

## Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej

Opracowane przez Grupę Roboczą do spraw prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej z przedstawicielami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz 12 towarzystw medycznych

Ze szczególnym udziałem Europejskiego Stowarzyszenia Kardiologii Prewencyjnej (EAPC, *European Association of Preventive Cardiology*)

**Autorzy/członkowie Grupy Roboczej:** Frank L.J. Visseren\* (Przewodniczący; Holandia), François Mach\* (Przewodniczący; Szwajcaria), Yvo M. Smulders† (Koordynator Grupy Roboczej; Holandia), David Carballot† (Koordynator Grupy Roboczej; Szwajcaria), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Maria Bäck (Szwecja), Athanasios Benetos<sup>8</sup> (Francja), Alessandro Biffi<sup>7,10</sup> (Włochy), José-Manuel Boavida<sup>9</sup> (Portugalia), Davide Capodanno (Włochy), Bernard Cosyns (Belgia), Carolyn Crawford (Irlandia Północna), Constantinos H. Davos (Grecja), Ileana Desormais (Francja), Emanuele Di Angelantonio (Wielka Brytania), Oscar H. Franco (Szwajcaria), Sigrun Halvorsen (Norwegia), F.D. Richard Hobbs<sup>13</sup> (Wielka Brytania), Monika Hollander (Holandia), Ewa A. Jankowska (Polska), Matthias Michal<sup>11</sup> (Niemcy), Simona Sacco<sup>6</sup> (Włochy), Naveed Sattar (Wielka Brytania), Lale Tokgozoglu<sup>2</sup> (Turcja), Serena Tonstad (Norwegia), Konstantinos P. Tsioufis<sup>5</sup> (Grecja), Ineke van Dis<sup>3</sup> (Holandia), Isabelle C. van Gelder (Holandia), Christoph Wanner<sup>4</sup> (Niemcy), Bryan Williams (Wielka Brytania), Grupa ds. dokumentów naukowych ESC (*ESC Scientific Document Group*)

**Recenzenci dokumentu:** Guy De Backer (Koordynator Recenzji z ramienia CPG) (Belgia), Vera Regitz-Zagrosek (Koordynator Recenzji z ramienia CPG) (Niemcy), Anne Hege Aamodt<sup>6</sup> (Norwegia), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Christian Albus<sup>11</sup> (Niemcy), Riccardo Asteggiano (Włochy), Magnus Bäck (Szwecja), Michael A. Borger (Niemcy), Carlos Brotons<sup>13</sup> (Hiszpania), Jelena Čelutkienė (Litwa), Renata Cifkova (Republika Czeska), Maja Cikes (Chorwacja), Francesco Cosentino (Włochy), Nikolaos Dagres (Niemcy), Tine De Backer (Belgia), Dirk De Bacquer (Belgia), Victoria Delgado (Holandia), Hester Den Ruijter (Holandia), Paul Dendale (Belgia), Heinz Drexel (Austria), Volkmar Falk (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Brian A. Ference (Wielka Brytania), Jean Ferrières (Francja), Marc Ferrini (Francja), Miles Fisher<sup>1</sup> (Wielka Brytania), Danilo Fliser<sup>4</sup> (Niemcy), Zlatko Fras (Słowenia), Dan Gaita<sup>3</sup> (Rumunia), Simona Giampaoli (Włochy), Stephan Gielen (Niemcy), Ian Graham (Irlandia), Catriona Jennings (Irlandia), Torben Jorgensen (Dania), Alexandra Kautzky-Willer<sup>12</sup> (Austria), Maryam Kavousi (Holandia), Wolfgang Koenig (Niemcy), Aleksandra Konradi (Rosja), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Ulf Landmesser (Niemcy), Madalena Lettino (Włochy), Basil S. Lewis (Izrael), Aleš Linhart (Republika Czeska), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Konstantinos Makrilakis<sup>9</sup> (Grecja), Giuseppe Mancía<sup>5</sup> (Włochy), Pedro Marques-Vidal (Szwajcaria), John William McEvoy (Irlandia), Paul McGreavy (Wielka Brytania), Bela Merkely (Węgry), Lis Neubeck (Wielka Brytania), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Joep Perk (Szwecja), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Massimo Piepoli (Włochy), Nana Goar Pogossova (Rosja), Eva Irene Bossano Prescott (Dania), Kausik K. Ray<sup>2</sup> (Wielka Brytania), Zeljko Reiner (Chorwacja), Dimitrios J. Richter (Grecja), Lars Rydén (Szwecja), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Marta Sitges (Hiszpania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Isabella Sudano (Szwajcaria), Monica Tiberi<sup>7,10</sup> (Włochy), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania), Andrea Ungar<sup>8</sup> (Włochy), W. M. Monique Verschuren (Holandia), Olov Wiklund (Szwecja), David Wood (Wielka Brytania/Irlandia), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Wszyscy eksperci uczestniczący w opracowaniu niniejszych wytycznych złożyli deklaracje dotyczące konfliktów interesów. Zostały one zebrane w jednym raporcie i opublikowane jako uzupełniający dokument jednocześnie z wytycznymi. Raport ten jest również dostępny na stronie internetowej ESC pod adresem [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

Towarzystwa wspierające oraz współpracujące przy tworzeniu wytycznych: <sup>1</sup>European Association for the Study of Diabetes (EASD); <sup>2</sup>European Atherosclerosis Society (EAS); <sup>3</sup>European Heart Network (EHN); <sup>4</sup>European Renal Association — European Dialysis and Transplant

Association (ERA-EDTA); <sup>5</sup>European Society of Hypertension (ESH); <sup>6</sup>European Stroke Organization (ESO); <sup>7</sup>European Federation of Sports Medicine Association (EFSMA); <sup>8</sup>European Geriatric Medicine Society (EuGMS); <sup>9</sup>International Diabetes Federation Europe (IDF Europe); <sup>10</sup>International Federation of Sport Medicine (FIMS); <sup>11</sup>International Society of Behavioural Medicine (ISBM); <sup>12</sup>International Society of Gender Medicine (IGM); <sup>13</sup>World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (WONCA) — Europe

**\*Autorzy korespondujący:** Obaj przewodniczący mieli równy wkład w powstanie dokumentu.

Frank Visseren, Department of Vascular Medicine, University Medical Center Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Netherlands, tel: p31 (0)88 7557324, e-mail: F.L.J.Visseren@umcutrecht.nl

François Mach, Cardiology Department, Geneva University Hospital, Perret-Gentil 4, 1211 Geneva, Switzerland, tel: p41 (0)22 372 71 92, e-mail: francois.mach@hcuge.ch †

Obaj koordynatorzy grupy roboczej mieli równy wkład w powstanie dokumentu.

Afiliacje autorów/członków grupy roboczej wymieniono w Informacji o autorach.

Członków Komisji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG, ESC Committee for Practice Guidelines) wymieniono w Dodatku.

**Agendy ESC zaangażowane w przygotowanie tego dokumentu Stowarzyszenia:** Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

**Rady:** ds. wad Zastawkowych Serca (Council on Valvular Heart Disease).

**Grupy Robocze:** Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy.

**Forum Pacjentów (Patient Forum)**

Treść tych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) opublikowano tylko do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część niniejszych wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani reprodukowana w dowolnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Zgodę można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa Oxford University Press, wydawcy czasopisma „European Heart Journal” i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC (journal.permissions@oup.com).

**Zastrzeżenie:** Wytyczne ESC wyrażają stanowisko tych towarzystw i opracowano je po uważnym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz danych naukowych dostępnych w momencie publikacji tego dokumentu. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, kiedy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i trafnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

Niniejszy artykuł został jednocześnie opublikowany w czasopismach „European Heart Journal” oraz „European Journal of Preventive Cardiology”. © European Society of Cardiology 2021. Wszystkie prawa zastrzeżone. Artykuły są identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic stylistycznych i różnic pisowni zgodnie ze stylami każdego z czasopism. Cytując niniejszy artykuł, można się posłużyć dowolną z tych publikacji. Prośby o zezwolenia proszę kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com.

Przetłumaczono z artykułu: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (European Heart Journal; 2021 — doi: 10.1093/eurheartj/ehab484).

Wydanie polskie na zlecenie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. ESC nie ponosi odpowiedzialności za tłumaczenie na język polski.

**Tłumaczenie:** dr n. med. Kamil Polok

**Konsultacja merytoryczna wersji polskiej:** dr hab. n. med. Artur Dziewierz, prof. UJ, prof. dr hab. n. med. Ewa A. Jankowska, prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski

## SPIS TREŚCI

1. Preambuła	8	3.2. Czynniki ryzyka i klasyfikacja ryzyka	16
2. Wprowadzenie	9	3.2.1. Czynniki ryzyka	16
2.1. Definicja oraz uzasadnienie	9	3.2.2. Płeć i płeć kulturowa oraz ich wpływ na zdrowie	17
2.2. Powstawanie wytycznych	11	3.2.3. Klasyfikacja ryzyka chorób sercowo-naczyniowych	18
2.3. Efektywność kosztowa	11	3.2.4. Komunikowanie ryzyka choroby sercowo-naczyniowej	31
2.4. Co nowego?	11	3.3. Potencjalne modyfikatory ryzyka	33
3. Czynniki ryzyka i choroby współistniejące	11	3.3.1. Czynniki psychospołeczne	34
3.1. Populacje docelowe dla oceny ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego	11		

3.3.2. Pochodzenie etniczne	34	4.7.3. Badania przesiewowe oraz diagnostyka nadciśnienia tętniczego	63
3.3.3. Badania obrazowe	35	4.7.4. Ocena kliniczna oraz stratyfikacja ryzyka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym	64
3.3.4. Zespół kruchości	35	4.7.5. Leczenie nadciśnienia tętniczego	65
3.3.5. Wywiad rodzinny	36	4.7.6. Oporne nadciśnienie tętnicze	67
3.3.6. Czynniki genetyczne	36	4.7.7. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet	69
3.3.7. Czynniki socjoekonomiczne	36	4.7.8. Czas leczenia i obserwacja	69
3.3.8. Narażenie środowiskowe	36	4.8. Cukrzyca	70
3.3.9. Biomarkery we krwi lub w moczu	37	4.8.1. Koncepcja kluczowych czynników ryzyka oraz nowsze paradygmaty	70
3.3.10. Budowa ciała	37	4.8.2. Cukrzyca typu 1	72
3.4. Choroby współistniejące	38	4.9. Leczenie przeciwzakrzepowe	72
3.4.1. Przewlekła choroba nerek	38	4.9.1. Leczenie przeciwzakrzepowe u osób bez choroby związanej z miażdżycą	72
3.4.2. Migotanie przedsionków	39	4.9.2. Leczenie przeciwzakrzepowe u osób ze stwierdzoną chorobą związaną z miażdżycą	73
3.4.3. Niewydolność serca	39	4.9.3. Inhibitory pompy protonowej	73
3.4.4. Nowotwór złośliwy	40	4.10. Leczenie przeciwzapalne	73
3.4.5. Przewlekła obturacyjna choroba płuc	41	4.11. Rehabilitacja kardiologiczna	73
3.4.6. Choroby zapalne	42	5. Strategie interwencyjne na poziomie populacyjnym	74
3.4.7. Infekcje (ludzki wirus niedoboru odporności, grypa, zapalenie przyzębia)	42	5.1. Podejście do profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych na poziomie populacyjnym	75
3.4.8. Migrena	43	5.2. Interwencje na poziomie populacyjnym dotyczące konkretnych czynników ryzyka	75
3.4.9. Zaburzenia snu oraz obturacyjny bezdech senny	43	5.2.1. Aktywność fizyczna	75
3.4.10. Zaburzenia psychiczne	43	5.2.2. Dieta	76
3.4.11. Niealkoholowe stłuszczenie wątroby	44	5.2.3. Palenie i użycie wyrobów tytoniowych	76
3.4.12. Stany typowe dla płci	44	5.2.4. Alkohol	76
4. Czynniki ryzyka oraz interwencje na poziomie indywidualnym	45	5.3. Środowisko, zanieczyszczenie powietrza oraz zmiany klimatyczne	76
4.1. Zalecenia dotyczące leczenia: klasa i poziom wiarygodności zaleceń oraz wolność wyboru	45	5.3.1. Zmiany klimatyczne	76
4.2. Optymalizacja postępowania w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego	45	5.4. Implikacje dla polityki zdrowia publicznego oraz poparcia na poziomie rządowym i pozarządowym	76
4.2.1. Cele komunikacji lekarz–pacjent	45	6. Optymalizacja ryzyka w poszczególnych chorobach układu sercowo-naczyniowego	76
4.2.2. Jak poprawić motywację?	45	6.1. Choroba wieńcowa	77
4.2.3. Optymalizacja stosowania się do farmakoterapii	46	6.2. Niewydolność serca	77
4.2.4. Cele terapeutyczne	46	6.3. Choroby naczyń mózgowych	79
4.3. Optymalizacja stylu życia	46	6.4. Miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych	80
4.3.1. Aktywność fizyczna i ćwiczenia	46	6.5. Przewlekła choroba nerek	80
4.3.2. Odżywianie i alkohol	48	6.6. Migotanie przedsionków	81
4.3.3. Masa i budowa ciała	51	6.7. Wielochorobowość	82
4.4. Opieka nad zdrowiem psychicznym oraz interwencje psychospołeczne	52	7. Główne przesłania	82
4.5. Interwencje dotyczące palenia tytoniu	53	8. Luki w danych naukowych	86
4.5.1. Zaprzestanie palenia tytoniu	53	9. „Co robić” oraz „czego nie robić” — podsumowanie najważniejszych zaleceń	90
4.5.2. Interwencje lekowe oparte na danych naukowych	53	10. Wskaźniki jakości	94
4.6. Lipidy	55	11. Suplement	94
4.6.1. Pomiary lipidów i lipoprotein	55		
4.6.2. Definiowanie docelowych stężeń lipidów	56		
4.6.3. Strategie kontroli dyslipidemii	57		
4.6.4. Ważne podgrupy pacjentów	60		
4.7. Ciśnienie tętnicze	62		
4.7.1. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego	63		
4.7.2. Pomiary ciśnienia tętniczego krwi	63		

12. Informacja o autorach	94
13. Dodatek	94
14. Piśmiennictwo	96

### TABELE Z ZALECENIAMI

Zalecenia dotyczące oceny ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego	16
Zalecenia dotyczące szacowania ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego	31
Zalecenia dotyczące komunikowania ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego	33
Zalecenia dotyczące modyfikatorów ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego	33
Zalecenia dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z zanieczyszczeniem powietrza	37
Zalecenia dotyczące oceny chorób sercowo-naczyniowych przy współwystępowaniu specyficznych chorób towarzyszących	38
Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej	46
Zalecenia dotyczące odżywiania i alkoholu	48
Zalecenia dotyczące masy ciała	51
Zalecenia dotyczące zdrowia psychicznego oraz interwencji psychospołecznych na poziomie indywidualnym	52
Zalecenia dotyczące strategii interwencji w zakresie palenia tytoniu	53
Zalecenia dotyczące docelowych wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości	56
Zalecenia dotyczące farmakologicznego obniżania poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości u pacjentów w wieku <70 lat	59
Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z hipertriglicerydemią	60
Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób starszych (≥70 r.ż.)	61
Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii w cukrzycy	61
Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą chorobą nerek (stopnie 3–5 wg <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> )	62
Podsumowanie wytycznych dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym	62
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą	70
Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego	72
Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzapalnego	73
Zalecenia dotyczące rehabilitacji kardiologicznej	73
Zalecenia dotyczące strategii interwencyjnych na poziomie populacyjnym	74
Zalecenia dotyczące pacjentów z chorobą niedokrwienną serca	77
Zalecenia dotyczące interwencji farmakologicznych i niefarmakologicznych u pacjentów z objawową (klasa <i>New York Heart Association II–IV</i> ) niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa	

lewej komory <40%) o udowodnionych korzyściach w zakresie wyników leczenia, obejmujących chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową	78
Zalecenia dotyczące pacjentów z chorobą naczyń mózgowych	79
Zalecenia dotyczące pacjentów z miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych: optymalne leczenie farmakologiczne	80
Zalecenia dotyczące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek: optymalne leczenie farmakologiczne	81
Zalecenia dotyczące interwencji w zakresie stylu życia oraz optymalizacji czynników ryzyka oraz leczenia chorób towarzyszących u pacjentów z migotaniem przedsionków	81

### SPIS TABEL

<b>Tabela 1.</b> Klasy zaleceń	8
<b>Tabela 2.</b> Poziom wiarygodności danych naukowych	9
<b>Tabela 3.</b> Co nowego w wytycznych?	12
<b>Tabela 4.</b> Kategorie pacjentów oraz związane z nimi ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego	19
<b>Tabela 5.</b> Kategoria ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oparte o skale SCORE2 i SCORE2-OP u pozornie zdrowych osób z podziałem na kategorie wiekowe	26
<b>Tabela 6.</b> Cele terapeutyczne w różnych kategoriach pacjentów	47
<b>Tabela 7.</b> Klasyfikacja intensywności aktywności fizycznej oraz przykłady względnych i bezwzględnych poziomów intensywności	49
<b>Tabela 8.</b> Cechy zdrowej diety	49
<b>Tabela 9.</b> „Bardzo krótka porada” na temat zaprzestania palenia tytoniu	55
<b>Tabela 10.</b> Korespondujące stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości oraz poziomy apolipoproteiny B dla powszechnie stosowanych docelowych wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości	56
<b>Tabela 11.</b> Kryteria diagnostyczne rodzinnej hipercholesterolemii opracowane przez <i>Dutch Lipid Clinic Network</i>	62
<b>Tabela 12.</b> Kategorie konwencjonalnie mierzonego gabinetowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej	64
<b>Tabela 13.</b> Definicje nadciśnienia tętniczego według gabinetowych, ambulatoryjnych i domowych pomiarów ciśnienia tętniczego krwi	64
<b>Tabela 14.</b> Rozważania dotyczące pomiaru ciśnienia tętniczego krwi	65
<b>Tabela 15.</b> Wskazania do domowych pomiarów lub całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego	65
<b>Tabela 16.</b> Rutynowe badania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym	67
<b>Tabela 17.</b> Cechy pacjentów, które powinny zwiększać czujność w kierunku wtórnego nadciśnienia tętniczego	67

**Tabela 18.** Zalecane docelowe zakresy ciśnienia tętniczego krwi w pomiarach gabinetowych. Pierwszym krokiem we wszystkich grupach jest redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi <140 mm Hg 69

## SPIS RYCIN

<b>Rycina 1.</b> Ilustracja centralna	10
<b>Rycina 2.</b> Przykłady podejścia krok po kroku do stratyfikacji ryzyka oraz opcji terapeutycznych	20
<b>Rycina 3.</b> Karty ryzyka zakończonych i niezakończonych zgonem epizodów chorób układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, udar mózgu) zatytułowane <i>Systematic Coronary Risk Estimation 2</i> oraz <i>Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons</i>	21
<b>Rycina 4.</b> Podział regionów według ryzyka na podstawie współczynników śmiertelności raportowanych przez Światową Organizację Zdrowia	25
<b>Rycina 5.</b> Schematyczne przedstawienie rosnących progów 10-letniego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego z podziałem na grupy wiekowe	26
<b>Rycina 6.</b> Schemat oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leczenia czynników ryzyka u pozornie zdrowych osób	28
<b>Rycina 7.</b> Schemat oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leczenia czynników ryzyka u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą	29
<b>Rycina 8.</b> Schemat oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leczenia czynników ryzyka u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2	32
<b>Rycina 9.</b> Rola czynników ryzyka oraz chorób towarzyszących w migotaniu przedsionków	40
<b>Rycina 10.</b> Szacowana procentowa zmiana ryzyka choroby niedokrwiennej serca związana z izokaloryczną substytucją tłuszczów nasyconych innymi typami tłuszczów lub węglowodanów	50
<b>Rycina 11.</b> Zysk w perspektywie całego życia w zakresie choroby sercowo-naczyniowej związanej z miażdżycą wynikający z zaprzestania palenia tytoniu u pozornie zdrowych osób w oparciu o następujące czynniki ryzyka: wiek, płeć, skurczowe ciśnienie tętnicze oraz stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości	54
<b>Rycina 12.</b> Średnia liczba zyskanych lat wolnych od choroby sercowo-naczyniowej na redukcję o każdy 1 mmol/l (40 mg/dl) cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości u pozornie zdrowych osób	58
<b>Rycina 13.</b> Spodziewana redukcja stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości dla terapii złożonych	59
<b>Rycina 14.</b> Badania przesiewowe oraz diagnostyka nadciśnienia tętniczego	66
<b>Rycina 15.</b> Korzyść w perspektywie całego życia wynikająca z obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mm Hg u pozornie zdrowych osób na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek,	

płeć, aktualne palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze, cholesterol frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości 68

**Rycina 16.** Główna strategia leczenia nadciśnienia tętniczego 69

## SKRÓTY I AKRONIMY

%HR <sub>max</sub>	(percentage of maximum heart rate), procent maksymalnej częstotliwości akcji serca
ABC	<i>Atrial fibrillation Better Care</i>
ABI	(ankle brachial index), wskaźnik kostka–ramię
ABPM	(ambulatory blood pressure monitoring), całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego
ACE	(angiotensin-converting enzyme), enzym konwertujący angiotensynę
ACR	(albumin-to-creatinine ratio), stosunek albuminy do kreatyniny
ACS	(acute coronary syndrome), ostry zespół wieńcowy
ADA	(American Diabetes Association)
ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation</i> (skala ryzyka)
AF	(atrial fibrillation), migotanie przedsionków
AMI	(acute myocardial infarction), ostry zawał mięśnia sercowego
ARB	(angiotensin receptor blocker), antagonist receptoru angiotensynowego
ARNI	(angiotensin receptor neprilysin inhibitor), antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny
ASCEND	<i>A Study of Cardiovascular Events in Diabetes</i>
ASCVD	(atherosclerotic cardiovascular disease), choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą
BMI	(body mass index), wskaźnik masy ciała
BP	(blood pressure), ciśnienie tętnicze krwi
CAC	(coronary artery calcium), wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych
CAD	(coronary artery disease), choroba wieńcowa
CCB	(calcium channel blocker), antagonist wapnia
CCS	(chronic coronary syndromes), przewlekły zespół wieńcowy
CCTA	(contrast computed tomography angiography), tomografia wielorzędowa tętnic wieńcowych

CHD	( <i>coronary heart disease</i> ), choroba niedokrwienna serca	EUROASPIRE	<i>European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events</i> (skala ryzyka)
CI	( <i>confidence interval</i> ), przedział ufności	FEV1	( <i>forced expiratory volume in 1 second</i> ), natężona objętość wydechowa w ciągu 1 sekundy
CKD	( <i>chronic kidney disease</i> ), przewlekła choroba nerek	FH	( <i>familial hypercholesterolaemia</i> ), rodzinna hipercholesterolemia
COPD	( <i>chronic obstructive pulmonary disease</i> ), przewlekła obturacyjna choroba płuc	FITT	( <i>frequency, intensity, time duration, and type of exercise</i> ), częstość, intensywność, czas trwania, typ ćwiczeń
CPG	( <i>Clinical Practice Guidelines Committee</i> ), Komisja ESC ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej	GFR	( <i>glomerular filtration rate</i> ), współczynnik filtracji kłębuszkowej
CR	( <i>cardiac rehabilitation</i> ), rehabilitacja kardiologiczna	GLP-1RA	( <i>glucagon-like peptide-1 receptor agonist</i> ), agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1
CTA	( <i>computed tomography angiography</i> ), angiografia tomografii komputerowej	HbA1c	( <i>glycated haemoglobin</i> ), hemoglobina glikowana
CV	( <i>cardiovascular</i> ), sercowo-naczyniowy	HBPM	( <i>home blood pressure monitoring</i> ), domowe pomiary ciśnienia tętniczego
CVD	( <i>cardiovascular disease</i> ), choroba sercowo-naczyniowa	HDL-C	( <i>high-density lipoprotein cholesterol</i> ), cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości
DAPT	( <i>dual antiplatelet therapy</i> ), podwójne leczenie przeciwplatetkowe	HF	( <i>heart failure</i> ), niewydolność serca
DBP	( <i>diastolic blood pressure</i> ), rozkurczowe ciśnienie tętnicze	HFpEF	( <i>heart failure with preserved ejection fraction</i> ), niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową
DIAL	<i>Diabetes lifetime-perspective prediction</i>	HFrEF	( <i>heart failure with reduced ejection fraction</i> ), niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową
DM	( <i>diabetes mellitus</i> ), cukrzyca	HIV	( <i>human immunodeficiency virus</i> ), ludzki wirus niedoboru odporności
EAPC	( <i>European Association of Preventive Cardiology</i> ), Europejskie Stowarzyszenie Kardiologii Prewencyjnej	HMOD	( <i>hypertension-mediated organ damage</i> ), uszkodzenie narządowe wtórne do nadciśnienia tętniczego
EAS	( <i>European Atherosclerosis Society</i> ), Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą	HR	( <i>hazard ratio</i> ), hazard względny
EASD	( <i>European Association for the Study of Diabetes</i> ), Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą	IL	( <i>interleukin</i> ), interleukina
EBCR	( <i>exercise-based cardiac rehabilitation</i> ), rehabilitacja kardiologiczna oparta na ćwiczeniach fizycznych	IMPROVE-IT	<i>Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial</i>
ED	( <i>erectile dysfunction</i> ), zaburzenia erekcji	IMT	( <i>intima-media thickness</i> ), grubość kompleksu intima-media
eGFR	( <i>estimated glomerular filtration rate</i> ), szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej	LDL	( <i>low-density lipoprotein</i> ), lipoproteina o niskiej gęstości
EKG	elektrokardiogram	LDL-C	( <i>low-density lipoprotein cholesterol</i> ), cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości
ESC	( <i>European Society of Cardiology</i> ), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne	LDLR	( <i>low-density lipoprotein receptor</i> ), receptor lipoproteiny o niskiej gęstości
ESH	( <i>European Society of Hypertension</i> ), Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego		
ESVS	( <i>European Society for Vascular Surgery</i> ), Europejskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej		

LEAD	( <i>lower extremity artery disease</i> ), miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych	RAS	( <i>renin-angiotensin system</i> ), układ renina–angiotensyna
LIFE-CVD	<i>LIFETIME-perspective CardioVascular Disease</i>	RCT	( <i>randomized controlled trial</i> ), badanie kliniczne z randomizacją
LV	( <i>left ventricular/ventricle</i> ), lewokomorowy/lewa komora serca	REDUCE-IT	<i>Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl — Intervention Trial</i>
LVEF	( <i>left ventricular ejection fraction</i> ), frakcja wyrzutowa lewej komory	REWIND	<i>Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes</i>
MACE	( <i>major adverse cardiovascular events</i> ), istotne incydenty sercowo-naczyniowe	RPE	( <i>rating of perceived exertion</i> ), ocena odczuwanego zmęczenia
MET	( <i>metabolic equivalent of task</i> ), ekwiwalent metaboliczny	RR	( <i>relative risk</i> ), ryzyko względne
mHealth	( <i>mobile device-based Healthcare</i> ), opieka zdrowotna oparta o urządzenia mobilne	SBP	( <i>systolic blood pressure</i> ), skurczowe ciśnienie tętnicze
MRA	( <i>mineralocorticoid receptor antagonist</i> ), antagonist receptoru mineralokortykoidowego	SCORE	( <i>Systemic Coronary Risk Estimation</i> ), skala oceny ryzyka wieńcowego
MUFA	( <i>monounsaturated fatty acid</i> ), jednonienasycone kwasy tłuszczowe	SCORE2-OP	( <i>Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons</i> ), skala oceny ryzyka wieńcowego u osób starszych
NAFLD	( <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> ), niealkoholowe stłuszczenie wątroby	SGLT2	( <i>sodium-glucose cotransporter 2</i> ), kotransporter sodowo-glukozowy typu 2
NRT	( <i>nicotine-replacement therapy</i> ), nikotynowa terapia substytucyjna	SMART	<i>Secondary Manifestations of Arterial Disease</i>
NYHA	( <i>New York Heart Association</i> ), Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne	SMART-REACH	<i>Secondary Manifestations of Arterial Disease-Reduction of Atherothrombosis for Continued Health</i>
OR	( <i>odds ratio</i> ), iloraz szans	SNRI	( <i>serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor</i> ), inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
OSA	( <i>obstructive sleep apnoea</i> ), obturacyjny bezdech senny	SSRI	( <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> ), selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny
PA	( <i>physical activity</i> ), aktywność fizyczna	TIA	( <i>transient ischaemic attack</i> ), przejściowy napad niedokrwienny
PAD	( <i>peripheral artery disease</i> ), choroba tętnic obwodowych	TNF	( <i>tumour necrosis factor</i> ), czynnik martwicy nowotworów
PAP	( <i>positive airway pressure</i> ), dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych	TOD	( <i>target organ damage</i> ), uszkodzenie narządu końcowego
PCI	( <i>percutaneous coronary intervention</i> ), przezskórna interwencja wieńcowa	UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
PCSK9	( <i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i> ), konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9	VO <sub>2</sub>	zużycie tlenu
PM	( <i>particulate matter</i> ), cząstki stałe	WHO	( <i>World Health Organization</i> ), Światowa Organizacja Zdrowia
PM2.5	( <i>particulate matter &lt;2.5 mm</i> ), cząstki stałe mniejsze niż 2,5 mm		
PUFA	( <i>polyunsaturated fatty acid</i> ), wielonienasycone kwasy tłuszczowe		
QI	( <i>quality indicator</i> ), wskaźnik jakości		
RAAS	( <i>renin-angiotensin-aldosterone system</i> ), układ renina–angiotensyna–aldosteron		

**Słowa kluczowe:** ciśnienie tętnicze krwi, cukrzyca, czynniki psychospołeczne, kontrola ryzyka, korzyści w perspektywie całego życia, podejście krok po kroku, lipidy, odżywianie, szacowanie ryzyka, palenie tytoniu, personalizacja, populacja, prewencja, ryzyko w perspektywie całego życia, wspólne podejmowanie decyzji, wytyczne, zanieczyszczenie powietrza, zdrowy styl życia, zmiany klimatyczne

## 1. PREAMBUŁA

Wytyczne są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi dostępne dane naukowe, a ich celem jest wspomaganie personelu medycznego w oferowaniu najlepszych strategii postępowania indywidualnemu pacjentowi z konkretną jednostką chorobową. Wytyczne oraz zawarte w nich zalecenia powinny ułatwiać podejmowanie decyzji przez personel medyczny w codziennej praktyce. Jednakże ostateczne decyzje dotyczące danego pacjenta powinny być podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie w porozumieniu z pacjentem lub jego opiekunem.

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz inne towarzystwa i organizacje wydały w ostatnich latach liczne wytyczne. Z uwagi na ich wpływ na praktykę kliniczną stworzono kryteria jakości tworzenia wytycznych, tak by wszystkie podejmowane decyzje były transparentne dla użytkownika. Zalecenia dotyczące formułowania i wydawania wytycznych ESC można znaleźć na stronie internetowej ECS ([www.escardio.org/Guidelines](http://www.escardio.org/Guidelines)). Wytyczne ESC reprezentują oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są regularnie aktualizowane.

Poza publikacją wytycznych praktyki klinicznej, ESC prowadzi program europejskich badań obserwacyjnych (*EURObservational Research Programme*) obejmujący międzynarodowe rejestry chorób i interwencji sercowo-naczyniowych, które mają kluczowe znaczenie dla oceny procesów diagnostycznych i terapeutycznych, wykorzystania zasobów oraz stosowania się do wytycznych. Rejestry te mają na celu poprawę zrozumienia praktyki medycznej w Europie i na świecie na podstawie wysokiej jakości danych zbieranych podczas rutynowej praktyki klinicznej.

Ponadto ESC stworzyło oraz zawarło w tym dokumencie zestaw wskaźników jakości (QI, *quality indicators*), będących narzędziami służącymi do oceny poziomu implementacji wytycznych, które mogą być wykorzystywane przez ESC, szpitale, świadczeniodawców i personel medyczny do oceny praktyki klinicznej oraz zostać zastosowane w programach edukacyjnych wraz z najważniejszymi informacjami płynącymi z wytycznych w celu poprawy jakości opieki medycznej i wyników leczenia.

Członkowie Grupy Roboczej, która przygotowała niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez ESC, z uwzględnieniem przedstawicieli odpowiednich grup specjalistycznych ESC, tak by reprezentowali profesjonalistów odpowiadających za opiekę medyczną nad pacjentami z danym schorzeniem. Wybrani eksperci w danej dziedzinie przeprowadzili wyczerpujący przegląd opublikowanych danych na temat postępowania w danej chorobie zgodnie z polityką przyjętą przez Komisję ESC ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (ESC CPG, *ESC Committee for Practice Guidelines*). Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym ocenę stosunku ryzyka do korzyści. Poziom wiarygodności danych oraz klasa zalecenia w odniesieniu do konkretnych opcji terapeutycznych zostały wyważone i uporządkowane z wykorzystaniem wcześniej zdefiniowanych skal, zgodnie z poniższym opisem.

Ekspertsi należący do panelu przygotowującego tekst wytycznych oraz panelu oceniającego złożyli deklaracje dotyczące wszystkich związków potencjalnie mogących zostać uznanymi za rzeczywiste lub potencjalne źródło konfliktu interesów. Ich deklaracje konfliktu interesów zostały przeanalizowane zgodnie z odpowiednimi regułami ESC i są dostępne na stronie ESC (<https://www.escardio.org/guidelines>). Zostały zebrane w jednym raporcie i opublikowane w dokumencie uzupełniającym wydanym jednocześnie z wytycznymi.

Takie procedury zapewniają transparentność oraz zapobiegają potencjalnym błędom systematycznym procesu tworzenia i oceny wytycznych. Wszelkie zmiany w deklaracjach konfliktu interesów, które miały miejsce podczas pisania wytycznych zostały przekazane ESC i były na bieżąco aktualizowane. Grupa Robocza otrzymała całość wsparcia finansowego od ESC bez udziału przemysłu zdrowotnego.

Komisja ESC ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej nadzoruje i koordynuje przygotowanie nowych wytycznych. Jest także odpowiedzialna za proces zatwierdzania wytycznych. Wytyczne ESC są poddawane szczegółowej ocenie przez CPG i ekspertów zewnętrznych. Po odpowiednich korektach wytyczne są zatwierdzane przez wszystkich ekspertów należących do Grupy Robo-

**Tabela 1.** Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Proponowany sposób formułowania zalecenia
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	Zaleca się lub jest wskazane
Klasa II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne	
Klasa IIa	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć
Klasa IIb	Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

**Tabela 2.** Poziom wiarygodności danych naukowych

Poziom A	Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

czej. Ostateczna wersja dokumentu jest zatwierdzana do publikacji przez CPG w „European Heart Journal”. Wytyczne zostały stworzone po dokładnej analizie wiedzy naukowej i medycznej oraz danych naukowych dostępnych w momencie ich zatwierdzenia.

Zadanie opracowywania wytycznych ESC obejmuje również tworzenie narzędzi edukacyjnych oraz programów implementacji wytycznych, w tym skróconych kieszonkowych wersji wytycznych, slajdów podsumowujących, kart podsumowujących dla niespecjalistów oraz elektronicznej wersji możliwej do wykorzystania w wersji cyfrowej (np. na smartfonach). Wersje te stanowią skrót, w związku z czym w celu uzyskania bardziej szczegółowych wiadomości użytkownik powinien każdorazowo skorzystać z pełnego tekstu wytycznych, który jest dostępny za darmo na stronach internetowych ESC i „European Heart Journal”. Krajowe towarzystwa kardiologiczne ESC są zachęcane do promowania, adaptowania, tłumaczenia oraz wdrażania wszystkich wytycznych ESC. Programy wdrożeniowe są potrzebne, ponieważ wykazano, że wyniki leczenia chorób mogą być lepsze dzięki dokładnemu stosowaniu się do zaleceń klinicznych.

Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej do pełnego uwzględniania wytycznych ESC podczas podejmowania decyzji klinicznych oraz w określaniu i wdrażaniu prewencyjnych, diagnostycznych i terapeutycznych strategii medycznych. Jednakże wytyczne ESC w żaden sposób nie zwalniają z indywidualnej odpowiedzialności personelu medycznego za podejmowanie odpowiednich i trafnych decyzji po uwzględnieniu stanu zdrowia danego pacjenta oraz w porozumieniu z pacjentem lub w stosownych przypadkach i/lub gdy jest to wymagane z jego opiekunem. Odpowiedzialnością medyka jest także weryfikacja zasad i regulacji dotyczących leków oraz urządzeń obowiązujących w danym momencie w danym kraju.

## 2. WPROWADZENIE

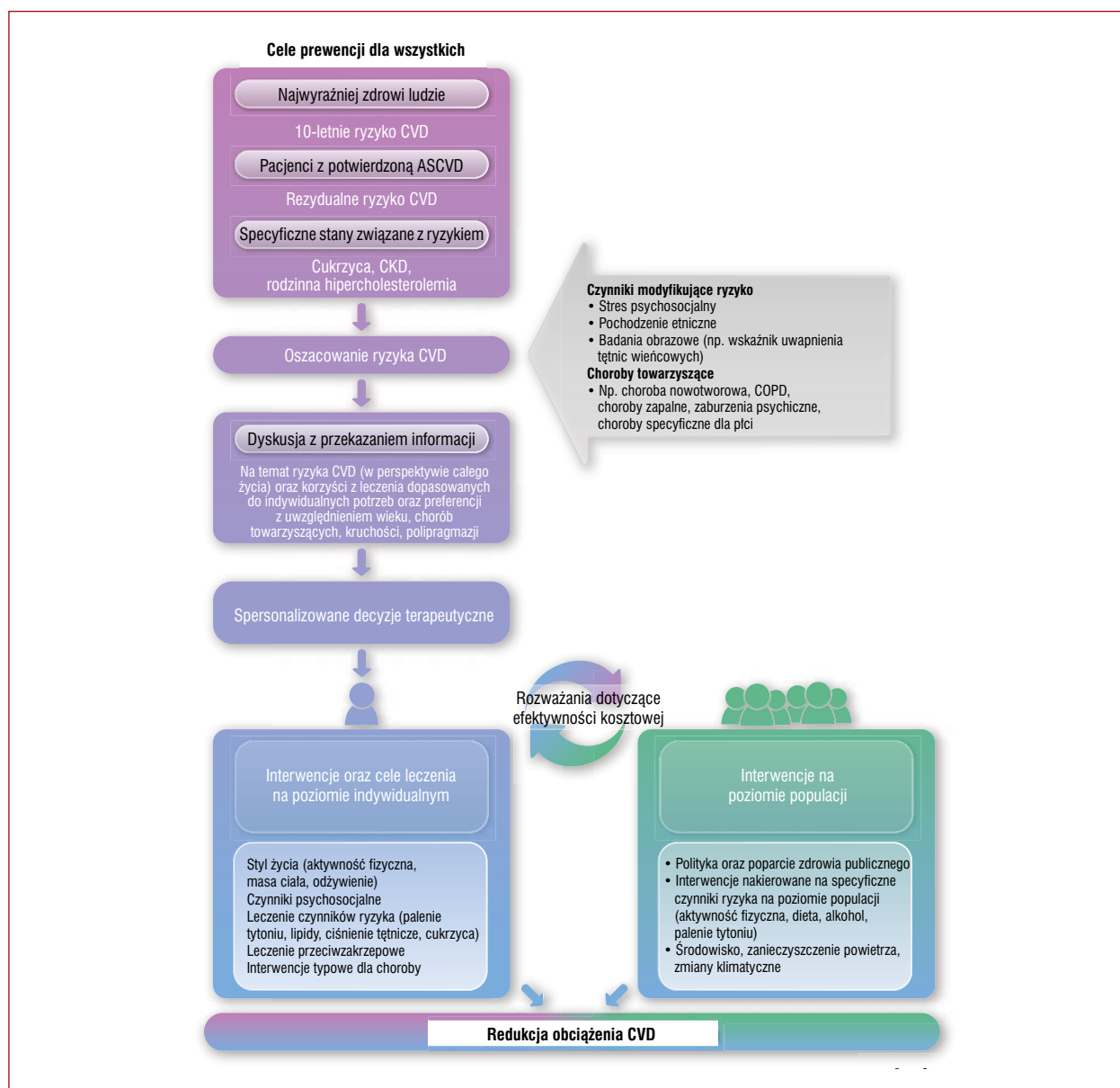
Częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) związanych z miażdżycą (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) oraz związana z nimi śmiertelność ulegają obniżeniu w wielu krajach europejskich, jednak ASCVD wciąż pozostają główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności. W kil-

ku ostatnich dekadach zidentyfikowano główne czynniki ryzyka ASCVD. Najważniejszym sposobem zapobiegania ASCVD jest promocja zdrowego stylu życia przez całe życie, w szczególności niepalenia tytoniu. Stworzono skuteczne i bezpieczne metody eliminacji czynników ryzyka, a większość stosowanych leków jest obecnie generyczna i dostępna w niskich cenach. Niemniej jednak, częstość nieprzestrzegania zasad zdrowego stylu życia pozostaje wysoka, a czynniki ryzyka ASCVD są często źle leczone, nawet u pacjentów wysokiego (rezydującego) ryzyka CVD [1]. Zapobieganie zdarzeniom CV poprzez redukcję ryzyka CVD stanowi temat niniejszych wytycznych.

### 2.1. Definicja oraz uzasadnienie

Obecne wytyczne zostały stworzone, by wesprzeć członków personelu medycznego w ich staraniach o redukcję obciążenia ASCVD zarówno u indywidualnych pacjentów, jak i na poziomie populacji. Poprzednie europejskie wytyczne dotyczące prewencji CVD w praktyce klinicznej opublikowano w 2016 roku [2]. Niedawne postępy w przewidywaniu ryzyka oraz korzyści z leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, jak również w zakresie nowych metod oraz celów leczenia wymagały stworzenia nowych zaktualizowanych wytycznych. Aktualne wytyczne dotyczące prewencji CVD w praktyce klinicznej skupiają się zasadniczo, jednak nie wyłącznie, na czynnikach ryzyka, klasyfikacji ryzyka oraz prewencji ASCVD.

Aktualne wytyczne dostarczają zaleceń dotyczących prewencji ASCVD, by ułatwić wspólne podejmowanie decyzji przez pacjenta i opiekującego się nim personel medyczny w oparciu o indywidualne cechy pacjenta. Szczególną uwagę poświęcono różnicom wynikającym z wieku, płci i płci kulturowej, spodziewanego czasu przeżycia, profilów czynników ryzyka, pochodzenia etnicznego oraz geograficznego. Szacowanie ryzyka CVD, nie tylko u pozornie zdrowych osób, ale również u osób starszych oraz u pacjentów z rozpoznaną ASCVD lub cukrzycą (DM, *diabetes mellitus*), dostarcza informacji niezbędnych do doboru interwencji dopasowanych na poziomie indywidualnym. Cele terapeutyczne mogą być indywidualizowane krok po kroku. „Rezydujące” ryzyko CVD definiuje się jako ryzyko oszacowane po wstępnych zmianach w stylu życia oraz leczeniu czynników ryzyka



**Rycina 1.** Ilustracja centralna

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; CKD, przewlekła choroba nerek; COPD, przewlekła obturacyjna choroba płuc; CVD, choroba sercowo-naczyniowa

i jest zwykle używane u pacjentów z rozpoznaną ASCVD. U młodszych, pozornie zdrowych osób, istnieją metody szacowania ryzyka CVD w perspektywie całego życia, wspierające decyzje dotyczące leczenia, które zastąpiły algorytmy oceny 10-letniego ryzyka, które konsekwentnie oszacowują niskie ryzyko 10-letnie nawet przy obecności czynników wysokiego ryzyka. W starzejącej się populacji decyzje kliniczne wymagają specyficznej skali ryzyka CVD, która uwzględnia kompetytywne ryzyko nie-CVD, a także specyficzne kwestie dotyczące leczenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) oraz ciśnienia tętniczego krwi (BP, *blood pressure*). Szacowanie korzyści w perspektywie całego życia u indywidualnego pacjenta płynących z zaprzestania pa-

lenia tytoniu, obniżenia LDL-C oraz BP oferuje możliwości komunikowania zalet wynikających z leczenia w sposób łatwy do zrozumienia. Spersonalizowane decyzje terapeutyczne z wykorzystaniem szacowania ryzyka CVD oraz stopniowego podejścia do leczenia są bardziej złożone niż ogólna strategia prewencji odpowiednia dla wszystkich, jednak odzwierciedlają różnorodność pacjentów oraz ich charakterystyki obserwowane w praktyce klinicznej.

Cele terapeutyczne dotyczące LDL-C, BP oraz kontroli glikemii u pacjentów z DM pozostają tożsame z zalecaniami ostatnich wytycznych ESC [3–5]. Poniższe wytyczne proponują nowe, krokowe podejście do intensyfikacji leczenia jako narzędzie wspomagające lekarzy i pacjentów w dążeniu do celu w sposób odpowiadający profilowi pacjentów

i ich preferencjom. Co ważne, nowe dane naukowe i/lub nowy konsensus mogły doprowadzić do pewnych różnic ze wspomnianymi szczegółowymi wytycznymi ESC. Zaprezentowano także nowe dane naukowe dotyczące schematów leczenia przeciwzakrzepowego w prewencji ASCVD. Ujęto również aspekty specyficzne dla płci.

Prewencja ASCVD wymaga zintegrowanego, interdyscyplinarnego podejścia obejmującego wsparcie różnych dyscyplin i obszarów ekspertyzy. Wspólna praca skupiona na pacjencie i rodzinie jest niezbędna, by odnieść się do wszystkich kluczowych elementów prewencji i rehabilitacji, takich jak modyfikacja stylu życia, czynniki psychospołeczne, leczenie czynników ryzyka oraz determinanty społeczne (ryc. 1).

## 2.2. Powstawanie wytycznych

Przewodniczący i członkowie Grupy Roboczej zostali wyznaczeni przez CPG ESC. Każdemu członkowi Grupy Roboczej przypisano konkretne elementy tekstu, które były następnie recenzowane przez innych autorów (pod) rozdziałów, koordynatorów rozdziałów oraz przewodniczących. Tekst powstawał przez 11 miesięcy, w ciągu których członkowie Grupy Roboczej spotkali się trzykrotnie oraz intensywnie korespondowali pomiędzy spotkaniami. Panel recenzujący składał się z ekspertów wybranych przez wszystkie towarzystwa naukowe uczestniczące w pisaniu niniejszych wytycznych, a nie wyłącznie przez ESC.

## 2.3. Efektywność kosztowa

Grupa Robocza jest świadoma, że budżety systemów ochrony zdrowia są w wielu przypadkach ograniczone, w związku z czym niektóre zalecenia i cele nie zawsze mogą być osiągalne. Jednakże obecne wytyczne nie obejmują analizy efektywności kosztowej. Duże krajowe i regionalne różnice w budżetach i kosztach związanych z interwencjami oraz chorobami/zdarzeniami uniemożliwiają stworzenie wiarygodnych i uniwersalnych analiz efektywności kosztowej. Mimo to część wytycznych ma wyraźne implikacje finansowe dotyczące kosztów dla indywidualnego pacjenta i/lub wpływu na budżet. Część tych zaleceń odnosi się do diagnozy (np. stosowanie kosztownych badań obrazowych, takich jak tomografia komputerowa na szeroką skalę), inne do interwencji (np. drogie leki, takie jak nowe leki obniżające stężenie lipidów oraz leki przeciwcukrzycowe). W przypadku takich zaleceń niewłaściwe jest ich bezwarunkowe wdrażanie bez wcześniejszego uwzględnienia efektywności kosztowej w kontekście krajowym bądź regionalnym lub idealnie, przeprowadzenia formalnej analizy efektywności kosztowej z parametrami i progami efektywności kosztowej typowymi dla danego kraju.

## 2.4. Co nowego?

Nowe zalecenia oraz nowe i zrewidowane koncepcje zaprezentowano w tabeli 3.

# 3. CZYNNIKI RYZYKA I CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

## 3.1. Populacje docelowe dla oceny ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Ocena ryzyka CVD lub ukierunkowane na nie badania przesiewowe mogą być prowadzone w sposób okazjonalny lub systematyczny. Badania przesiewowe okazjonalne, czyli bez ustalonej wcześniej strategii, są wykonywane, gdy dana osoba zgłasza się z jakiejś innej przyczyny niż CVD. Badania przesiewowe systematyczne mogą być prowadzone w populacji ogólnej jako element oficjalnego programu badań przesiewowych z wzywaniem oraz powtarzaniem wzywaniem pacjentów lub w docelowych subpopulacjach, na przykład u osób z DM typu 2 lub wywiadem rodzinnym wczesnego występowania CVD. Badania przesiewowe systematyczne skutkują poprawą w zakresie czynników ryzyka, jednak nie mają wpływu na wyniki leczenia CVD [6–9]. Badania przesiewowe okazjonalne nakierowane na czynniki ryzyka ASCVD, takie jak BP lub lipidy, są skuteczne w zakresie zwiększania częstości wykrywania i są zalecane, jednakże ich korzystny wpływ na wyniki leczenia pozostaje niepewny [10].

Ustrukturyzowane programy krajowe mające na celu identyfikację nierozpoznanych czynników ryzyka ASCVD u osób dorosłych w wieku >40 lat bez DM lub ASCVD oraz podejmowania u nich leczenia przyniosły lepszą kontrolę czynników ryzyka, lecz wyniki dotyczące efektów leczenia pozostają niespójne [11, 12]. Strategia wysokiego ryzyka, polegająca na zapraszaniu populacji z przewidywanym najwyższym ryzykiem oszacowanym na podstawie zintegrowanej skali ryzyka, byłaby równie skuteczna w zapobieganiu nowym przypadkom CVD oraz wiązałaby się z potencjalną redukcją kosztów [13]. Wyniki dużego badania oceniającego mobilne ultrasonograficzne badanie przesiewowe tętniaka aorty, miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych (PAD, *peripheral artery disease*) oraz nadciśnienia tętniczego u mężczyzn w wieku 65–74 lat wykazały spadek śmiertelności o 7% w 5-letniej obserwacji [14].

Jednym z aspektów badań przesiewowych spotykającym się z powszechną krytyką jest ryzyko uzyskania wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych, które mogą być szkodliwe. Jednakże dane dotyczące badań przesiewowych CVD wykazują, że ich uczestnicy nie zgłaszają dyskomfortu psychicznego [15–18].

Systematyczna ocena ryzyka CVD w populacji ogólnej (dorośli mężczyźni w wieku >40 lat oraz kobiety w wieku >50 lat) bez stwierdzonych czynników ryzyka CV wydaje się nie być efektywna kosztowo w redukcji przyszłych zdarzeń naczyniowych oraz przedwczesnego zgonu, przynajmniej w obserwacji krótkoterminowej, lecz zwiększa wykrywalność czynników ryzyka CV. Ocena ryzyka nie jest jednorazowym zdarzeniem, wymaga powtarzania, przykładowo co 5 lat, jednakże na chwilę obecną brakuje empirycznych danych na temat odpowiednich odstępów czasowych.

**Tabela 3.** Co nowego w wytycznych?

Nowe lub zmienione	Zalecenie w 2013	Klasa	Zalecenie w 2021	Klasa
<b>Rozdział 3. Czynniki ryzyka i choroby towarzyszące</b>				
Nowe			U pozornie zdrowych osób w wieku <70 lat bez stwierdzonych ASCVD, DM, CKD, genetycznych/rzadkich zaburzeń lipidowych lub BP zaleca się szacowanie 10-letniego ryzyka śmiertelnych oraz niezakończonych zgonem CVD z wykorzystaniem SCORE2	I
Nowe			U pozornie zdrowych osób w wieku ≥70 lat bez stwierdzonych ASCVD, DM, CKD, genetycznych/rzadkich zaburzeń lipidowych lub BP zaleca się szacowanie 10-letniego ryzyka śmiertelnych oraz niezakończonych zgonem CVD z wykorzystaniem SCORE2-OP	I
Nowe			Pacjenci z rozpoznanymi ASCVD i/lub DM, i/lub umiarkowaną do ciężkiej chorobą nerek, i/lub genetycznym/rzadkim zaburzeniem lipidowym lub BP powinni być uważani za pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD	I
Nowe			Podejście oparte na stopniowej intensyfikacji leczenia nakierowane na intensywne leczenie czynników ryzyka jest zalecane u pozornie zdrowych osób z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem ASCVD, jak również pacjentów z rozpoznaną ASCVD i/lub DM, z uwzględnieniem ryzyka CVD, korzyści z leczenia czynników ryzyka, modyfikatorów ryzyka, chorób towarzyszących oraz preferencji pacjenta	I
Nowe			Leczenie czynników ryzyka ASCVD jest zalecane u pozornie zdrowych osób bez DM, CKD, genetycznych/rzadkich zaburzeń lipidowych lub BP, którzy charakteryzują się bardzo wysokim ryzykiem CVD (SCORE2 ≥7,5% dla wieku <50 lat; SCORE2 ≥10% dla wieku 50–69 lat; SCORE2-OP ≥15% dla wieku ≥70 lat)	I
Nowe			Zaleca się przeprowadzenie dyskusji z przekazaniem pacjentowi informacji na temat ryzyka CVD oraz korzyści z leczenia dopasowanej do potrzeb pacjenta	I
Nowe			Zaleca się, by zaburzenia psychiczne z istotnym zaburzeniem czynnościowym lub zmniejszonym wykorzystaniem systemu ochrony zdrowia były uznawane za mające istotny wpływ	I
Nowe			Leczenie czynników ryzyka ASCVD należy rozważyć u pozornie zdrowych osób bez DM, CKD, genetycznych/rzadkich zaburzeń lipidowych lub BP, którzy charakteryzują się wysokim ryzykiem CVD (SCORE2 <7,5% dla wieku <50 lat; SCORE2 <10% dla wieku 50–69 lat; SCORE2-OP <15% dla wieku ≥70 lat), biorąc pod uwagę czynniki modyfikujące ryzyko ASCVD, ryzyka oraz korzyści z leczenia w perspektywie całego życia oraz preferencje pacjenta	IIa
Nowe			U pozornie zdrowych osób, po oszacowaniu 10-letniego ryzyka śmiertelnych i niezakończonych zgonem CVD, należy uwzględnić ryzyko oraz korzyści z leczenia w perspektywie całego życia, czynniki modyfikujące ryzyko, kruchość, polipragmatyzację oraz preferencje pacjenta	IIa
Nowe			W ocenie ryzyka CVD należy brać pod uwagę obecność migreny z aurą	IIa
Nowe			Ocenę ryzyka CVD należy rozważyć u mężczyzn z ED	IIa
Nowe			U kobiet z wywiadem porodów przedwczesnych lub poronienia można rozważyć okresowe badania przesiewowe w kierunku nadciśnienia tętniczego oraz DM	IIb
Nowe			Ocenę całkowitego ryzyka CVD można rozważyć u dorosłych osób z przewlekłymi chorobami zapalnymi	IIb
Nowe			U kobiet z migreną z aurą można rozważyć unikanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych	IIb
<b>Rozdział 4. Czynniki ryzyka oraz interwencje na poziomie indywidualnym</b>				
Nowe			Zaleca się, by ograniczać czas spędzany w pozycji siedzącej, by podejmować co najmniej lekką aktywność w ciągu dnia w celu zmniejszenia śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej oraz z dowolnej przyczyny	I
Nowe			Zaleca się stosowanie diety śródziemnomorskiej lub zbliżonej w celu obniżenia ryzyka CVD	I
Nowe			Zaleca się ograniczenie konsumpcji alkoholu do maksymalnie 100 g/tydzień	I
Nowe			Zaleca się, by spożywać ryby, preferencyjnie tłuste, co najmniej raz w tygodniu oraz ograniczyć spożywanie (przetworzonego) mięsa	I
Nowe			Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi wymagają intensywnej uwagi oraz wsparcia w celu uzyskania lepszego przestrzegania zmian stylu życia oraz zalecanego leczenia	I
Nowe			Zaprzestanie palenia tytoniu jest zalecane niezależnie od wzrostu masy ciała, jako że wzrost masy ciała nie zmniejsza korzyści w zakresie ASCVD wynikających z zaprzestania palenia tytoniu	I
Nowe			U pacjentów z rozpoznaną ASCVD zaleca się leczenie obniżające stężenie lipidów z docelowym LDL-C <1,4 mmol/l (55 mg/dl) oraz redukcją LDL-C ≥50% w porównaniu z wartością wyjściową	I
Nowe			W ramach prewencji wtórnej u pacjentów nieosiągających celów terapeutycznych podczas stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn i ezetymibu zaleca się stosowanie terapii łączonej obejmującej inhibitor PCSK9	I
Nowe			U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka (np. z rozpoznaną ASCVD i/lub ciężkim TOD) z DM typu 2 zaleca się stosowanie intensywnej terapii obniżającej stężenie lipidów z docelową redukcją LDL-C o ≥50% oraz LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	I
Nowe			U pacjentów z DM typu 2 w wieku >40 lat obarczonych wysokim ryzykiem zaleca się leczenie obniżające stężenie lipidów z celem terapeutycznym w zakresie LDL-C obejmującym redukcję LDL-C o ≥50% oraz LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl)	I
Nowe			Zaleca się, by pierwszym celem leczenia było obniżenie BP do <140/90 mm Hg u wszystkich pacjentów oraz by kolejne docelowe wartości BP były dostosowywane do wieku oraz poszczególnych chorób towarzyszących	I



**Tabela 3.** (cd.) Co nowego w wytycznych?

Nowe lub zmienione	Zalecenie w 2013	Klasa	Zalecenie w 2021	Klasa
Nowe			U leczonych pacjentów w wieku 18–69 lat zaleca się, by SBP u większości pacjentów zostało ostatecznie obniżone do docelowego zakresu 120–130 mm Hg	I
Nowe			U leczonych pacjentów w wieku $\geq 70$ lat zaleca się, by docelowe wartości SBP wynosiły zasadniczo $< 140$ mm Hg oraz 130 mm Hg pod warunkiem dobrej tolerancji	I
Nowe			U wszystkich leczonych pacjentów zaleca się obniżanie DBP do $< 80$ mm Hg	I
Nowe			U osób z DM typu 2 oraz ASCVD zaleca się stosowanie GLP-1RA lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności w zakresie poprawy wyników leczenia w celu redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych i/lub sercowo-nerkowych	I
Nowe			U pacjentów z DM typu 2 oraz CKD zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych i/lub sercowo-nerkowych	I
Nowe			U osób z DM typu 2 oraz HFrEF zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności w zakresie poprawy wyników leczenia w celu redukcji ilości hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów sercowo-naczyniowych	I
Nowe			Udział w nadzorowanych medycznie, ustrukturyzowanych, wszechstronnych, multidyscyplinarnych programach EBCR oraz prewencji jest zalecany dla pacjentów po zdarzeniach ASCVD i/lub zabiegach rewaskularyzacji oraz u pacjentów z HF (głównie HFrEF) w celu poprawy wyników leczenia	I
Nowe			Interwencje w zakresie stylu życia, takie jak edukacja grupowa lub indywidualna, techniki zmiany zachowania, poradnictwo telefoniczne oraz stosowanie ubieralnych czujników aktywności, należy rozważyć w celu zwiększenia udziału w PA	IIa
Nowe			U otyłych pacjentów wysokiego ryzyka należy rozważyć operację bariatryczną, gdy zmiana stylu życia nie skutkuje utrzymującą się redukcją masy ciała	IIa
Nowe			U pacjentów z ASCVD obciążonych stresem należy rozważyć skierowanie na psychoterapię radzenia sobie ze stresem w celu poprawy sercowo-naczyniowych wyników leczenia oraz redukcji objawów stresu	IIa
Nowe			U pacjentów z CHD oraz umiarkowaną do ciężkiej depresją należy rozważyć leczenie przeciwdepresyjne z zastosowaniem SSRI	IIa
Nowe			U pozornie zdrowych osób bardzo wysokiego ryzyka w wieku $< 70$ lat należy rozważyć docelowe LDL-C $< 1,4$ mmol/l (55 mg/dl) oraz redukcję LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej	IIa
Nowe			U pozornie zdrowych osób wysokiego ryzyka w wieku $< 70$ lat należy rozważyć docelowe LDL-C $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) oraz redukcję LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej	IIa
Nowe			Redukcja masy ciała z wykorzystaniem niskokalorycznych diet z następowymi fazami przywracania pokarmów oraz podtrzymywania masy ciała wdrożona wcześniej po rozpoznaniu może doprowadzić do remisji DM i powinna zostać rozważona u pacjentów zmotywowanych do podjęcia próby	IIa
Nowe			U pacjentów z DM typu 2 oraz TOD można rozważyć stosowanie inhibitora SGLT2 lub GLP-1RA o udowodnionej skuteczności w zakresie poprawy wyników leczenia w celu zredukowania śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności całkowitej	IIb
Nowe			U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, lecz bez FH, jeżeli nie udaje się osiągnąć docelowych wartości LDL-C podczas stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn i ezetimibu, można rozważyć terapię złożoną z wykorzystaniem inhibitora PCSK9 w ramach prewencji pierwotnej	IIb
Nowe			U pacjentów (co najmniej) wysokiego ryzyka ze stężeniem triglicerydów $> 1,5$ mmol/l (135 mg/dl) pomimo leczenia statynami oraz zmian stylu życia, można rozważyć zastosowanie n-3 PUFAs (icosapent etylowy $2 \times 2$ g/d.) w połączeniu ze statyną	IIb
Nowe			Rozpoczęcie terapii statyną w ramach prewencji pierwotnej można rozważyć u osób starszych w wieku $\geq 70$ lat, jeżeli należą do grupy co najmniej wysokiego ryzyka	IIb
Nowe			Terapię statynami można rozważyć u osób w wieku $\leq 40$ lat z DM typu 1 lub typu 2 z danymi wskazującymi na TOD i/lub LDL-C $> 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) pod warunkiem, że nie planują ciąży	IIb
Nowe			U pacjentów z DM z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD można rozważyć stosowanie niskich dawek kwasu acetylosalicylowego w ramach prewencji pierwotnej w razie braku jednoznacznych przeciwwskazań	IIb
Nowe			W celu zwiększenia zaangażowania pacjenta oraz długotrwałego stosowania się do zasad zdrowego zachowania można rozważyć wdrożenie interwencji obejmujących domowe CR, telezdrowie oraz mHealth	IIb
Nowe			U pacjentów z HF oraz poważną depresją nie zaleca się stosowania leków z grupy SSRI, SNRI oraz trójcyclicznych leków przeciwdepresyjnych	III
Nowe			U pacjentów z CKD wymagającą dializ bez rozpoznanych ASCVD nie zaleca się rozpoczynania terapii statynami	III
<b>Rozdział 5. Interwencje w zakresie polityki populacyjnej</b>				
Nowe			W celu redukcji zachorowalności oraz śmiertelności z powodu CVD zaleca się wdrażanie czynności mających na celu zmniejszenie zanieczyszczenia powietrza, w tym redukcję emisji PM oraz zanieczyszczeń gazowych, redukcję wykorzystania paliw kopalnych oraz ograniczenie emisji dwutlenku węgla	I

→

**Tabela 3.** (cd.) Co nowego w wytycznych?

Nowe lub zmienione	Zalecenie w 2013	Klasa	Zalecenie w 2021	Klasa
<b>Rozdział 6. Kontrola ryzyka chorób sercowo-naczyniowych typowych dla danej jednostki chorobowej</b>				
Nowe			Zaleca się, by pacjentów z HF włączać do kompleksowych programów CR w celu zredukowania ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF	I
Nowe			Zaleca się, by u pacjentów z HF prowadzić badania przesiewowe w kierunku sercowo-naczyniowych oraz nie-sercowo-naczyniowych chorób towarzyszących, które, w razie ich potwierdzenia, powinny być leczone pod warunkiem istnienia bezpiecznych i skutecznych interwencji, nie tylko w celu złagodzenia objawów, ale również w celu poprawy prognozy	I
Nowe			U pacjentów z incydentem mózgowo-naczyniowym poza prawidłowym leczeniem farmakologicznym zalecana jest poprawa czynników związanych ze stylem życia	I
Nowe			Zaleca się, by identyfikacja i kontrola czynników ryzyka oraz towarzyszących chorób była integralną częścią leczenia pacjentów z AF	I
Nowe			Dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego (inhibitora P2Y <sub>12</sub> lub niskich dawek rywaroksabanu) do kwasu acetylosalicylowego w ramach długoterminowej prewencji wtórnej należy rozważyć u pacjentów z wysokim ryzykiem epizodów niedokrwienych bez wysokiego ryzyka krwawienia	IIa
Nowe			U pacjentów z DM oraz przewlekłym objawowym LEAD bez wysokiego ryzyka krwawienia można rozważyć połączenie niskich dawek rywaroksabanu (2,5 mg 2x/d.) oraz kwasu acetylosalicylowego (100 mg 1x/d.)	IIb
			Dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do kwasu acetylosalicylowego w ramach długoterminowej prewencji wtórnej można rozważyć u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem epizodów niedokrwienych oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia	IIb
<b>Rozdział 3. Czynniki ryzyka i choroby towarzyszące</b>				
Zmienione	ABI można rozważyć jako modyfikator ryzyka w ocenie ryzyka CVD.	IIb	Nie zaleca się rutynowej oceny innych potencjalnych modyfikatorów ryzyka, takich jak skale ryzyka genetycznego, biomarkery w moczu lub krwi krążącej oraz testy lub badania obrazowe naczyń (innych niż ocena CAC lub ultrasonografia naczyń szyjnych w celu oceny blaszki miażdżycowej)	III
<b>Rozdział 4. Czynniki ryzyka oraz interwencje na poziomie indywidualnym</b>				
Zmienione	Leczenie farmakologiczne należy rozważyć u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 1. lub 2., którzy należą do grupy wysokiego ryzyka CVD.	IIa	U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 1. zaleca się wdrażanie leczenia na podstawie całkowitego ryzyka CVD, szacowanej korzyści w perspektywie całego życia oraz obecności HMOD	I
Zmienione	U pacjentów z DM typu 2 oraz CVD należy rozważyć zastosowanie inhibitora SGLT2 już na wczesnym etapie choroby w celu redukcji śmiertelności z powodu CVD oraz całkowitej.	IIa	U pacjentów z DM typu 2 oraz ASCVD zaleca się stosowanie GLP-1RA lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności w zakresie poprawy wyników leczenia w celu redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych i sercowo-nerkowych	I

Skróty: ABI, wskaźnik kostka-ramię; AF, migotanie przedsionków; ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; BP, ciśnienie tętnicze krwi; CAC, wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych; CHD, choroba niedokrwienna serca; CKD, przewlekła choroba nerek; CR, rehabilitacja kardiologiczna; CV, sercowo-naczyniowy; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; DM, cukrzyca; EBCR, rehabilitacja kardiologiczna oparta na ćwiczeniach fizycznych; ED, zaburzenia erekcji; FH, rodzinna hipercholesterolemia; GLP-1RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HMOD, uszkodzenie narządowe wtórne do nadciśnienia tętniczego; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; LEAD, miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych; mHealth, opieka zdrowotna oparta o urządzenia mobilne; PA, aktywność fizyczna; PCSK9, konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9; PM, cząstki stałe; PUFA, wielonienasycone kwasy tłuszczowe; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; SCORE2, skala oceny ryzyka wieńcowego; SCORE2-OP, skala oceny ryzyka wieńcowego u osób starszych; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; SNRI, inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SSRI, inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny; TOD, uszkodzenie narządu końcowego

**Nowe rozdziały****Rozdział 3**

- 3.2.2. Płeć i płeć kulturowa oraz ich wpływ na zdrowie
- 3.2.3. Klasyfikacja ryzyka chorób sercowo-naczyniowych
  - 3.2.3.1. Krokowe podejście do leczenia czynników ryzyka oraz intensyfikacji tego leczenia
  - 3.2.3.2. Ocena ryzyka u pozornie zdrowych osób
  - 3.2.3.3. Przełożenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na progi terapeutyczne
  - 3.2.3.4. Ocena ryzyka oraz leczenie czynników ryzyka u pozornie zdrowych osób w wieku 50–69 lat
  - 3.2.3.5. Ocena ryzyka oraz leczenie czynników ryzyka u pozornie zdrowych osób w wieku  $\geq 70$  lat
  - 3.2.3.6. Ocena ryzyka oraz leczenie czynników ryzyka u pozornie zdrowych osób w wieku  $< 50$  lat
  - 3.2.3.7. Ocena ryzyka oraz leczenie czynników ryzyka u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą
- 3.2.4. Komunikacja ryzyka choroby sercowo-naczyniowej
  - 3.3.1. Czynniki psychospołeczne
  - 3.3.4. Zespół kruchości
  - 3.3.8. Narażenie środowiskowe
- 3.4. Choroby towarzyszące
  - 3.4.2. Migotanie przedsionków
  - 3.4.3. Niewydolność serca
  - 3.4.5. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
  - 3.4.6. Choroby zapalne
  - 3.4.7. Infekcje (ludzki wirus niedoboru odporności, grypa, zapalenie przyzębia)
  - 3.4.8. Migrena
  - 3.4.9. Zaburzenia snu oraz obturacyjny bezdech senny
  - 3.4.10. Zaburzenia psychiczne
  - 3.4.11. Niealkoholowe stłuszczenie wątroby
  - 3.4.12. Stany typowe dla płci

**Rozdział 4**

- 4.10. Leczenie przeciwzapalne

**Nowe/zmienione koncepcje****Rozdział 3**

- Karty ryzyka zakończonych i niezakończonych zgonem ASCVD (zawał serca, udar mózgu) zatytułowane SCORE2 i SCORE2-OP
- Oszacowanie 10-letniego całkowitego ryzyka CVD u pozornie zdrowych osób w wieku 50–69 lat
- Oszacowanie ryzyka u pozornie zdrowych osób w wieku  $< 50$  lat
- Oszacowanie 10-letniego całkowitego ryzyka CVD u pozornie zdrowych osób w wieku  $> 70$  lat
- Progi odcięcia 10-letniego ryzyka CVD, oparte na SCORE2/SCORE2-OP, w celu zdefiniowania niskiego do umiarkowanego ryzyka, wysokiego ryzyka i bardzo wysokiego ryzyka dla pozornie zdrowych osób w różnych grupach wiekowych ( $< 50$ , 50–69 i  $> 70$  lat)
- Oszacowanie 10-letniego ryzyka CVD u pacjentów z rozpoznaną CVD i/lub DM
- Korzyść z rzucenia palenia, redukcji LDL-C lub obniżenia SBP (rozdziały 3 i 4)
- Krokowe podejście do osiągnięcia ostatecznych celów leczenia (rozdziały 3 i 4)
- Komunikacja na temat ryzyka CVD i korzyści z leczenia w zrozumiały sposób
- Krokowe podejście do leczenia czynników ryzyka i intensyfikacji leczenia

**Rozdział 4**

- Wyrażne zajęcie się opłacalnością (na poziomie lokalnym lub krajowym) przed wdrożeniem niektórych zaleceń
- Pomiar lipidów nie na czczo (rozdział 4.6.1.1)
- Krokowe podejście do osiągnięcia celów leczenia (rozdziały 3 i 4)
- Leczenie przeciwzapalne dla pacjentów bardzo wysokiego ryzyka

**Rozdział 5**

- Branie pod uwagę interwencji na poziomie populacji w celu złagodzenia wpływu zanieczyszczenia na zdrowie CVD

**Rozdział 6**

- Kontrola ryzyka CVD typowych dla danej jednostki chorobowej. Ten rozdział dotyczy prewencji CVD w przypadku występowania poszczególnych chorób towarzyszących i ma na celu dostarczenie wskazówek, jak zapobiegać ich pogorszeniu lub rozwojowi, co może zwiększać ogólne ryzyko CVD
- Podrozdziały obejmują: 6.1. Choroba wieńcowa; 6.2. Niewydolność serca; 6.3. Choroba naczyń mózgowych; 6.4. Miażdżycę tętnic kończyn dolnych; 6.5. Przewlekła choroba nerek; 6.6. Migotanie przedsionków; 6.7. Wielochorobowość

Skróty: ASCVD, choroby sercowo-naczyniowe związane z miażdżycą; CVD, choroby układu sercowo-naczyniowego; DM, cukrzyca; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; SCORE2, skala ryzyka wieńcowego; SCORE2-OP, skala ryzyka wieńcowego u osób starszych

**Zalecenia dotyczące oceny ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Systematyczna ocena całkowitego ryzyka CVD jest zalecana u osób z dowolnym ważnym naczyniowym czynnikiem ryzyka (tzn. wywiad rodzinny wczesnego występowania CVD, FH, czynniki ryzyka CVD, takie jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, DM, podwyższone stężenie lipidów, otyłość lub choroby współistniejące zwiększające ryzyko CVD)	I	C
Można rozważyć systematyczną lub okazjonalną ocenę ryzyka CV w populacji ogólnej u mężczyzn w wieku >40 lat oraz u kobiet w wieku >50 lat lub po menopauzie bez stwierdzanych czynników ryzyka ASCVD [9]	IIb	C
U pacjentów poddanych ocenie ryzyka CVD w ramach badań przesiewowych okazjonalnych, można rozważyć powtórzenie badań przesiewowych po 5 latach (lub wcześniej, jeżeli ryzyko było bliskie progu podjęcia leczenia)	IIb	C
Okazjonalne badania przesiewowe BP należy rozważyć u dorosłych pacjentów obciążonych ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego, np. u osób z nadwagą lub wywiadem rodzinnym nadciśnienia tętniczego [19]	IIa	B
Nie zaleca się systematycznej oceny ryzyka CVD u mężczyzn w wieku <40 lat oraz u kobiet w wieku <50 lat bez stwierdzanych czynników ryzyka ASCVD [9]	III	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

Skróty: ASCVD choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; BP, ciśnienie tętnicze; CV, sercowo-naczyniowe; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; DM, cukrzyca; FH, rodzinna hipercholesterolemia

**3.2. Czynniki ryzyka i klasyfikacja ryzyka****3.2.1. Czynniki ryzyka**

Głównymi przyczynowymi i modyfikowalnymi czynnikami ryzyka ASCVD są lipoproteiny zawierające apolipoproteinę B (spośród których najliczniejsze są lipoproteiny o niskiej gęstości [LDL]), wysokie BP, palenie papierosów oraz DM. Kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka jest otyłość, która zwiększa ryzyko CVD zarówno przez główne konwencjonalne czynniki ryzyka, jak i przez inne mechanizmy. Poza nimi istnieje wiele innych istotnych czynników ryzyka, modyfikatorów ryzyka oraz chorób współistniejących, do których odniesiono się w części dotyczącej modyfikatorów ryzyka (rozdz. 3.3 i 3.4).

**3.2.1.1. Cholesterol**

Przyczynowa rola LDL-C oraz innych lipoprotein zawierających apo-B w rozwoju ASCVD została dowiedziona bez jakichkolwiek wątpliwości w badaniach genetycznych, obserwacyjnych i interwencyjnych [20]. Kluczowymi właściwościami LDL-C jako czynnika ryzyka ASCVD są:

- Długotrwałe niskie stężenie LDL-C wiąże się z niższym ryzykiem ASCVD w badanym zakresie, a wyniki badań klinicznych z randomizacją (RCTs, *randomized controlled trials*) wskazują, że obniżenie LDL-C bezpiecznie obniża ryzyko CVD nawet przy niskich stężeniach LDL-C (np. LDL-C <1,4 mmol/l [55 mg/dl]) [20].
- Względna redukcja ryzyka CVD jest proporcjonalna do bezwzględnego stopnia zmiany stężenia LDL-C, niezależnie od leków zastosowanych w celu uzyskania tej zmiany [21].

- Bezwzględna korzyść z obniżenia LDL-C zależy od bezwzględnego ryzyka ASCVD oraz bezwzględnego obniżenia LDL-C, zatem nawet niewielka bezwzględna redukcja stężenia LDL-C może być korzystna u pacjentów wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka [22].
- Cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) obejmuje wszystkie lipoproteiny aterogenne (zawierające apo-B) i jest obliczany jako: cholesterol całkowity — HDL-C = nie-HDL-C. Zależność pomiędzy nie-HDL-C a ryzykiem CV jest co najmniej równie silna jak zależność z LDL-C. Stężenia nie-HDL-C niosą ze sobą w zasadzie tę samą informację co pomiar stężenia apo-B w osoczu [23, 24]. Nie-HDL-C jest stosowany jako element algorytmów oceny ryzyka *Systemic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2)* oraz *SCORE2-Older Persons (SCORE2-OP)*. Ryzyko CVD jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia HDL-C. Bardzo wysokie stężenie HDL-C może być sygnałem zwiększonego ryzyka CVD. Brakuje danych z badań z randomizacją mendlowską lub badań z randomizacją z zastosowaniem inhibitorów białka transportowego estry cholesterolu, sugerujących, że zwiększenie osoczkowego stężenia HDL-C obniża ryzyko CVD [25–28]. HDL-C pozostaje niemniej jednak przydatnym biomarkerem poprawiającym ocenę ryzyka z wykorzystaniem algorytmów SCORE2. Algorytm SCORE2 nie może być stosowany u pacjentów z genetycznymi zaburzeniami lipidowymi, takimi jak rodzinna hipercholesterolemia (FH, *familial hypercholesterolaemia*). Specyficzne progi oraz docelowe wartości stężenia LDL-C są zalecane niezależnie od oszacowanego ryzyka CV u pacjentów z FH oraz innymi rzadkimi/genetycznymi zaburzeniami gospodarki lipidowej.

**3.2.1.2. Ciśnienie tętnicze krwi**

Wyniki badań obserwacyjnych, genetycznych badań epidemiologicznych oraz RCTs wykazały, że podwyższone BP jest główną przyczyną zarówno ASCVD, jak i CVD niezwiązanych z miażdżycą (w szczególności niewydolności serca [HF, *heart failure*]), przyczyniając się do 9,4 miliona zgonów oraz 7% z lat życia skorygowanych o niepełnosprawność [29]. Podwyższone BP jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca (CAD, *coronary artery disease*), HF, choroby mózgowo-naczyniowej, przewlekłej miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych (LEAD, *lower extremity arterial disease*), przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) oraz migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Ryzyko zgonu z powodu CAD lub udaru mózgu rośnie liniowo od wartości BP 90 mm Hg ciśnienia skurczowego oraz 75 mm Hg ciśnienia rozkurczowego w górę [30, 31]. Bezwzględna korzyść z obniżenia skurczowego BP (SBP) zależy od bezwzględnego ryzyka oraz bezwzględnej redukcji SBP, z zastrzeżeniem, że niższe limity SBP są zależne od ich tolerancji i bezpieczeństwa. Postępowanie jest determinowane przez kategorię nadciśnienia tętniczego (optymalne, prawidłowe, wysokie prawidłowe, stopnie od 1. do 3. oraz izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze) definiowanego na podstawie pomia-

rów gabinetowych w pozycji siedzącej, ambulatoryjnego monitoringu BP (ABPM, *ambulatory BP monitoring*) lub średnich wartości uzyskiwanych w pomiarach domowych (zob. rozdz. 4.7). Dostępne dane naukowe sugerują, że rozwój BP w ciągu życia różni się u kobiet i u mężczyzn, potencjalnie prowadząc do zwiększonego ryzyka CVD przy niższych progach BP [32–34]. Algorytm SCORE2 nie może być stosowany u pacjentów z wtórnymi przyczynami oraz rzadszymi postaciami nadciśnienia tętniczego, takimi jak pierwotny hiperaldosteronizm.

### 3.2.1.3. Palenie tytoniu

Palenie tytoniu odpowiada za 50% wszystkich zgonów, których można było uniknąć wśród palaczy, z których to połowa wynikała z ASCVD. U osoby palącej przez większość życia istnieje 50% prawdopodobieństwo zgonu z powodu palenia tytoniu oraz stwierdza się utratę średnio 10 lat życia [35]. Ryzyko CVD u palaczy <50. roku życia jest pięciokrotnie wyższe niż u osoby niepalącej [36]. Długotrwałe palenie tytoniu jest bardziej ryzykowne u kobiet niż u mężczyzn [37]. Na całym świecie palenie tytoniu jest drugim po wysokim SBP najważniejszym czynnikiem ryzyka korygowanych niepełnosprawnością lat życia [38]. Bierne palenie tytoniu jest związane ze zwiększonym ryzykiem CVD [39]. Niektóre postacie tytoniu niezwiązane z paleniem są również związane ze zwiększonym ryzykiem CVD [40].

### 3.2.1.4. Cukrzyca

Cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2 oraz stany przedcukrzycowe są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju ASCVD, zwiększającymi ryzyko ASCVD około dwukrotnie w zależności od populacji i kontroli terapeutycznej [41]. Kobiety z cukrzycą typu 2 wydają się charakteryzować szczególnie wysokim ryzykiem udaru mózgu [42]. U pacjentów z cukrzycą typu 2 istnieje duże prawdopodobieństwo istnienia kilku czynników ryzyka ASCVD (w tym dyslipidemii oraz nadciśnienia tętniczego), które z osobna prowadzą do wzrostu ryzyka zarówno ASCVD oraz CVD niezwiązanej z miażdżycą.

### 3.2.1.5. Otyłość

W ostatnich dekadach wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), mierzony jako masa ciała (w kilogramach) podzielona przez wzrost podniesiony do kwadratu (w metrach kwadratowych), charakteryzował się wyraźnym i stopniowym wzrostem wśród dzieci, nastolatków oraz dorosłych na całym świecie [43]. Analizy wykorzystujące randomizację mendlowską sugerują istnienie zależności liniowej pomiędzy BMI a śmiertelnością u osób niepalących oraz J-kształtną zależność u osób, które kiedykolwiek paliły papierosy [44]. Śmiertelność z każdej przyczyny jest najniższa przy BMI w zakresie 20–25 kg/m<sup>2</sup> u pozornie zdrowych osób, a zależność ta ma charakter krzywej J lub krzywej U [45, 46]. U pacjentów z HF istnieją dane naukowe na paradoks otyłości z niższą śmiertelnością obserwowaną u pacjentów z wyższym BMI. Z dostępnej metaanalizy wynika, że zarówno BMI,

jak i obwód talii są podobnie, silnie oraz w sposób ciągły związane z ASCVD oraz DM typu 2 [47].

## 3.2.2. Płeć i płeć kulturowa oraz ich wpływ na zdrowie

Aktualne wytyczne prewencji uznają znaczenie płci, płci kulturowej oraz identyfikacji płciowej w ocenie ryzyka oraz postępowaniu klinicznym w przypadku indywidualnego pacjenta oraz całych populacji. Wytyczne te również uznają złożoność wzajemnych zależności pomiędzy tymi koncepcjami a zdrowiem psychicznym i sercowo-naczyniowym. Aktualnie brakuje oficjalnego stanowiska ESC dotyczącego zalecanej terminologii. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) płeć „odnosi się do różnorodnych biologicznych i fizjologicznych cech charakterystycznych kobiet, mężczyzn oraz osób interseksualnych, takich jak chromosomy, hormony oraz narządy rozrodcze” [48].

Pojęcie to należy odróżniać od płci kulturowej, która „odnosi się do cech charakterystycznych kobiet, mężczyzn, dziewcząt oraz chłopców, które stanowią konstrukt społeczny. Obejmują one normy, zachowania oraz role związane z byciem kobietą, mężczyzną, dziewczęciem lub chłopcem, jak również związki pomiędzy nimi. Jako konstrukt społeczny płeć kulturowa różni się pomiędzy społeczeństwami i może zmieniać się w czasie” [48]. Definicja stworzona przez Global Health 50/50 mówi, że płeć kulturowa odnosi się do „skonstruowanych społecznie norm, które narzucają i determinują role, związki oraz władzę wynikającą z pozycji u wszystkich ludzi w ciągu ich życia” [49].

W przypadku istnienia danych naukowych na modyfikację ryzyka przez płeć lub w razie istnienia chorób towarzyszących lub strategii postępowania klinicznego typowych dla płci dane te zostały uwzględnione w niniejszych wytycznych [50]. Wpływ płci kulturowej na przeżycia danej jednostki oraz na dostęp do opieki zdrowotnej jest ogromny [50]. Poszczególne kwestie zdrowotne związane z płcią kulturową zostały zatem uwzględnione w poniższych wytycznych dotyczących prewencji.

Skutki epigenetyczne konstrukcji społecznych wydają się warunkować przełożenie płci biologicznej na patofizjologię choroby. Co więcej, konstrukty społeczne mogą także być determinantami dostępu do zdrowia, wykorzystania ochrony zdrowia, odbioru choroby, podejmowania decyzji oraz prawdopodobnie odpowiedzi na leczenie [50], również w aspekcie prewencji CVD oraz ASCVD. Badania nadal trwają, lecz na chwilę obecną pozostają pewne luki w danych naukowych, co również uwzględniono w poniższych wytycznych.

Do przykładów specyficznych tematów dotyczących fizjologicznych, patologicznych oraz klinicznych różnic związanych z płcią i płcią kulturową, które już przebadano, zalicza się frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), działania niepożądane leków, trendy w zakresie czynników ryzyka ASCVD oraz ich świadomości,

dysproporcje płciowe w postępowaniu i wynikach leczenia po ostrych zespołach wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*) [51–58]. Ponadto stan zdrowia i CVD po menopauzie, zaburzenia ciążowe oraz stany ginekologiczne zostały niedawno poddane przeglądowi [59].

### 3.2.3. Klasyfikacja ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Obecne wytyczne dotyczące prewencji CVD w praktyce klinicznej koncentrują się zasadniczo, jednak nie wyłącznie, na ryzyku i prewencji ASCVD. Obejmuje to czynniki ryzyka, predykcję ryzyka, modyfikatory ryzyka, jak również choroby, które zwiększają prawdopodobieństwo ASCVD.

Identyfikacja pacjentów mogących odnieść największą korzyść z leczenia czynników ryzyka ASCVD ma kluczowe znaczenie w dążeniu do prewencji ASCVD. Zasadniczo, im wyższe bezwzględne ryzyko CVD, tym wyższa bezwzględna korzyść z leczenia czynników ryzyka, a tym samym niższa liczba pacjentów wymagających interwencji w celu zapobieżenia jednemu epizodowi CVD w danym okresie [60, 61]. Mając to na uwadze, oszacowanie ryzyka CVD pozostaje filarem tych wytycznych i tym samym pojawia się na czele proponowanych schematów postępowania, które zostały przedstawione jako algorytmy.

Wiek stanowi główny czynnik sprawczy ryzyka CVD. Kobiety poniżej 50. roku życia oraz mężczyźni poniżej 40. roku życia pozostają niemal zawsze na niskim poziomie 10-letniego ryzyka CVD, jednak mogą charakteryzować się niekorzystnymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka, które wyraźnie zwiększają ryzyko CVD w dłuższej obserwacji. Odwrotnie, mężczyźni powyżej 65. roku życia oraz kobiety powyżej 75. roku życia niemal zawsze charakteryzują się wysokim 10-letnim ryzykiem CVD. Jedynie pomiędzy 55. a 75. rokiem życia u kobiet oraz 40. a 65. rokiem życia u mężczyzn 10-letnie ryzyko CVD zmienia się w granicach progów wykorzystywanych przy podejmowania decyzji o interwencjach. Kategorie wiekowe <50., 50.–69. oraz ≥70. roku życia powinny być stosowane z zachowaniem zdrowego rozsądku oraz elastycznością. Różne zakresy wiekowe mogą być brane pod uwagę dla kobiet i mężczyzn oraz mogą się one różnić w zależności od regionu geograficznego. Należy wziąć pod uwagę również niepewność odnośnie do szacowania ryzyka.

Ryzyko CVD można także oszacować u pacjentów z DM typu 2 oraz u pacjentów z rozpoznaną ASCVD. Populacje oraz grupy pacjentów, w których ryzyko CVD musi być brane pod uwagę zostały zebrane oraz zaprezentowane w tabeli 4. Oszacowanie życiowego ryzyka CVD jest możliwe w różnych grupach pacjentów i umożliwia oszacowanie korzyści w perspektywie całego życia z interwencji prewencyjnych, takich jak zaprzestanie palenia tytoniu (rozdz. 4.5.1), obniżenie stężenia lipidów (rozdz. 4.6.2.1) oraz leczenie BP (rozdz. 4.7.5.2). Oszacowanie ryzyka i korzyści w perspektywie całego życia może zostać wykorzystane w komunikacji podczas procesu wspólnego podejmowania decyzji, przy jednoczesnym uwzględnieniu chorób

współistniejących, zespołu kruchaści, preferencji pacjenta odnośnie do rozpoczynania (krok 1) oraz intensyfikacji (krok 2) leczenia czynników ryzyka (ryc. 2).

#### 3.2.3.1. Krokowe podejście do leczenia czynników ryzyka oraz intensyfikacji tego leczenia

Jak wspomniano wcześniej, cele terapeutyczne w zakresie LDL-C, BP oraz kontroli glikemii w DM pozostają takie, jak zalecono w niedawno opublikowanych wytycznych ESC [3–5]. Wytyczne te proponują krokowe podejście do intensyfikacji leczenia jako narzędzie wspomagające klinicystów i pacjentów w dążeniu do wspomnianych celów w sposób odpowiadający profilowi i preferencjom pacjenta. Ta zasada (nakreślona na rycinie 2 wykorzystującej przykład podejścia krokowego) nie jest koncepcyjnie nowa, a raczej odzwierciedla rutynową praktykę kliniczną, w której strategie lecznicze są wdrażane, a następnie intensyfikowane; oba etapy stanowią element procesu wspólnego podejmowania decyzji przez klinicystę i pacjenta.

Podejście krokowe rozpoczyna się z celami prewencji dla wszystkich, niezależnie od ryzyka CVD. Następnie dochodzi do stratyfikacji ryzyka CVD oraz dyskusji z pacjentem na temat potencjalnych korzyści z leczenia. Jeżeli leczenie zostaje wdrożone, należy oceniać jego efekty, a jego następowa intensyfikacja nakierowana na osiągnięcie ostatecznych celów w zakresie czynników ryzyka powinna zostać rozważona u wszystkich pacjentów z uwzględnieniem dodatkowych korzyści, chorób towarzyszących oraz zespołu kruchaści, a wszystkie wyżej wymienione aspekty powinny być zbieżne z preferencjami pacjenta w procesie wspólnego podejmowania decyzji.

Wyniki badań dotyczących DM wykazały korzyść z krokowego podejścia do intensyfikacji leczenia oraz nie popierają sprzeciwu wobec „terapeutycznego nihilizmu” zarówno wśród pacjentów, jak i klinicystów. Wydaje się, że osiąganie celów terapeutycznych jest podobne, działania niepożądane rzadsze, a satysfakcja pacjenta większa przy takim podejściu [66, 67]. Należy jednak podkreślić, że rutynowe zaprzestawianie oceny celów terapeutycznych i/lub leczenia po pierwszym kroku jest niewłaściwe. Oparte na danych naukowych ostateczne cele intensyfikacji leczenia są optymalne z perspektywy redukcji ryzyka CVD i powinny zostać rozważone u wszystkich pacjentów.

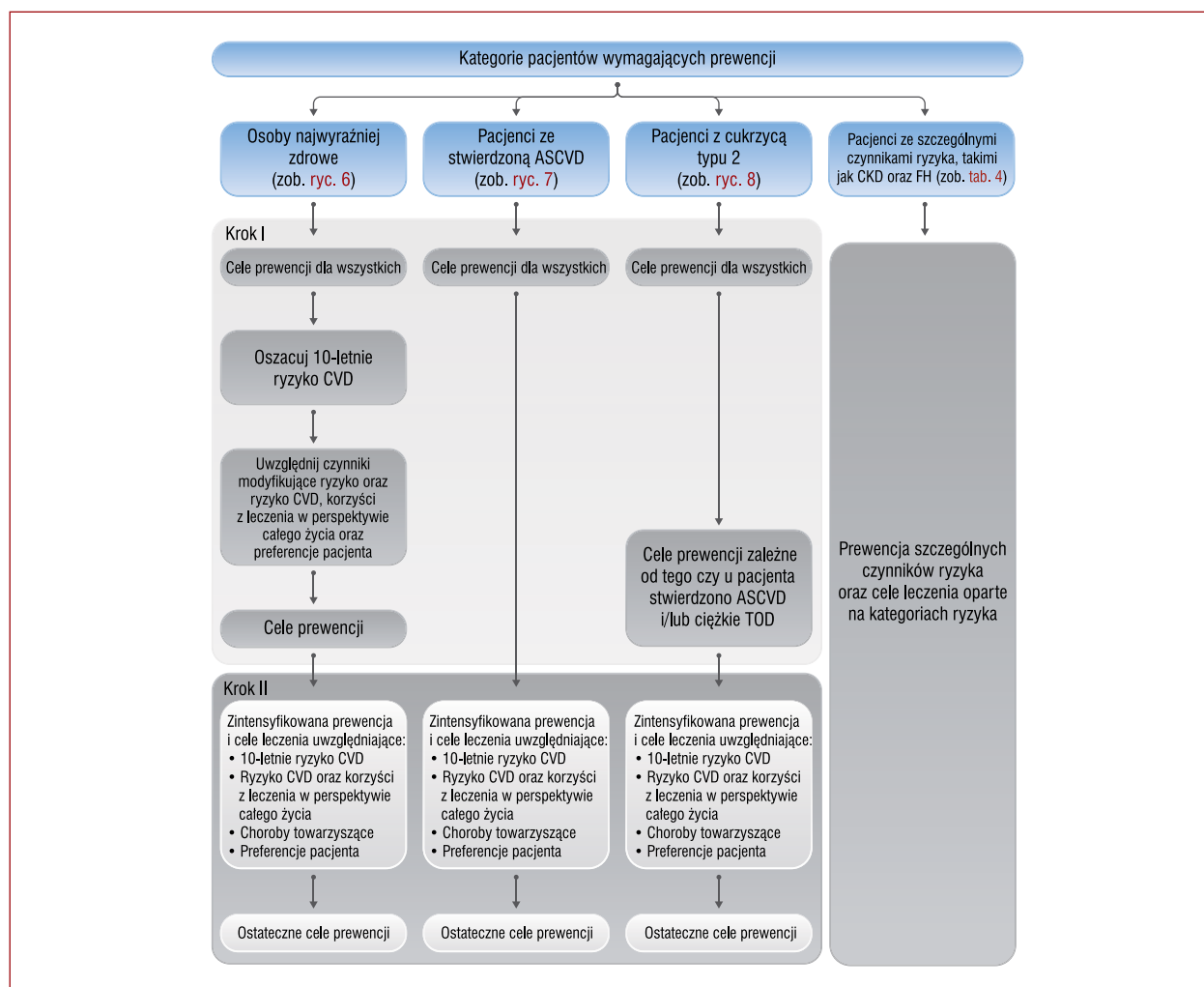
#### 3.2.3.2. Ocena ryzyka u pozornie zdrowych osób

Do pozornie zdrowych osób zaliczamy osoby bez stwierdzonej ASCVD, DM typu 2 lub ciężkich chorób współistniejących. W wytycznych ESC dotyczących prewencji z 2016 roku [2] do oceny 10-letniego ryzyka zgonu z powodu CVD stosowano algorytm SCORE. Jednakże zachorowalność na CVD (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem) w połączeniu ze śmiertelnością z powodu CVD lepiej odzwierciedla całkowite obciążenie związane z ASCVD. Zaktualizowany algorytm SCORE, czyli SCORE2, wykorzystywany w tych wytycznych (ryc. 3) pozwala na oszacowanie indywidualnego 10-letniego ryzyka zakończonych i niezakończonych

**Tabela 4.** Kategorie pacjentów oraz związane z nimi ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego

Kategoria pacjentów	Podgrupa	Kategoria ryzyka	Ryzyko CVD oraz szacunkowa korzyść z leczenia
<b>Pozornie zdrowe osoby</b>			
Osoby bez stwierdzonych ASCVD, cukrzycy, CKD, rodzinnej hipercholesterolemii	<50 lat	Niskie do wysokiego	Oszacowanie 10-letniego ryzyka CVD (SCORE2); Oszacowanie ryzyka oraz korzyści z leczenia czynników ryzyka w perspektywie całego życia (np. z wykorzystaniem modelu LIFE-CVD) w celu ułatwienia przekazywania informacji na temat ryzyka CVD oraz korzyści płynących z leczenia.
	50–69 lat	Niskie do bardzo wysokiego	Oszacowanie 10-letniego ryzyka CVD (SCORE2); Oszacowanie korzyści z leczenia czynników ryzyka w perspektywie całego życia (np. z wykorzystaniem modelu LIFE-CVD) w celu ułatwienia przekazywania informacji na temat korzyści płynących z leczenia.
	≥70 lat	Niskie do bardzo wysokiego	Oszacowanie 10-letniego ryzyka CVD (SCORE2-OP); Oszacowanie korzyści z leczenia czynników ryzyka w perspektywie całego życia (np. z wykorzystaniem modelu LIFE-CVD) w celu ułatwienia przekazywania informacji na temat korzyści płynących z leczenia.
<b>Pacjenci z CKD</b>			
CKD bez cukrzycy lub ASCVD	Umiarkowane CKD (eGFR 30–44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oraz ACR <30 lub eGFR 45–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oraz ACR 30–300 lub eGFR ≥60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oraz ACR >300)	Wysokie	Nie dotyczy
	Ciężka CKD (eGFR <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub eGFR 30–44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oraz ACR >30)	Bardzo wysokie	Nie dotyczy
<b>Rodzinna hipercholesterolemia</b>			
Związane ze znacznie podwyższonym stężeniem cholesterolu	Nie dotyczy	Wysokie	Nie dotyczy
<b>Pacjenci z cukrzycą typu 2</b>			
Pacjenci z cukrzycą typu 1 powyżej 40. roku życia mogą również być klasyfikowanie zgodnie z tymi kryteriami	Pacjenci z dobrze kontrolowaną, krótko trwającą DM (np. <10 lat), bez danych wskazujących na TOD oraz bez dodatkowych czynników ryzyka ASCVD	Umiarkowane	Nie dotyczy
	Pacjenci z DM bez ASCVD i/lub ciężkim TOD oraz niespełniający kryteriów umiarkowanego ryzyka	Wysokie	Oszacowanie rezydualnego 10-letniego ryzyka CVD po osiągnięciu ogólnych celów prewencji (np. za pomocą skali ryzyka ADVANCE lub modelu DIAL); należy rozważyć oszacowanie ryzyka CVD oraz korzyści z leczenia czynników ryzyka w perspektywie całego życia (np. model DIAL)
	Pacjenci z DM ze stwierdzoną ASCVD i/lub ciężkim TOD [87, 93–95]; eGFR <45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> niezależnie od albuminurii; eGFR 45–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oraz mikroalbuminuria (ACR 30–300 mg/g); Białkomocza (ACR >300 mg/g); Obecność choroby mikronaczyniowej w co najmniej 3 lokalizacjach (np. mikroalbuminuria plus retinopatia plus neuropatia)	Bardzo wysokie	Oszacowanie rezydualnego 10-letniego ryzyka CVD po osiągnięciu ogólnych celów prewencji (np. za pomocą skali ryzyka SMART dla stwierdzonej CVD lub skali ryzyka ADVANCE, lub modelu DIAL). Rozważyć oszacowanie ryzyka CVD oraz korzyści z leczenia czynników ryzyka w perspektywie całego życia (np. model DIAL)
<b>Pacjenci ze stwierdzoną ASCVD</b>			
Udokumentowana ASCVD, klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych. Udokumentowana klinicznie ASCVD obejmuje wcześniejsze AMI, ACS, rewaskularyzację naczyń wieńcowych oraz inne procedury rewaskularyzacji tętniczej, udar oraz TIA, tętniak aorty oraz PAD. ASCVD stwierdzone jednoznacznie w badaniach obrazowych obejmują obecność blaszki miażdżycowej stwierdzonej w koronarografii lub ultrasonografii tętnic szyjnych lub w CTA. Nie obejmuje wzrostu ciągłych parametrów obrazowych takich jak grubość kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej	Nie dotyczy	Bardzo wysokie	Oszacowanie rezydualnego 10-letniego ryzyka CVD po osiągnięciu ogólnych celów prewencji (np. 10-letnie ryzyko za pomocą skali ryzyka SMART u pacjentów z rozpoznaną CVD albo 1- lub 2-letnie za pomocą skali ryzyka EUROASPIRE u pacjentów z CHD). Rozważyć oszacowanie ryzyka CVD oraz korzyści z leczenia czynników ryzyka w perspektywie całego życia (np. model SMART-REACH lub model DIAL w razie współwystępowania cukrzycy)

Skróty: ACR, stosunek albumina/kreatynina: (by przekształcić mg/g na mg/mmol: podzielić przez 10); ACS, ostre zespoły wieńcowe; ADVANCE, *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*; AMI, ostry zawał mięśnia sercowego; ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; CKD, przewlekła choroba nerek; CTA, angiografia tomografii komputerowej; CV, sercowo-naczyniowe; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; DIAL, *Diabetes lifetime-perspective prediction*; DM, cukrzyca; FH, rodzinna hipercholesterolemia; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; IMT, grubość kompleksu intima-media; LIFE-CVD, *LIFETIME-perspective CardioVascular Disease*; PAD, choroba tętnic obwodowych; REACH, *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; SCORE, skala ryzyka wieńcowego; SMART, *Secondary Manifestations of Arterial Disease*; TIA, przejściowy napad niedokrwienny



**Rycina 2.** Przykłady krokowego podejścia do stratyfikacji ryzyka oraz opcji terapeutycznych

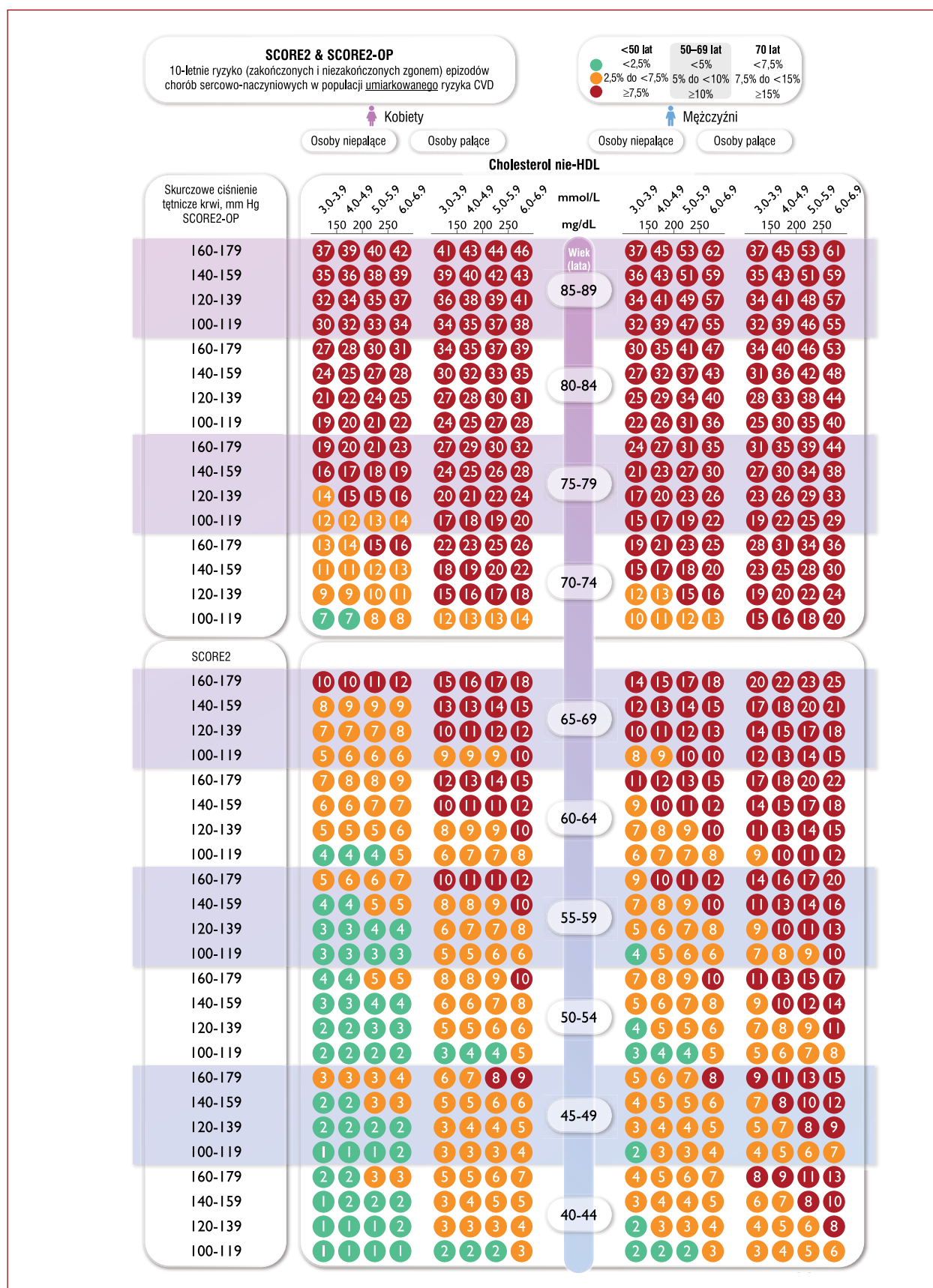
Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; CKD, przewlekła choroba nerek; DM, cukrzyca; FH, rodzinna hipercholesterolemia; TOD, uszkodzenie narządu końcowego

zgonem epizodów CVD (zawał serca, udar mózgu) u pozornie zdrowych osób w wieku 40–69 lat z czynnikami ryzyka, które nie są leczone lub są stabilne na przestrzeni kilku lat [68].

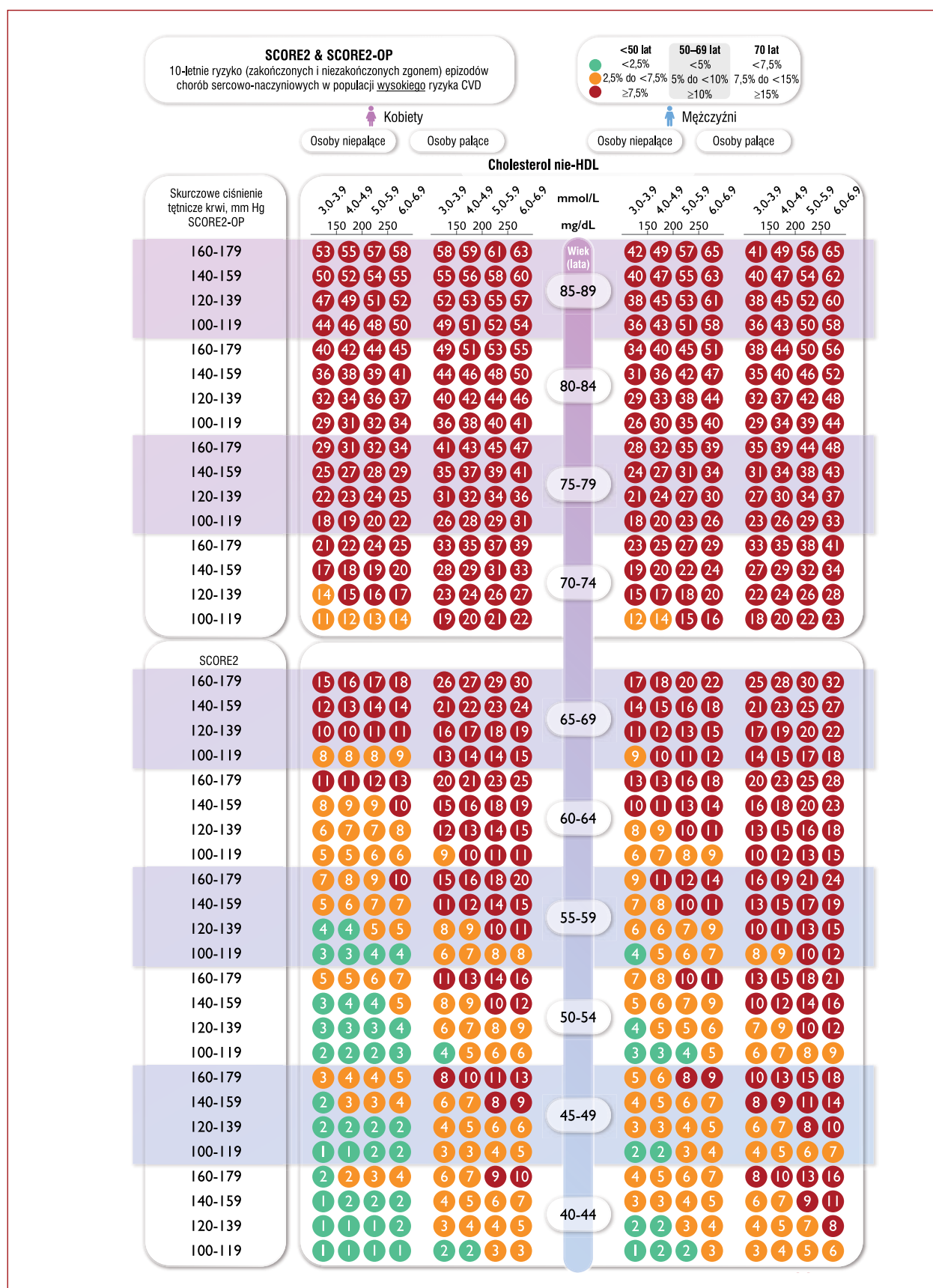
Ocena ryzyka CVD u osób w wieku podeszłym wymaga uwzględnienia kilku konkretnych aspektów. Po pierwsze, gradient zależności pomiędzy klasycznymi czynnikami ryzyka, takimi jak lipidy oraz BP, a ryzykiem CVD słabnie z wiekiem [69]. Po drugie, przeżycie wolne od CVD oddziela się od całkowitego przeżycia stopniowo ze starzeniem się z uwagi na rosnące ryzyko zgonu z przyczyn innych niż CVD (ryzyko konkurujące) [70]. Z tych powodów tradycyjne modele oceny ryzyka, które nie uwzględniają konkurującego ryzyka zgonu z przyczyny innej niż CVD, przeszacowują prawdziwe 10-letnie ryzyko CVD i tym samym przeszacowują potencjalną korzyść z zastosowanego leczenia [71]. Algorytm SCORE2-OP pozwala na oszacowanie 5-letniej i 10-letniej częstości występowania zakończonych i niezakończonych zgonem epizodów CVD (zawał serca, udar mózgu) skorygowanych o konkurujące ryzyko u pozornie zdrowych osób w wieku  $\geq 70$  lat [72].

Skale SCORE2 oraz SCORE2-OP zostały skalibrowane względem czterech kategorii krajów (niskiego, umiarkowanego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka CVD), które określono na podstawie krajowych współczynników śmiertelności z powodu CVD opublikowanych przez WHO (tab. uzup. 1 oraz ryc. 4) [73]. **Kraje niskiego ryzyka:** Belgia, Dania, Francja, Izrael, Luksemburg, Norwegia, Hiszpania, Szwajcaria, Holandia i Wielka Brytania. **Kraje umiarkowanego ryzyka:** Austria, Cypr, Finlandia, Niemcy, Grecja, Islandia, Irlandia, Włochy, Malta, Portugalia, San Marino, Słowenia i Szwecja. **Kraje wysokiego ryzyka:** Albania, Bośnia i Hercegowina, Chorwacja, Czechy, Estonia, Węgry, Kazachstan, Polska, Słowacja, i Turcja. **Kraje bardzo wysokiego ryzyka:** Algieria, Armenia, Azerbejdżan, Białoruś, Bułgaria, Egipt, Gruzja, Kirgistan, Łotwa, Liban, Libia, Litwa, Czarnogóra, Maroko, Republika Mołdawii, Rumunia, Federacja Rosyjska, Serbia, Syria, kraje byłej Jugosławii (Macedonia), Tunezja, Ukraina i Uzbekistan. Przeliczanie śmiertelności z powodu CVD na częstość występowania zakończonych i niezakończonych zgonem zdarzeń CVD odbyło się z wykorzystaniem mnożników [74]. Algorytm

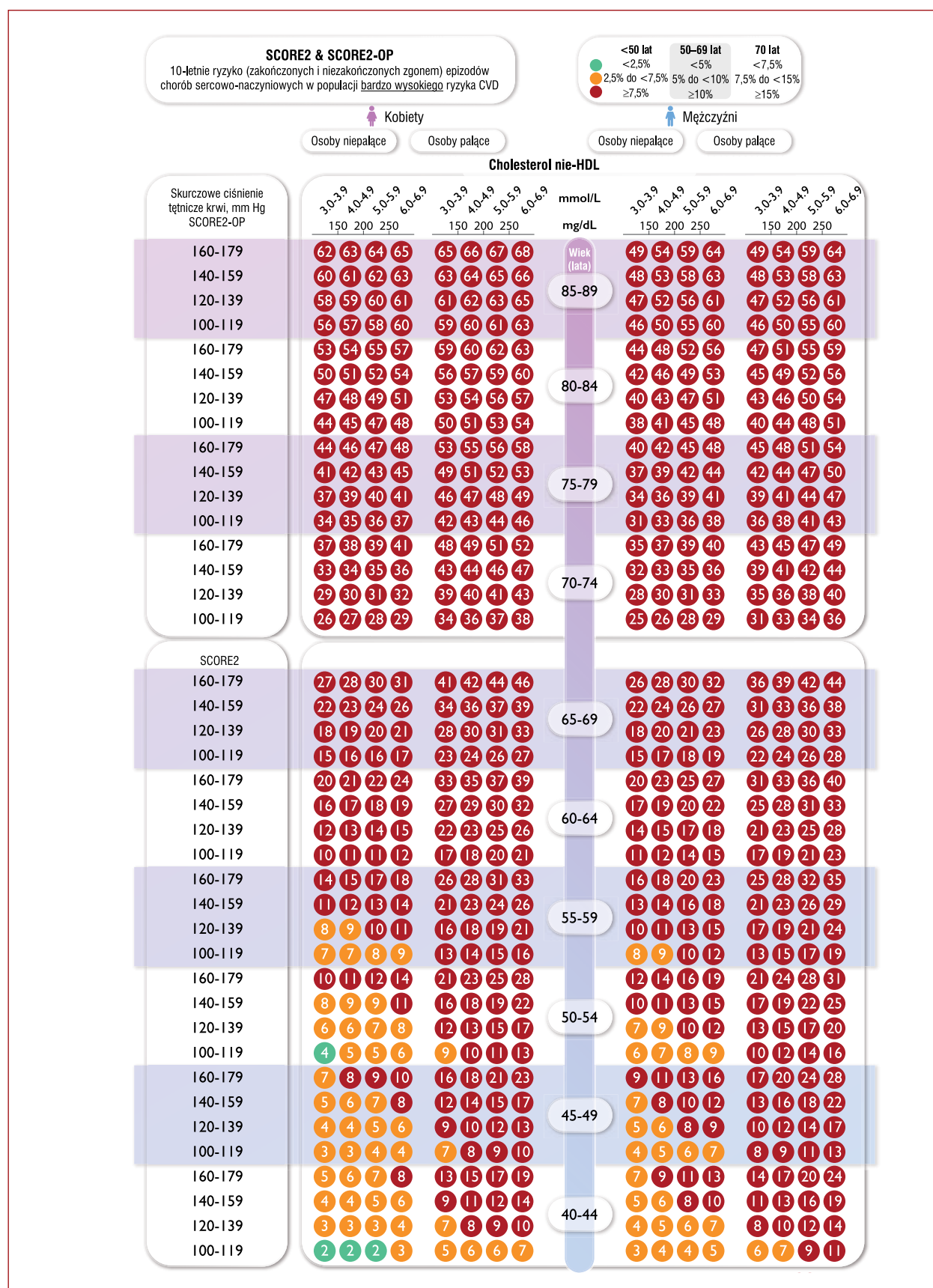




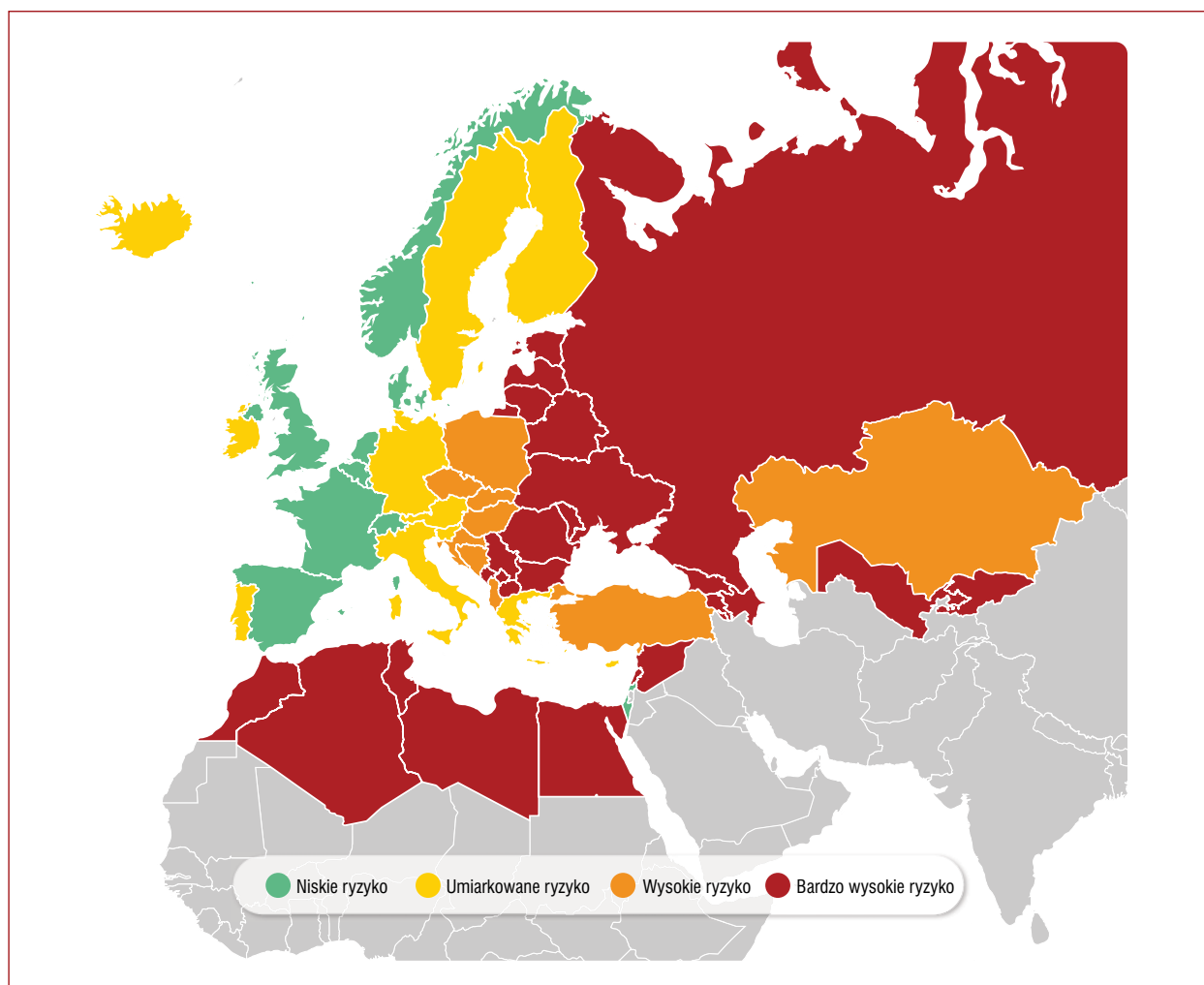
Rycina 3. (cd.)



Rycina 3. (cd.)



Rycina 3. (cd.)



**Rycina 4.** Podział regionów według ryzyka na podstawie współczynników śmiertelności raportowanych przez Światową Organizację Zdrowia [68, 72, 73]

SCORE2 może być stosowany z wykorzystaniem aplikacji *ESC CVD Risk* (dostępnej za darmo w sklepach z aplikacjami) oraz kart ryzyka dla czterech grup krajów (ryc. 4). Karty SCORE2 nie powinny być stosowane u osób z udokumentowaną CVD lub innymi stanami związanymi z wysokim ryzykiem, takimi jak DM, FH czy inne genetyczne lub rzadkie zaburzenia lipidowe bądź związane z BP, jak również CKD oraz u kobiet ciężarnych.

By ocenić 10-letnie ryzyko wystąpienia epizodów CVD łącznie, należy zidentyfikować odpowiednią grupę krajów oraz korzystać z odpowiedniej tabeli dla płci, statusu palenia tytoniu oraz (najbliższego) wieku. W obrębie tej tabeli należy znaleźć komórkę najbliższą BP oraz nie-HDL-C danej osoby. Oszacowane ryzyko należy następnie zaokrąglić w górę wraz ze zbliżaniem się danej osoby do wyższej kategorii wiekowej.

### 3.2.3.3. Przełożenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych na progi terapeutyczne

Choć do tej pory nie określono jednolitego progu ryzyka, to intensywność leczenia powinna wzrastać wraz z rosnącym

ryzykiem CVD. Jednakże, w indywidualnych przypadkach nie istnieje dolna granica całkowitego ryzyka CVD powstrzymująca od leczenia czynników ryzyka. Z drugiej strony, nie istnieje górna granica całkowitego ryzyka CVD wymuszająca takie leczenie. W całym zakresie ryzyka CVD decyzja odnośnie do wdrażania interwencji pozostaje kwestią indywidualnej analizy oraz podjęcia decyzji z udziałem pacjenta (zob. rozdz. 4.1). Zasadniczo zalecenia dotyczące leczenia czynników ryzyka są oparte na kategoriach ryzyka CVD („niskie do umiarkowanego”, „wysokie” oraz „bardzo wysokie”). Poziomy ryzyka stanowiące punkt odcięcia dla tych kategorii różnią się liczbowo dla różnych grup wiekowych w celu uniknięcia niewystarczającego leczenia osób młodych oraz nadmiernego leczenia osób starszych. Jako że wiek jest jednym z kluczowych czynników ryzyka CVD, a korzyści z leczenia czynników ryzyka w perspektywie całego życia są większe u osób młodych, to progi ryzyka, przy których należy rozważyć leczenie, są niższe u osób młodszych (tab. 5).

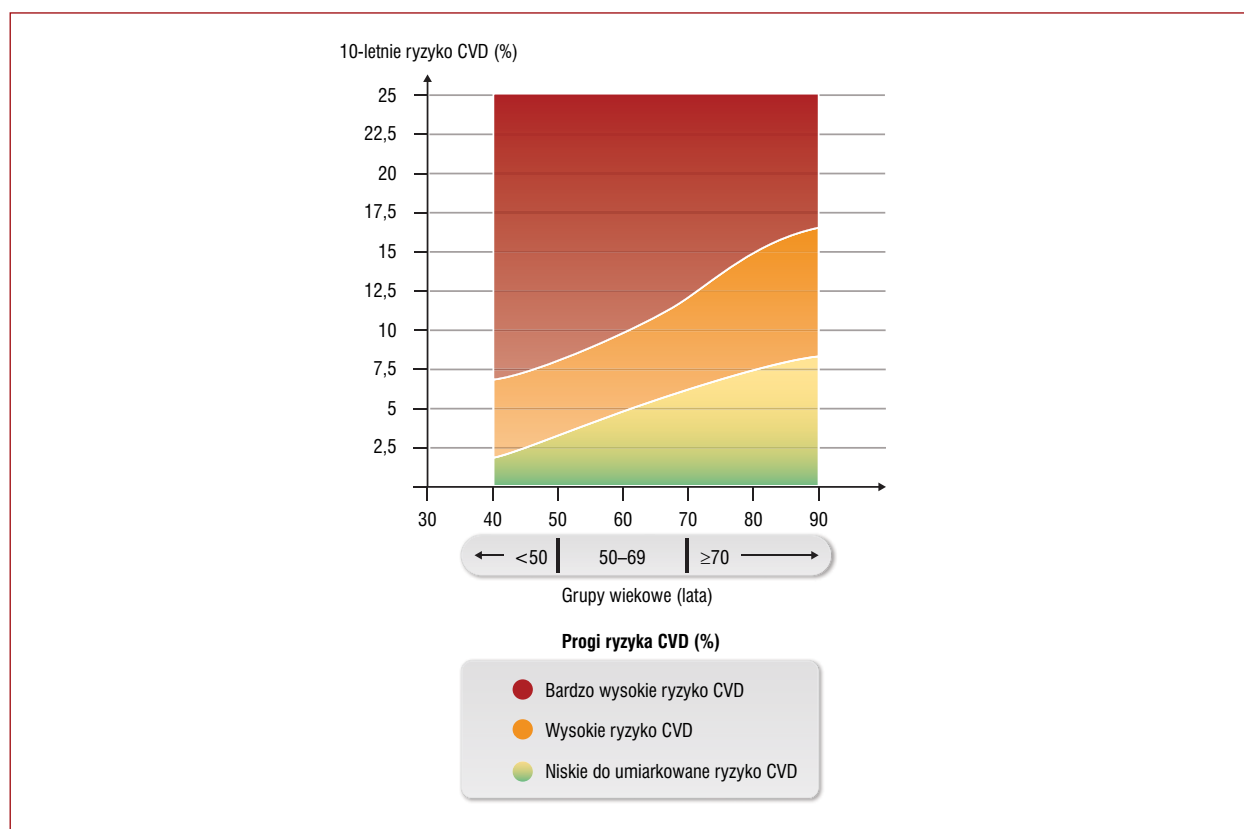
Kategorii ryzyka nie można „automatycznie” przenieść na zalecenia dotyczące rozpoczęcia leczenia farmako-

**Tabela 5.** Kategoria ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oparte o skalę SCORE2 i SCORE2-OP u pozornie zdrowych osób z podziałem na kategorie wiekowe

	<50 lat	50–69 lat	≥70 lat <sup>a</sup>
<b>Niskie do umiarkowanego ryzyko CVD:</b> leczenie czynników ryzyka jest zasadniczo niezalecane	<2,5%	<5%	<7,5%
<b>Wysokie ryzyko CVD:</b> należy rozważyć leczenie czynników ryzyka	2,5% do <7,5%	5% do <10%	7,5% do <15%
<b>Bardzo wysokie ryzyko CVD:</b> leczenie czynników ryzyka jest zasadniczo zalecane <sup>a</sup>	≥7,5%	≥10%	≥15%

<sup>a</sup>U pozornie zdrowych osób w wieku ≥70 lat zalecenie dotyczące stosowania leków obniżających poziom lipidów ma klasę IIb (można rozważyć). Podział populacji na trzy odrębne kategorie wiekowe (<50, 50–69 oraz ≥70 lat) skutkuje nieciągłym wzrostem progów ryzyka dla niskiego do umiarkowanego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka. W rzeczywistości wiek jest zmienną ciągłą i odpowiednie wykorzystanie progów w praktyce klinicznej wymaga pewnej elastyczności w operowaniu nimi, gdy pacjent zbliża się do kolejnej grupy wiekowej lub dopiero co osiągnął próg wieku dla danej kategorii. **Rycina 5** ilustruje jak ciągły wzrost wieku wiąże się z rosnącymi progami ryzyka i może być stosowana jako wskazówka w codziennej praktyce.

Skróty: CVD, choroba sercowo-naczyniowa; SCORE2, skala oceny ryzyka wieńcowego; SCORE2-OP, skala oceny ryzyka wieńcowego u osób starszych

**Rycina 5.** Schematyczne przedstawienie rosnących progów 10-letniego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego z podziałem na grupy wiekowe

Skróty: CVD, choroba sercowo-naczyniowa

logicznego. We wszystkich grupach wiekowych decyzje terapeutyczne mogą być również zależne od czynników modyfikujących ryzyko, ryzyka CVD w perspektywie całego życia, korzyści z leczenia, chorób towarzyszących, zespołu kruchości oraz preferencji pacjenta.

Ponadto, należy zauważyć, że wielu pacjentów może zostać przeniesionych do niższej kategorii ryzyka bez konieczności stosowania leków poprzez zaprzestanie palenia tytoniu. W końcu, warto odnotować, że osoby w wieku

≥70 lat mogą przynależeć do grupy bardzo wysokiego ryzyka, jednocześnie mieszcząc się w docelowych wartościach SBP, a prewencja pierwotna z wykorzystaniem leków obniżających poziom lipidów jest elementem zalecenia klasy IIb (można rozważyć) u osób starszych (zob. **rozdz.4.6**).

Wśród chorych w wieku 50–69 lat 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD na poziomie 5% według dotychczas stosowanego algorytmu SCORE odpowiada średnio

10-procentowemu ryzyku zakończonego i niezakończonemu zgonem epizodu CVD w okresie 10 lat ocenianemu algorytmem SCORE2, jako że w przybliżeniu podobna ilość pacjentów znajduje się powyżej progu ryzyka i kwalifikowałyby się do leczenia [68].

W związku z tym, że progi 10-letniego ryzyka CVD stanowią podstawę decyzji odnośnie do leczenia oraz wpływają na koszty i zasoby opieki zdrowotnej, kraje lub regiony mogą podjąć decyzję o zastosowaniu wyższych lub niższych progów wdrażania leczenia.

### 3.2.3.4. Ocena ryzyka oraz leczenie czynników ryzyka u pozornie zdrowych osób w wieku 50–69 lat

Zaprzestanie palenia tytoniu, zalecenia dotyczące stylu życia oraz utrzymywanie SBP <160 mm Hg są zalecane dla wszystkich (ryc. 6). Ryzyko 10-letnie CVD (zakończonych i niezakończonych zgonem zdarzeń ASCVD)  $\geq 10\%$  jest zasadniczo traktowane jako „bardzo wysokie” i leczenie czynników ryzyka CVD jest zalecane. Ryzyko 10-letnie CVD wynoszące 5% do <10% jest zasadniczo traktowane jako „wysokie” i leczenie czynników ryzyka CVD powinno zostać rozważone po uwzględnieniu modyfikatorów ryzyka CVD, ryzyka i korzyści leczenia w perspektywie całego życia (w regionach o niskim do umiarkowanego ryzyka; ramka 1) oraz preferencji pacjenta. Ryzyko 10-letnie CVD wynoszące <5% jest rozważane jako „niskie do umiarkowanego” i pacjent zasadniczo nie kwalifikuje się do leczenia czynników ryzyka, chyba że jeden lub kilka czynników modyfikujących ryzyko (rozdz. 3.3) zwiększają ryzyko lub szacowane ryzyko oraz korzyści z leczenia w perspektywie całego życia są uważane za znaczne.

### 3.2.3.5. Ocena ryzyka oraz leczenie czynników ryzyka u pozornie zdrowych osób w wieku $\geq 70$ lat

Zaprzestanie palenia tytoniu, zalecenia dotyczące stylu życia oraz utrzymywanie SBP <160 mm Hg są zalecane dla wszystkich (ryc. 6). Wiek jest dominującym czynnikiem ryzyka CVD i szacowane 10-letnie ryzyko CVD niemal u wszystkich osób w wieku  $\geq 70$  lat przekracza konwencjonalne progi ryzyka. Ponadto korzyść z leczenia w perspektywie całego życia pod względem uzyskanego czasu bez CVD jest niższa u osób starszych. Zatem progi ryzyka CVD dla leczenia czynników ryzyka są wyższe u pozornie zdrowych ludzi w wieku  $\geq 70$  lat. Ryzyko 10-letnie CVD  $>15\%$  jest zasadniczo traktowane jako „bardzo wysokie ryzyko” i leczenie czynników ryzyka ASCVD jest zalecane (uwaga: zalecenie dotyczące stosowania leków obniżających poziom lipidów u pozornie zdrowych ludzi w wieku  $\geq 70$  lat ma klasę IIb; można rozważyć; zob. rozdz. 4.6). Ryzyko 10-letnie CVD wynoszące od 7,5% do <15% jest określane jako „ryzyko wysokie” i leczenie czynników ryzyka CVD powinno zostać rozważone po uwzględnieniu modyfikatorów ryzyka CVD, zespołu kruchości, korzyści leczenia w perspektywie całego życia (w regionach o niskim do umiarkowanego ryzyka; ramka 1), chorób współistniejących, polipragmatyzacji oraz

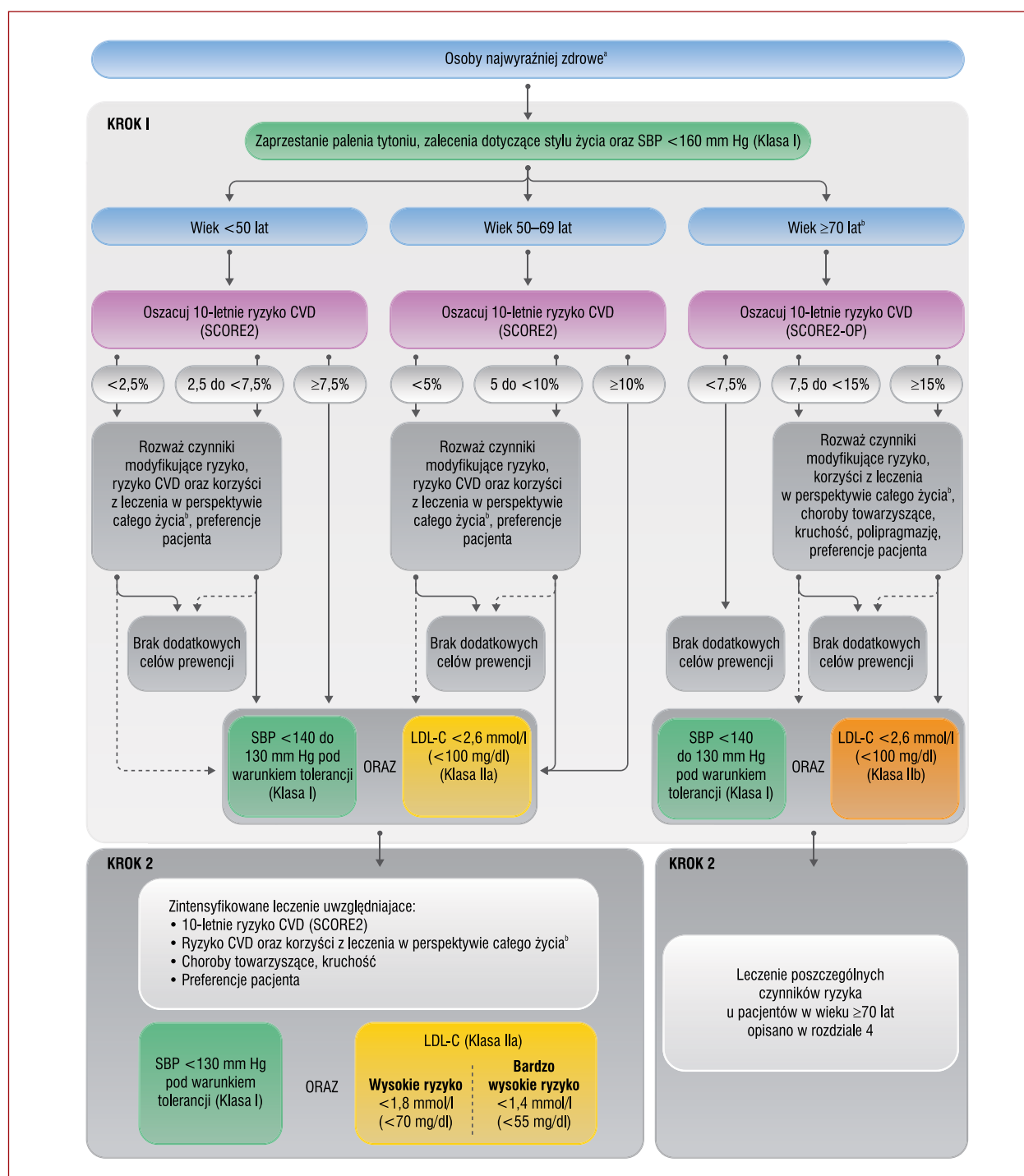
preferencji pacjenta. Biorąc pod uwagę subiektywną naturę wielu z tych czynników, określenie ścisłych kryteriów dla tych aspektów jest niemożliwe. Ryzyko 10-letnie CVD wynoszące <7,5% jest ogólnie traktowane jako „niskie do umiarkowanego” i pacjent zasadniczo nie kwalifikuje się do leczenia czynników ryzyka, chyba że jeden lub kilka czynników modyfikujących ryzyko (rozdz. 3.3) zwiększają ryzyko lub szacowane ryzyko oraz korzyści z leczenia w perspektywie całego życia są uważane za znaczne [75–79].

### 3.2.3.6. Ocena ryzyka oraz leczenie czynników ryzyka u pozornie zdrowych osób w wieku <50 lat

Zaprzestanie palenia tytoniu, zalecenia dotyczące stylu życia oraz utrzymywanie SBP <160 mm Hg są zalecane dla wszystkich (ryc. 6). Ryzyko 10-letnie CVD u względnie młodych, pozornie zdrowych osób jest zwykle niskie, nawet w obecności czynników wysokiego ryzyka, lecz ryzyko CVD w perspektywie całego życia jest w tych okolicznościach bardzo wysokie. U pozornie zdrowych ludzi w wieku <50 lat 10-letnie ryzyko CVD wynoszące  $\geq 7,5\%$  jest zasadniczo uważane za „bardzo wysokie”, jako że odnosi się ono do wysokiego ryzyka w perspektywie całego życia, a leczenie czynników ryzyka ASCVD jest zalecane. Ryzyko 10-letnie CVD wynoszące 2,5% do <7,5% jest zasadniczo określane jako „wysokie” i leczenie czynników ryzyka CVD powinno zostać rozważone po uwzględnieniu modyfikatorów ryzyka CVD, ryzyka i korzyści leczenia w perspektywie całego życia (w regionach o niskim do umiarkowanego ryzyka) oraz preferencji pacjenta. Ryzyko 10-letnie CVD wynoszące <2,5% jest traktowane jako „niskie do umiarkowanego” i pacjent zasadniczo nie kwalifikuje się do leczenia czynników ryzyka, chyba że jeden lub kilka czynników modyfikujących ryzyko (rozdz. 3.3) zwiększają ryzyko lub szacowane ryzyko oraz korzyści z leczenia w perspektywie całego życia są uważane za znaczne (zob. ramka 1, ryc. 6) [75–78].

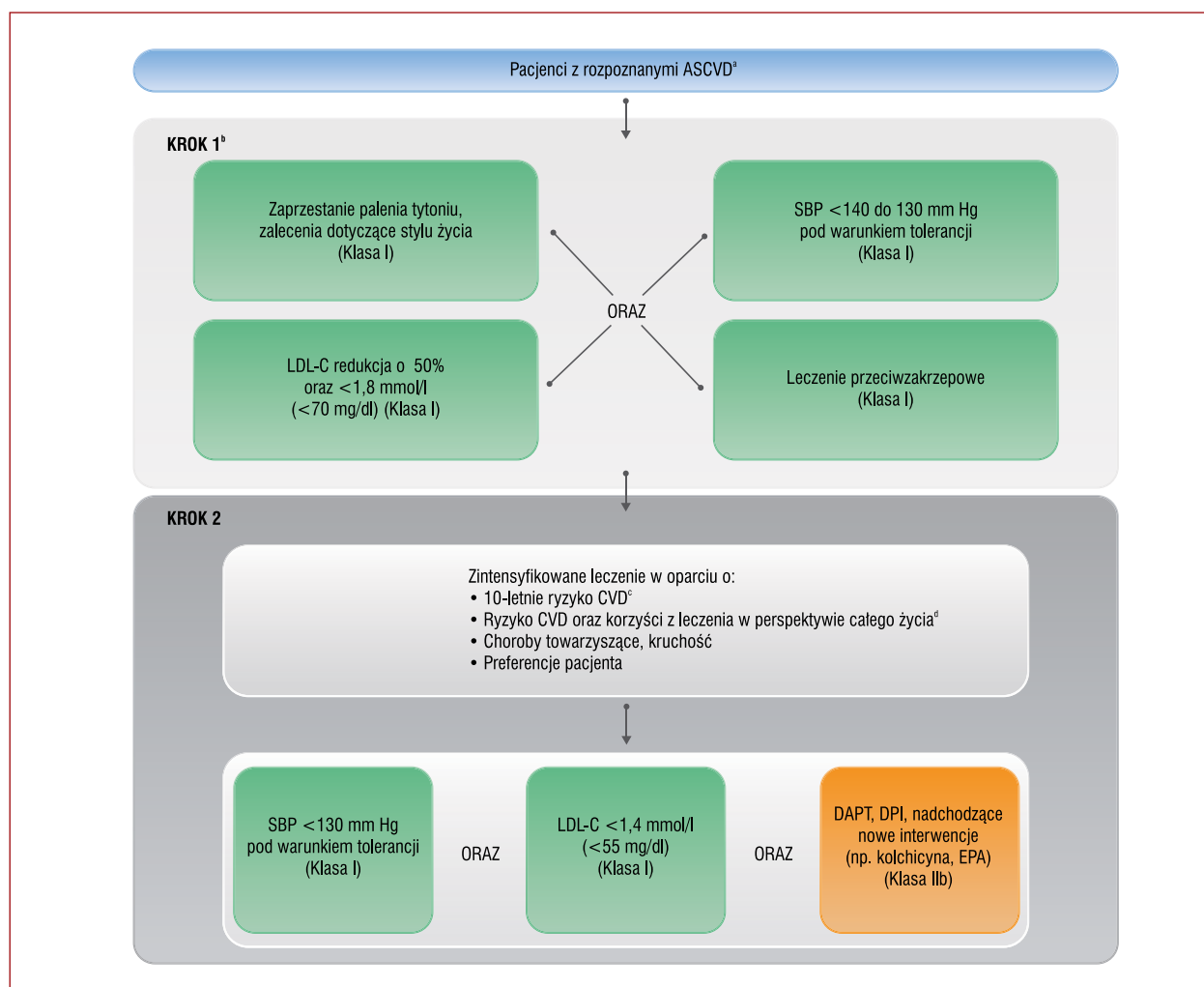
W komunikowaniu ryzyka młodszym osobom przydatne może być podkreślanie korzyści w perspektywie całego życia, jak również omówienie potencjalnego uniknięcia śmiertelnego epizodu CVD w okresie krótkiej do pośredniej obserwacji, pomimo tego, że 10-letnie ryzyko CVD może być bardzo niskie.

Predykcja ryzyka CVD, jak również szacowanie korzyści z leczenia czynników ryzyka w perspektywie całego życia są z dużym prawdopodobieństwem nieprecyzyjne w młodym wieku (<40 lat). W tym wieku stosowanie leków obniżających poziom lipidów i BP zwykle nie jest rozważane, z wyjątkiem pacjentów z FH lub specyficznymi zaburzeniami BP. Zdrowy styl życia utrzymywany w ciągu życia jest ważniejszy dla osób bardzo młodych. Wyniki badań z randomizacją mendlowską dobrze ilustrują, że względnie małe różnice w LDL-C lub SBP utrzymywane przez życie mają duży wpływ na ryzyko CVD w przebiegu całego życia [80].



**Rycina 6.** Schemat oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leczenia czynników ryzyka u pozornie zdrowych osób. <sup>a</sup>Nie dotyczy pacjentów z CVD, DM, CKD lub FH; <sup>b</sup>model LIFE-CVD służący do szacowania ryzyka CVD oraz korzyści z leczenia w perspektywie całego życia został skalibrowany dla regionów niskiego do umiarkowanego ryzyka (zob. ramka 1). Linie ciągłe stanowią domyślny wybór dla większości osób. Linie przerywane odpowiadają alternatywnym opcjom dla części pacjentów w zależności od charakterystyki pacjenta oraz schorzeń ujętych w odpowiednich ramkach. Ostateczne cele terapeutyczne dla SBP (< 130 mm Hg) oraz LDL-C (w zależności od poziomu ryzyka) powinny być dobierane zgodnie z właściwymi wytycznymi ESC. W całym procesie należy korzystać z reguł podejścia krokowego: po kroku 1 obowiązkowe jest rozważenie przejścia do zintensyfikowanych celów kroku 2. Skale ryzyka są dostępne w aplikacji mobilnej *ESC CVD Risk Calculator* ([www.escardio.org/Education/ESCPrevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app](http://www.escardio.org/Education/ESCPrevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app)) oraz na takich stronach internetowych jak [www.u-prevent.com](http://www.u-prevent.com)

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; CKD, przewlekła choroba nerek; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; DM, cukrzyca; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; FH, rodzinna hipercholesterolemia; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; LIFE-CVD, *LIFETIME-perspective CardioVascular Disease*; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; SCORE2, *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP, *Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons*



**Rycina 7.** Schemat oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leczenia czynników ryzyka u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą. Ostateczne cele terapeutyczne dla SBP (<130 mm Hg) oraz LDL-C (w zależności od poziomu ryzyka) powinny być dobierane zgodnie z właściwymi wytycznymi ESC [3, 4]. W całym procesie należy korzystać z reguł podejścia krokowego: po kroku 1 obowiązkowe jest rozważenie przejścia do zintensyfikowanych celów kroku 2. Skale ryzyka są dostępne w aplikacji mobilnej *ESC CVD Risk Calculator* (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Preventionof-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) oraz na stronach internetowych, takich jak <https://www.u-prevent.com>. <sup>a</sup>Informacje dotyczące pacjentów z DM znajdują się na schemacie dla pacjentów z DM (ryc. 8); <sup>b</sup>u pacjentów z niedawnym ACS, cele prewencji stanowią część udziału w CR (klasa Ia); <sup>c</sup>u pacjentów w wieku ≥70 lat wysokie ryzyko 10-letnie może być związane z niższą bezwzględną korzyścią z leczenia w perspektywie całego życia w konsekwencji ograniczonej spodziewanej długości życia; <sup>d</sup>korzyść z leczenia w perspektywie całego życia jest wyrażona jako dodatkowe lata życia wolne od CVD uzyskane w związku z zastosowaniem poszczególnych interwencji lub intensyfikacji leczenia

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; CR, rehabilitacja kardiologiczna; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; DAPT, podwójne leczenie przeciwplatek; DM, cukrzyca; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; EUROASPIRE, *European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events*; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; SMART, *Secondary Manifestations of Arterial Disease*

### 3.2.3.7. Ocena ryzyka oraz leczenie czynników ryzyka u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą

Pacjenci z klinicznie stwierdzoną ASCVD mają zwykle bardzo wysokie ryzyko nawracających epizodów CVD, jeżeli czynniki ryzyka nie są leczone. Zatem zaprzestanie palenia tytoniu, przyjęcie zdrowego stylu życia oraz leczenie czynników ryzyka są zalecane u wszystkich pacjentów (krok 1). Dalsza intensyfikacja leczenia czynników ryzyka poprzez dążenie do niższych celów terapeutycznych (krok 2) jest korzystne u większości pacjentów i musi zostać rozważone

we wspólnym procesie podejmowania decyzji z uwzględnieniem następujących czynników: 10-letniego ryzyka CVD, chorób towarzyszących, ryzyka i korzyści z leczenia w perspektywie całego życia (ramka 1), zespołu kruchości oraz preferencji pacjenta (ryc. 7).

Po wstępnym leczeniu czynników ryzyka oraz osiągnięciu celów leczenia czynników ryzyka, należy rozważyć indywidualne rezydualne ryzyko nawracających epizodów CVD, które może być znacznie zróżnicowane w zależności od pacjenta [81]. Nie budzi wątpliwości fakt, że pacjenci z niedawnym ACS lub postępującą chorobą naczyniową

oraz pacjenci z DM oraz chorobą naczyniową charakteryzują się wyjątkowo wysokim ryzykiem nawrotowych epizodów CVD. Dla pozostałych pacjentów z rozpoznaną ASCVD rezydualne ryzyko może być mniej ewidentne i może zostać oszacowane w oparciu o kryteria kliniczne, takie jak wiek, (zmiana) natężenia czynników ryzyka oraz czynniki modyfikujące ryzyko lub poprzez obliczenia rezydualnego ryzyka CVD za pomocą odpowiedniego kalkulatora.

Ryzyko nawracających CVD zależy głównie od klasycznych czynników ryzyka, lokalizacji chorób naczyń oraz czynności nerek. Narzędzia wykorzystywane do stratyfikacji ryzyka wykorzystywane w prewencji wtórnej obejmują skalę *Secondary Manifestations of Arterial Disease (SMART)* służącą do szacowania 10-letniego rezydualnego ryzyka CVD u pacjentów ze stabilną ASCVD definiowaną jako CAD, PAD lub choroba mózgowo-naczyniowa [81], oraz model ryzyka *European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE)*, który szacuje 2-letnie ryzyko nawracającej CVD u pacjentów ze stabilną CAD [82].

Czasami ryzyko nawrotowej CVD jest bardzo wysokie pomimo maksymalnego (tolerowanego) leczenia konwencjonalnego. W takich przypadkach można rozważyć zastosowanie nowszych, lecz mniej uznanych terapii prewencyjnych, takich jak podwójna inhibicja szlaku przeciwzakrzepowego [83], icosapentenu etylowego [84] lub leczenia przeciwpalnego kolchicyną (zob. rozdz. 4.10) [85, 86].

### 3.2.3.8. Ocena ryzyka oraz leczenie czynników ryzyka u pacjentów z cukrzycą typu 2

Większość dorosłych z DM typu 2 charakteryzuje się wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem przyszłej CVD, szczególnie od momentu osiągnięcia średniego wieku. Przeciętnie cukrzyca typu 2 podwaja ryzyko CVD i obniża spodziewany czas przeżycia o 4–6 lat z bezwzględnym

ryzykiem osiągającym najwyższe wartości u pacjentów z jakimkolwiek uszkodzeniem narządu końcowego (TOD, *target organ damage*). Cukrzyca typu 2 zwiększa również ryzyko wystąpienia sercowo-nerkowych punktów końcowych, w szczególności HF oraz CKD. Ryzyko względne (RR, *relative risk*) dla CVD w DM typu 2 jest wyższe u osób z początkiem choroby w młodszym wieku oraz nieco wyższe u kobiet w porównaniu z mężczyznami [87]. Za przestanie palenia tytoniu oraz przyjęcie zdrowego stylu życia są zalecane dla wszystkich pacjentów z DM typu 2, a wdrożenie leczenia czynników ryzyka należy rozważyć u wszystkich osób z DM, a przynajmniej u tych w wieku >40 lat (zob. rozdz. 4.6 i 4.7). Niemniej jednak, wciąż obserwuje się szeroki zakres indywidualnego ryzyka wystąpienia epizodów CVD, szczególnie po wstępnym leczeniu czynników ryzyka [88].

Osoby z DM oraz ciężkim TOD (definicja w tab. 4) są uważane za narażone na bardzo wysokie ryzyko CVD, podobnie jak osoby z rozpoznaną CVD (tab. 4). Większość pozostałych osób z DM uważa się za narażone na wysokie ryzyko ASCVD [64]. Za wyjątek można uznać pacjentów z dobrze kontrolowaną, krótko trwającą DM (np. <10 lat), bez danych na temat obecności TOD oraz bez dodatkowych czynników ryzyka ASCVD, których można uznać za narażonych na umiarkowane ryzyko CVD.

Poza opisanym powyżej półilościowym podziałem na trzy kategorie ryzyka, specyficzne dla DM modele ryzyka mogą poprawić szacowanie ryzyka oraz zilustrować wpływ stosowanych terapii. Modele te zwykle uwzględniają czas trwania DM, hemoglobinę glikowaną (HbA1c) oraz obecność TOD. Przykłady obejmują skalę ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*) szacującą 10-letnie ryzyko CVD oraz skalę ryzyka UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) służącą do predykcji zakończonych i niezakończonych zgonem epizodów CVD oraz dostępną do użytku w UK. Jednakże ESC

#### Ramka 1. Szacowanie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) oraz korzyści z leczenia w perspektywie całego życia

Prewencja CVD poprzez leczenie czynników ryzyka jest zwykle prowadzona z uwzględnieniem perspektywy całego życia. Ryzyko CVD w perspektywie całego życia można określić w przybliżeniu, wykorzystując doświadczenie kliniczne z kryteriami klinicznymi, takimi jak wiek, (zmiany w) natężeniu czynników ryzyka, modyfikatory ryzyka itd. lub można oszacować u najwyraźniej zdrowych osób, pacjentów z rozpoznaną ASCVD oraz osób z DM typu 2 za pomocą odpowiednich skal ryzyka CVD [75–77]. Korzyść z leczenia czynników ryzyka w perspektywie całego życia można oszacować, łącząc modele oceny ryzyka z HRs pochodzącymi z RCTs, metaanaliz RCTs lub badań wykorzystujących randomizację mendelowską, które mogą dostarczać szacunków efektów długoterminowego leczenia czynników ryzyka. Kalkulatory internetowe (jak aplikacja *ESC CVD Risk*) można wykorzystać do oszacowania średniej korzyści w perspektywie całego życia z zaprzestania palenia tytoniu (zob. także ryc. 11), obniżenia poziomu lipidów (zob. także ryc. 12) oraz obniżenia BP (zob. także ryc. 15) na poziomie indywidualnym dla danego pacjenta, a korzyść ta wyrażana jest w dodatkowych latach wolnych od CVD [78]. Średnia korzyść w perspektywie całego życia jest łatwa w interpretacji i może ułatwić dyskusję z pacjentami na temat potencjalnych korzyści z leczenia w procesie wspólnego podejmowania decyzji. To może zwiększyć zaangażowanie pacjenta, wiarę we własne możliwości oraz motywację do stosowania się do zmian stylu życia oraz farmakoterapii.

Ryzyko w perspektywie całego życia jest szacunkowym wiekiem, w którym istnieje 50-procentowe prawdopodobieństwo, że dana osoba albo dozna epizodu CVD, albo umrze. Korzyść w perspektywie całego życia jest liczbą różnicą pomiędzy szacunkowym wiekiem, w którym istnieje 50-procentowe prawdopodobieństwo, że dana osoba albo dozna epizodu CVD, albo umrze podczas stosowania oraz bez stosowania proponowanego leczenia. Obecnie nie istnieją formalne progi leczenia dla średniej korzyści w perspektywie całego życia. Ponadto szacunkowa indywidualna korzyść powinna być przedstawiana w kontekście szacowanego czasu trwania terapii. Czas trwania leczenia stosowanego przez całe życie będzie zasadniczo dłuższy u młodych osób w porównaniu z osobami starszymi. Zarówno efekt leczenia, jak i jego czas trwania determinują indywidualną „stopę zwrotu z inwestycji” wynikającą z leczenia. W procesie wspólnego podejmowania decyzji przez świadczącego i pacjenta, konieczne jest określenie minimalnej pożądanej korzyści z danego leczenia, w którym należy wziąć pod uwagę preferencje pacjenta, spodziewane szkody wynikające z leczenia oraz jego koszty.

Skróty: BP, ciśnienie tętnicze; DM, cukrzyca; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; HR, hazard względny; RCT, badanie kliniczne z randomizacją

**Zalecenia dotyczące szacowania ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pozornie zdrowych osób w wieku <70 lat bez rozpoznanej ASCVD, DM, CKD, genetycznych/rzadszych zaburzeń lipidowych lub BP zaleca się szacowanie 10-letniego ryzyka zakończonych i niezakończonych zgonem CVD z wykorzystaniem algorytmu SCORE2 [68]	I	B
U pozornie zdrowych osób w wieku ≥70 lat bez rozpoznanej ASCVD, DM, CKD, genetycznych/rzadszych zaburzeń lipidowych lub BP zaleca się szacowanie 10-letniego ryzyka zakończonych i niezakończonych zgonem CVD z wykorzystaniem algorytmu SCORE2-OP [72]	I	B
U pozornie zdrowych osób po oszacowaniu 10-letniego ryzyka zakończonych i niezakończonych zgonem CVD należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia w perspektywie całego życia, czynniki modyfikujące ryzyko, zespół kruchaści, polipragmatyzm oraz preferencje pacjenta	Ila	C
Pacjenci z rozpoznaną ASCVD i/lub DM, i/lub umiarkowaną do ciężkiej chorobą nerek, i/lub genetycznym/rzadszym zaburzeniem lipidowym lub BP powinni być uznawani za narażonych na wysokie lub bardzo wysokie ryzyko CVD [75, 77, 81, 88–90]	I	A
Zaleca się stosowanie krokowego podejścia do intensyfikacji leczenia, nakierowanego na intensywne leczenie czynników ryzyka u pozornie zdrowych osób z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD, jak również u pacjentów z rozpoznaną ASCVD i/lub DM po uwzględnieniu ryzyka CVD, korzyści z leczenia czynników ryzyka, modyfikatorów ryzyka, chorób towarzyszących oraz preferencji pacjenta [66, 67]	I	B
Leczenie czynników ryzyka ASCVD jest zalecane u pozornie zdrowych osób bez DM, CKD, genetycznych/rzadszych zaburzeń lipidowych lub BP o bardzo wysokim ryzyku CVD (SCORE2 ≥7,5% dla wieku <50 lat; SCORE2 ≥10% dla wieku 50–69 lat; SCORE2-OP ≥15% dla wieku ≥70 lat) [68, 72]	I	C
Leczenie czynników ryzyka ASCVD należy rozważyć u pozornie zdrowych osób bez DM, CKD, genetycznych/rzadszych zaburzeń lipidowych lub BP w grupie wysokiego ryzyka CVD (SCORE2 2,5% do <7,5% dla wieku <50 lat; SCORE2 5% do <10% dla wieku 50–69 lat; SCORE2-OP 7,5 do <15% dla wieku ≥70 lat), biorąc pod uwagę czynniki modyfikujące ryzyko CVD, ryzyko i korzyści z leczenia w perspektywie całego życia oraz preferencje pacjenta	Ila	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; BP, ciśnienie tętnicze; CKD, przewlekła choroba nerek (definicja w tab. 4); CV, sercowo-naczyniowe; DM, cukrzyca; SCORE2, Systemic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systemic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons

zaleca ostrożne stosowanie tych kalkulatorów, ponieważ oba są oparte na danych ze starszych kohort [89, 90] (ryc. 8).

Intensyfikacja leczenia czynników ryzyka w kroku 2 musi zostać rozważona u wszystkich pacjentów z uwzględnieniem w procesie wspólnego podejmowania decyzji następujących czynników: 10-letniego ryzyka CVD, chorób towarzyszących, ryzyka oraz korzyści z leczenia w perspektywie całego życia (ramka 1), zespołu kruchaści oraz preferencji pacjenta.

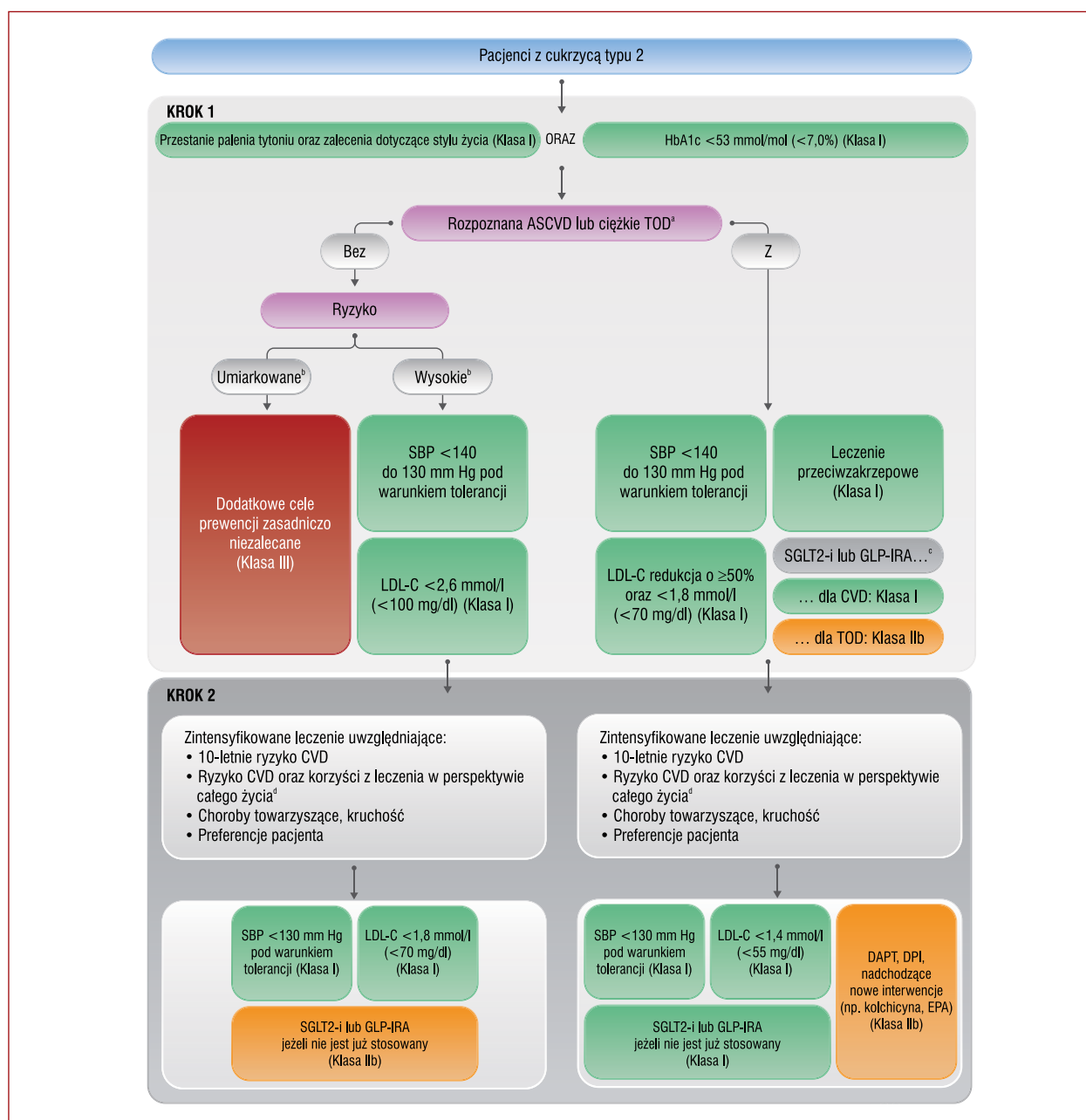
### 3.2.3.9. Szacowanie ryzyka oraz leczenie czynników ryzyka u pacjentów z cukrzycą typu 1

Pacjenci z DM typu 1 charakteryzują się zwiększonym ryzykiem CVD, a wcześniejsza manifestacja DM typu 1 wiąże się z utratą większej ilości lat życia u kobiet niż u mężczyzn, głównie w następstwie CVD [91]. Ryzyka względne (RRs) w CVD są średnio wyższe dla DM typu 1 niż typu 2 z powodu średnio trzech do czterech dodatkowych dekad hiperglikemii, a zwyczajne czynniki ryzyka przyczyniają się silnie do sercowo-naczyniowych punktów końcowych w DM typu 1 [92]. Ryzyko CVD obniżyło się z upływem lat, współmiennie z poprawą spodziewanego przeżycia [93]. Ryzyko CVD w perspektywie całego życia u chorych z DM typu 1 wzrasta przy złej kontroli glikemii, niższym statusie społecznym oraz wcześniejszym początku choroby. Całkowite ryzyko epizodów CVD lub śmiertelności z powodu CVD jest najwyższe wśród chorych z danymi wskazującymi na choroby mikronaczyniowe, szczególnie powikłania nerkowe oraz jest silnie zależne od wieku. Stratyfikacja ryzyka CVD u pacjentów z DM typu 1 może zostać oparta na tej samej klasyfikacji ryzyka co w przypadku DM typu 2, podsumowanej w tabeli 4, chociaż siła wiarygodności danych dla DM typu 1 jest słabsza.

### 3.2.4. Komunikowanie ryzyka choroby sercowo-naczyniowej

Redukcja ryzyka CVD na poziomie indywidualnym zaczyna się od odpowiedniej oceny indywidualnego ryzyka oraz skutecznej komunikacji na temat ryzyka i spodziewanej jego redukcji poprzez leczenie czynników ryzyka. Interakcje lekarz–pacjent są złożone, a przekazywanie informacji na temat ryzyka stanowi wyzwanie [94, 95]. Nie istnieje jedno „właściwe” podejście. Będzie to zależało raczej od preferencji i zrozumienia danej osoby, które mogą się różnić w zależności od wykształcenia i umiejętności liczenia. Percepcja ryzyka jest również silnie zależna od czynników emocjonalnych, takich jak strach, optymizm itd. („pacjenci nie myślą o ryzyku, tylko go czują”) [96].

Ważne jest zgłębienie czy pacjenci rozumieją swoje ryzyko, spodziewaną redukcję ryzyka, wady i zalety interwencji, jak również zidentyfikowanie, co jest dla danego pacjenta istotne. Przykładowo, jeden pacjent może skupiać się na życiu bez konieczności stosowania leków, podczas gdy drugi może być mniej skłonny do zmiany swojego stylu życia. Z punktu widzenia punktów końcowych dla niektórych kluczowa jest redukcja śmiertelności, podczas gdy dla innych ważniejsze jest ryzyko wystąpienia choroby. Ryzyko krótkotrwałe może motywować część pacjentów, podczas gdy na innych większy wpływ będzie miała korzyść w perspektywie całego życia (ramka 1). Zasadniczo pomoce wizualne (wykresy itp.) poprawiają zrozumienie ryzyka, a bezwzględna redukcja ryzyka jest bardziej zrozumiała niż względna redukcja ryzyka, podczas gdy przytaczanie „liczby osób poddanych interwencji w celu wyleczenia jednej osoby” jest mniej zrozumiała.



**Rycina 8.** Schemat oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leczenia czynników ryzyka u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2. stateczne cele terapeutyczne dla SBP (<130 mm Hg) oraz LDL-C (w zależności od poziomu ryzyka) powinny być dobierane zgodnie z właściwymi wytycznymi ESC [3, 4]. W całym procesie należy korzystać z reguł podejścia krokowego: po kroku 1 obowiązkowe jest rozważenie przejścia do zintensyfikowanych celów kroku 2. Skale ryzyka są dostępne w aplikacji mobilnej *ESC CVD Risk Calculator* ([www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app](http://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app)) oraz na stronach internetowych, takich jak [www.u-prevent.com](http://www.u-prevent.com). <sup>a</sup>Ciężkie TOD jest definiowane jako co najmniej jedno z następujących: eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niezależnie od obecności lub braku albuminurii; eGFR 46–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz mikroalbuminuria (ACR 30–300 mg/g lub 3–30 mg/mmol); białkomocz (ACR >300 mg/g lub >30 mg/mmol); obecność choroby mikronaczyniowej w co najmniej trzech różnych lokalizacjach (np. mikroalbuminuria plus retinopatia plus neuropatia); <sup>b</sup>zob. grupy ryzyka CVD w tabeli 4; <sup>c</sup>u pacjentów z HF lub CKD zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2, a u pacjentów po udarze mózgu zaleca się leczenie GLP-1RA; <sup>d</sup>korzyść z leczenia w perspektywie całego życia jest wyrażana jako dodatkowe lata wolne od CVD uzyskane dzięki danej interwencji lub intensyfikacji leczenia. Zob. Ramka 1

Skróty: ACR, współczynnik albumina/kreatynina; ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; CKD, przewlekła choroba nerek; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; DAPT, podwójne leczenie przeciwplatek; DM, cukrzyca; eGFR, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; GLP-1RA, agonista receptora dla peptydu glukagonopodobnego 1; HbA1c, hemoglobina glikowana; HF, niewydolność serca; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy 2; TOD, uszkodzenie narządu końcowego (retinopatia, nefropatia, neuropatia)

U pozornie zdrowych osób standardowe podejście polega na odnotowaniu bezwzględnego 10-letniego ryzyka epizodów CVD za pomocą skali SCORE2 lub SCORE2-OP, które można znaleźć w aplikacji *ESC CVD Risk Calculator* (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) lub na stronach internetowych [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org) albo <https://www.u-prevent.com>. W szczególnych sytuacjach można zdecydować się na wyrażenie ryzyka w innych kategoriach niż bezwzględne ryzyko 10-letnie. Przykłady takich sytuacji obejmują ryzyko u młodych lub osób w bardzo podeszłym wieku. U osób młodych ryzyko w perspektywie całego życia może być bardziej pouczające, ponieważ 10-letnie ryzyko CVD jest zwykle niskie nawet w obecności czynników ryzyka. U osób starszych konieczne jest szczegółowe oszacowanie ryzyka uwzględniające śmiertelność konkurującą z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe [78]. Bezpośrednie przekładanie RRs na decyzje terapeutyczne nie jest zalecane, ponieważ bezwzględne ryzyko pozostaje kluczowym kryterium wdrażania leczenia.

Alternatywnym sposobem wyrażania indywidualnego ryzyka jest obliczenie „wieku ryzyka” danej osoby [96]. Wiek ryzyka osoby z kilkoma czynnikami ryzyka ASCVD odpowiada wiekowi osoby tej samej płci z tym samym poziomem ryzyka, lecz z niskim natężeniem czynników ryzyka. Wiek ryzyka jest intuicyjnym i zrozumiałym sposobem ilustrowania prawdopodobnej redukcji spodziewanego czasu życia, na jaką narażona będzie młoda osoba z niskim bezwzględnym, lecz wysokim względnym ryzykiem CVD, jeżeli nie zastosuje się do proponowanych metod prewencji. Wiek ryzyka jest także obliczany automatycznie jako część *HeartScore* ([www.heartscore.org/](http://www.heartscore.org/)) [97–99].

Ryzyko CVD można także wyrazić w perspektywie całego życia, a nie 10-letniej, wykorzystując na przykład kalkulator LIFE-CVD (*LIFETIME-perspective CardioVascular Disease*) (aplikacja *ESC CVD Risk Calculation* lub [www.u-prevent.com](http://www.u-prevent.com))

(zob. również ramka 1) [78]. Modele predykcji ryzyka CVD w perspektywie całego życia identyfikują osoby z grupy wysokiego ryzyka zarówno w obserwacji krótko-, jak i długoterminowej. Takie modele uwzględniają przewidywane ryzyko w kontekście konkurujących ryzyk innych chorób w pozostałym przewidywanym czasie życia danej osoby. Podobnym podejściem także uwzględniającym perspektywę całego życia jest obliczenie korzyści ze stosowania interwencji prewencyjnych w perspektywie całego życia [78]. Korzyść ze stosowania interwencji prewencyjnych w perspektywie całego życia może być wyrażana jako liczba uzyskanych lat życia wolnych od CVD, która jest łatwiejsza do przekazania pacjentowi i może ułatwić proces wspólnego podejmowania decyzji.

### 3.3. Potencjalne modyfikatory ryzyka

Poza konwencjonalnymi czynnikami ryzyka CVD uwzględnionymi w kartach ryzyka, obliczone ryzyko może być również modyfikowane przez dodatkowe czynniki ryzyka oraz cechy charakterystyczne pacjentów. Ocenę potencjalnych modyfikatorów można rozważyć, jeżeli:

- poprawia ona miary predykcji ryzyka, takie jak dyskryminacja lub rekasyfikacja (np. poprzez pomiar wskaźnika rekasyfikacji netto);
- wpływ na zdrowie publiczne jest jasny (np. liczba osób, które trzeba poddać badaniu przesiewowemu lub korzyść netto);
- jest wykonalna w codziennej praktyce;
- są dostępne informacje nie tylko na temat tego, jak wzrasta ryzyko przy niekorzystnym wyniku, ale także jak to ryzyko spada, jeżeli wynik jest korzystny;
- literatura na temat danego potencjalnego modyfikatora nie jest obciążona błędem publikacyjnym (*publication bias*).

Bardzo mało potencjalnych modyfikatorów spełnia wszystkie powyższe kryteria. Metaanalizy dotyczące tej dziedziny są podatne na istotną stronniczość w zakresie

#### Zalecenia dotyczące komunikowania ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się przeprowadzenie świadomej dyskusji na temat ryzyka CVD oraz korzyści z leczenia dopasowanej do potrzeb pacjenta	I	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

#### Zalecenia dotyczące modyfikatorów ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Objawy stresu oraz stresory psychospołeczne modyfikują ryzyko CVD. Należy rozważyć ocenę tych stresorów [100–102]	IIa	B
Można rozważyć ocenę CAC w celu poprawy klasyfikacji ryzyka w okolicy progów warunkujących podejmowanie decyzji o wdrożeniu leczenia. Wykrycie blaszki miażdżycowej w ultrasonografii tętnicy szyjnych stanowi alternatywę, gdy ocena CAC jest niedostępna lub niewykonalna [103, 104]	IIb	B
Należy rozważyć mnożenie obliczonego ryzyka przez RR dla konkretnych podgrup etnicznych [105]	IIa	B
Nie zaleca się rutynowego zbierania informacji na temat innych potencjalnych modyfikatorów ryzyka, takich jak skala ryzyka genetycznego, markery we krwi lub w moczu oraz badania lub obrazowanie naczyń (innych niż ocena CAC lub ultrasonografia tętnic szyjnych w celu uwidocznienia blaszki miażdżycowej)	III	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

Skróty: CAC, wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych; RR, ryzyko względne

doboru publikacji [106]. Ponadto dokładny sposób integracji dodatkowych informacji ze standardowymi danymi wprowadzanymi do kalkulatorów ryzyka jest w dużej mierze nieznany. Wreszcie, na chwilę obecną brakuje RCTs oceniających czy dodane informacje na temat ryzyka ostatecznie prowadzą do poprawy wyników leczenia.

Ocena potencjalnych modyfikatorów ryzyka wydaje się szczególnie ważna w przypadku, gdy ryzyko danej osoby jest bliskie progowi dla podjęcia decyzji. W sytuacjach niskiego lub bardzo wysokiego ryzyka dodatkowe dane z mniejszym prawdopodobieństwem zmieniają decyzje odnośnie do postępowania. Liczba pacjentów w „szarej strefie” jest jednak duża. Zatem wykonalność oceny staje się ograniczeniem, jako że modyfikatory, takie jak niektóre techniki badań obrazowych stają się coraz bardziej skomplikowane i kosztowne.

Należy dołożyć starań, by nie używać modyfikatorów ryzyka wyłącznie do zwiększenia oszacowanego ryzyka, gdy profil modyfikatora jest niekorzystny, lub też odwrotnie. Chociaż niekorzystny modyfikator ryzyka może zwiększać oszacowane ryzyko danej osoby, to bardziej korzystny profil, niż można by się spodziewać w oparciu o pozostałe cechy pacjenta, musi mieć odwrotny skutek. W końcu, istotnym jest, by uświadomić sobie, że stopień, w jakim modyfikatory wpływają na bezwzględne ryzyko, jest zasadniczo znacznie mniejszy niż (niezależne) RRs raportowane dla tych modyfikatorów w literaturze [107].

Biorąc powyższe pod uwagę, poniżej podsumowujemy dane literaturowe na temat kilku popularnych modyfikatorów ryzyka.

### 3.3.1. Czynniki psychospołeczne

Stres psychospołeczny jest związany, w sposób dawko-zależny, z rozwojem i progresją ASCVD, niezależnie od konwencjonalnych czynników ryzyka oraz płci. Stres psychospołeczny obejmuje objawy stresu (tzn. objawy zaburzeń psychicznych), jak również stresory, takie jak samotność i ważne zdarzenia życiowe. W przypadku stresu psychospołecznego RRs mieszczą się zwykle pomiędzy 1,2 i 2,0 [108, 109] (tab. uzup. 2). Odwrotnie, wskaźniki zdrowia psychicznego, takie jak optymizm oraz silne poczucie celu, są związane z niższym ryzykiem [109]. Stres psychospołeczny ma bezpośrednie skutki biologiczne, ale jest także silnie skorelowany z socjoekonomicznymi i behawioralnymi czynnikami ryzyka (np. palenie tytoniu,

słabe stosowanie się do zaleceń) [100, 109–113]. Chociaż związki pomiędzy stresem psychospołecznym ze zdrowiem sercowo-naczyniowym są silne, to jedyne dane naukowe na poprawę rekasyfikacji ryzyka uzyskano w stosunku do „wyczerpania życiowego” [101]. Z uwagi na znaczenie objawów stresu pośród chorych z ASCVD kilka wytycznych oraz oświadczeń naukowych zaleca badanie przesiewowe pacjentów z ASCVD w kierunku stresu psychologicznego [113–115] (ramka 2 oraz tab. uzup. 3). Niedawne prospektywne badanie kohortowe z medianą obserwacji wynoszącą 8,4 roku wykazała korzystny wpływ badań przesiewowych w kierunku depresji na poważne epizody ASCVD [102].

### 3.3.2. Pochodzenie etniczne

W Europie zamieszkuje wielu obywateli wywodzących się z Chin, Północnej Afryki oraz Pakistanu. Biorąc pod uwagę znaczną zmienność czynników ryzyka ASCVD pomiędzy grupami imigrantów, należy uznać, że żadna skala ryzyka CVD nie będzie odpowiednio skuteczna we wszystkich grupach. Zamiast tego, użyteczne może być stosowanie mnożnika, by uwzględnić ryzyko CVD wynikające z pochodzenia etnicznego niezależnie od innych czynników ryzyka ujętych w skali. Najbardziej aktualne i wiarygodne dane pochodzą z badania QRISK3 z UK [105], choć skupia się ono na szerszym wachlarzu sercowo-naczyniowych punktów końcowych, a nie tylko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Imigranci z Południowej Azji (szczególnie Indii i Pakistanu) charakteryzują się wyższą częstością CVD niezależnie od innych czynników ryzyka, podczas gdy skorygowane ryzyko CVD wydaje się być niższe w przypadku większości pozostałych grup etnicznych. Przyczyny wspomnianych różnic nie zostały dostatecznie zbadane, podobnie jak ryzyka związane z pochodzeniem z innych grup etnicznych. Na podstawie tych danych możliwe jest wykorzystanie poniższych współczynników korygujących opartych na danych z UK podczas oceny ryzyka CVD z wykorzystaniem kalkulatorów ryzyka [105]. W idealnych warunkach powinno się wykorzystać RRs specyficzne dla kraju i kalkulatora ryzyka, jako że wpływ pochodzenia etnicznego może się różnić w zależności od regionu i użytego kalkulatora ryzyka.

- Azja Południowa: mnożenie ryzyka przez 1,3 dla Hindusów oraz Banglijczyków oraz 1,7 dla Pakistańczyków

#### Ramka 2. Kluczowe aspekty oceny psychospołecznej

Jednoczesna ocena diagnostyczna — co najmniej jeden na pięciu pacjentów ma rozpoznaną chorobę psychiczną, zwykle objawiającą się somatycznie (np. ucisk w klatce piersiowej, duszność). Zatem lekarze powinni przywiązywać jednakową wagę do somatycznych i psychicznych przyczyn objawów.

Badania przesiewowe — zaleca się stosowanie narzędzi przesiewowych oceniających depresję, lęki oraz bezsenność (np. Patient Health Questionnaire [116]; zob. tab. uzup. 3) [117, 118].

Stresory — istnieją proste pytania pozwalające przejść do rozmowy na temat istotnych stresorów [112]. Czy ma pani/pan stresującą pracę, problemy finansowe, problemy rodzinne? Czy doznaje pani/pan samotności lub stresujących zdarzeń?

Potrzeba wsparcia psychicznego — Czy jest pani/pan zainteresowana/y skierowaniem do psychoterapeuty lub ośrodka świadczącego usługi psychiatryczne?

- Pozostała Azja: mnożenie ryzyka przez 1,1
- Czarnoskóre osoby pochodzące z Karaibów: mnożenie ryzyka przez 0,85
- Czarnoskóre osoby pochodzące z Afryki oraz Chin: mnożenie ryzyka przez 0,7

### 3.3.3. Badania obrazowe

#### 3.3.3.1 Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych

Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CAC, *coronary artery calcium*) po dodaniu do konwencjonalnych czynników ryzyka może reklasyfikować ryzyko CVD w górę lub w dół i tym samym może zostać uwzględniony u mężczyzn i kobiet z obliczonym ryzykiem mieszczącym się blisko progu decyzji [103, 104]. Dostępność oraz efektywność kosztowa wykonywania CAC na dużą skalę wymagają jednak uwzględnienia kontekstu lokalnego (rozdz. 2.3 dotyczący efektywności kosztowej). Jeżeli stwierdza się CAC, to ich rozległość powinna zostać porównana z ich spodziewaną rozległością u pacjenta tej samej płci i w tym samym wieku. Wskaźnik CAC wyższy od oczekiwanego podwyższa ryzyko obliczone dla danej osoby, podczas gdy zerowy lub niższy od oczekiwanego wskaźnik CAC jest związany z niższym ryzykiem. Wskaźnik CAC nie dostarcza bezpośredniej informacji na temat całkowitego ładunku blaszki miażdżycowej lub ciężkości zwężenia naczynia i może być niski lub zerowy u pacjentów w średnim wieku z miękką nieuwapnioną blaszką miażdżycową. Zaleca się, by klinicyści zapoznali się z istniejącymi protokołami oceny i interpretacji CAC.

#### 3.3.3.2. Angiografia tętnic wieńcowych tomografii komputerowej

Angiografia tętnic wieńcowych tomografii komputerowej (CCTA, *contrast computed tomography angiography*) umożliwia identyfikację zwężeń tętnic wieńcowych oraz jest predyktorem zdarzeń sercowych [119]. W badaniu *Scottish Computed Tomography of the Heart* (SCOT-HEART) 5-letnia częstość zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawału serca została zredukowana, gdy CCTA było stosowane u pacjentów ze stabilnym bólem w klatce piersiowej [120]. Względna redukcja częstości zawału serca była podobna u pacjentów z niesercowym bólem w klatce piersiowej. Nie wiadomo, czy CCTA poprawia klasyfikację ryzyka lub ma większą wartość prognostyczną niż CAC.

#### 3.3.3.3. Ultrasonografia tętnic szyjnych

Systematyczny pomiar grubości kompleksu intima-media (IMT, *intima-media thickness*) w celu poprawy oceny ryzyka nie jest zalecany z powodu braku standaryzacji metody oraz braku wartości dodanej IMT dla predykcji przyszłych epizodów CVD, nawet w grupie pośredniego ryzyka [121].

Blaszka miażdżycowa jest definiowana jako obecność ogniskowego zgrubienia, które jest o  $\geq 50\%$  większe niż otaczająca ściana naczynia, lub jako ogniskowy region z pomiarem IMT  $\geq 1,5$  mm, który uwypukla się do światła naczynia [122]. Chociaż dostępnych jest mniej danych naukowych niż w przypadku CAC, ocena blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych z wykorzystaniem ultrasonografii

prawdopodobnie także reklasyfikuje ryzyko CVD [104, 122] i może być rozważane jako modyfikator ryzyka u pacjentów z pośrednim ryzykiem, gdy ocena CAC nie jest możliwa.

#### 3.3.3.4. Sztywność tętnic

Sztywność tętnic jest powszechnie mierzona z wykorzystaniem prędkości fali tętna w aorcie lub współczynnika wzmocnienia ciśnienia tętniczego (*arterial augmentation index*). Wyniki badań sugerują, że sztywność tętnic jest predyktorem przyszłego ryzyka CVD i poprawia klasyfikację ryzyka [123]. Jednakże trudność pomiaru oraz istotny błąd publikacyjny [106] przemawiają przeciwko jego powszechnemu stosowaniu.

#### 3.3.3.5. Wskaźnik kostka–ramię

Szacuje się, że 12%–27% osób w średnim wieku ma wskaźnik kostka–ramię (ABI, *ankle brachial index*)  $< 0,9$ , z których 50%–89% nie odczuwa typowego chromania przestankowego [124]. Metaanaliza oparta o dane indywidualnych pacjentów wykazała, że potencjał reklasyfikacyjny ABI jest ograniczony, prawdopodobnie z wyjątkiem kobiet o pośrednim ryzyku [125].

#### 3.3.3.6. Echokardiografia

W kontekście braku przekonujących danych naukowych na poprawę reklasyfikacji ryzyka CVD echokardiografia nie jest zalecana jako metoda poprawy predykcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

### 3.3.4. Zespół kruchości

Zespół kruchości jest wielowymiarowym stanem, niezależnym od wieku i chorób współistniejących, który czyni osobę bardziej podatną na skutki działania stresorów. Stanowi czynnościowy czynnik ryzyka niekorzystnych wyników leczenia, w tym wysokiej śmiertelności i zachorowalności sercowo-naczyniowej i pozaserowo-naczyniowej [126, 127].

Kruchość nie jest tym samym co starzenie się i nie należy mylić tych dwóch pojęć. Częstość występowania zespołu kruchości rośnie z wiekiem, lecz osoby w tym samym wieku chronologicznym mogą różnić się istotnie pod względem statusu zdrowotnego i żywotności. „Wiek biologiczny” jest dużo ważniejszy w kontekście statusu klinicznego (obejmującego cechy kruchości) oraz twardych klinicznych punktów końcowych (w tym epizodów CVD) [126, 127]. Podobnie, choć obecność chorób towarzyszących może nasilać kruchość u danego pacjenta, to zespół kruchości nie jest tym samym co wielochorobowość (zob. rozdz. 6.7).

Badanie przesiewowe w kierunku zespołu kruchości jest wskazane u każdego starszego pacjenta, lecz powinno być także prowadzone u każdego pacjenta niezależnie od jego wieku, gdy istnieje ryzyko przyspieszonego starzenia się [126, 127]. Większość narzędzi klinicznych odnosi się do cech zespołu kruchości obejmujących spowolnienie, osłabienie, niską aktywność fizyczną (PA, *physical activity*), wyczerpanie oraz kurczenie się (np. *Fried scale*, *Short Physical Performance Battery*, *Rockwood Clinical Frailty*

*Scale*, siła chwytu, szybkość chodu) [126–129]. Ocena kruchości jest ważna na każdym etapie przebiegu ASCVD. Podczas ostrego epizodu CVD ocena zespołu kruchości jest trudniejsza i odbywa się podczas zbierania wywiadu lub powinna być odłożona do momentu powrotu pacjenta do stanu stabilnego.

Zespół kruchości jest potencjalnym modyfikatorem całkowitego ryzyka CVD. Wpływ zespołu kruchości na ryzyko CVD zademonstrowano w całym spektrum ASCVD, w tym u pacjentów z czynnikami ryzyka ASCVD, pacjentów z subkliniczną ASCVD, stabilną ASCVD, ostrymi epizodami zespołów mózgowo-naczyniowych i ostrych zespołów wieńcowych oraz HF [126–130]. Sam zespół kruchości, a nie klasyczne czynniki ryzyka CVD, przewiduje śmiertelność z dowolnej przyczyny, jak i śmiertelność sercowo-naczyniową u osób w bardzo podeszłym wieku [130, 131]. Co istotne, wpływ pomiarów kruchości na poprawę predykcji ryzyka CVD nie został formalnie oceniony. Stąd, ESC nie zaleca dołączania pomiaru kruchości do formalnej oceny ryzyka CVD.

Co ważne, zespół kruchości może wpływać na leczenie. Interwencje niefarmakologiczne (np. zbalansowane odżywianie, suplementacja mikroelementów, trening wysiłkowy, aktywizacja społeczna) nakierowane na prewencję, hamowanie lub odwracanie zespołu kruchości mają kluczowe znaczenie [126, 127, 132]. W aspekcie farmakoterapii lub implantacji urządzeń ocena kruchości nie stanowi metody decydującej o kwalifikacji do którejkolwiek terapii, a raczej służy do stworzenia zindywidualizowanego planu opieki z predefiniowanymi priorytetami. Osoby kruche często mają choroby towarzyszące, stosują wiele leków oraz mogą być bardziej podatne na działania niepożądane leków oraz poważne powikłania podczas procedur inwazyjnych i chirurgicznych [126, 127].

### 3.3.5. Wywiad rodzinny

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku wczesnego występowania CVD jest prostym wskaźnikiem ryzyka CVD, odzwierciedlającym wzajemną zależność czynników genetycznych i środowiskowych [133]. W nielicznych badaniach oceniających jednocześnie wpływ wywiadu rodzinnego oraz czynników genetycznych, wywiad rodzinny pozostawał istotnie związany z CVD po skorygowaniu o wyniki skal genetycznych [134, 135]. Jednakże wywiad rodzinny jedynie marginalnie poprawia predykcję ryzyka CVD po wcześniejszym uwzględnieniu klasycznych czynników ryzyka ASCVD [136–141]. Do możliwych wyjaśnień tego zjawiska należą zmienność definicji wywiadu rodzinnego oraz fakt, że konwencjonalne czynniki ryzyka ASCVD w dużej mierze tłumaczą wpływ wywiadu rodzinnego.

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku wczesnego występowania CVD jest prostą i taną do zdobycia informacją, która może uruchomić kompleksową ocenę ryzyka u osób z wywiadem rodzinnym w kierunku wczesnego występowania CVD [136].

### 3.3.6. Czynniki genetyczne

Etiologia ASCVD posiada komponentę genetyczną, lecz ta informacja nie jest uwzględniana w ramach prewencji [142]. Postępy w zakresie poligenowych skal ryzyka w stratyfikacji ryzyka mogą zwiększyć wykorzystanie czynników genetycznych w prewencji [143–145]. W przypadku ASCVD aktualnie brakuje konsensusu odnośnie do tego, które geny oraz odpowiadające im polimorfizmy pojedynczego nukleotydu powinny zostać uwzględnione oraz czy należy stosować poligenowe skale ryzyka specyficzne dla czynnika ryzyka, czy specyficzne dla klinicznego punktu końcowego [146]. Poligenowe skale ryzyka wykazują pewien potencjał poprawy predykcji ASCVD w prewencji pierwotnej [147–149], lecz dodatkowa precyzja predykcji jest stosunkowo niewielka i wymaga dalszej oceny u mężczyzn i kobiet [150, 151]. Dodatkowe dane naukowe są również potrzebne do oceny przydatności klinicznej poligenowych skal ryzyka w innych przypadkach klinicznych, takich jak pacjenci z rozpoznaną wcześniej ASCVD [152].

### 3.3.7. Czynniki socjoekonomiczne

Niski status socjoekonomiczny oraz stres spowodowany pracą są niezależnie związane z rozwojem ASCVD oraz prognozą u obu płci [153, 154]. Najsilniejszy związek stwierdzono pomiędzy niskim dochodem oraz śmiertelnością z powodu CVD z RR wynoszącym 1,76 (95% przedział ufności [CI, *confidence interval*], 1,45–2,14) [155]. Stres spowodowany pracą zależy od obciążenia pracą (tzn. połączenie wysokich wymagań i niskiej kontroli w pracy) oraz braku równowagi pomiędzy nakładem pracy a wynagrodzeniem. Istnieją wstępne dane naukowe wskazujące, że szkodliwy wpływ stresu spowodowanego pracą na zdrowie ASCVD jest niezależny od konwencjonalnych czynników ryzyka oraz ich leczenia [156].

### 3.3.8. Narażenie środowiskowe

Narażenia środowiskowe o potencjale modyfikowania ryzyka CVD obejmują zanieczyszczenie powietrza i gleby, jak również ponadnormatywne poziomy hałasu. Ocena skumulowanego narażenia danej osoby na czynniki zanieczyszczające oraz hałas pozostaje wyzwaniem, ale w razie jej dostępności, może mieć wpływ na ocenę ryzyka danej osoby.

Składowe zanieczyszczenia powietrza obejmują zawieszone w powietrzu cząstki stałe (PM, *particulate matter*; o wymiarach od grubych cząsteczek o średnicy 2,5–10 µm, przez drobne [ $<2,5$  µm; PM<sub>2,5</sub>], do ultradrobnych [ $<0,1$  µm]), oraz zanieczyszczenia gazowe (np. ozon, dwutlenek azotu, lotne związki organiczne, tlenek węgla, dwutlenek siarki), produkowane głównie na drodze spalania paliw kopalnych. Zanieczyszczenia gleby i wody także należą do modyfikatorów ryzyka CVD; zwiększone narażenie na ołów, arsen oraz kadm jest związane z licznymi CVD, w tym nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową serca (CHD,

coronary heart disease), udarem mózgu oraz śmiertelnością z powodu CVD [157]. Zanieczyszczenie powietrza przez PM zostało niedawno uznane za główny modyfikowalny czynnik ryzyka zgonu i jest także odpowiedzialne za lata życia skorygowane o niepełnosprawność na poziomie globalnym [158]. W niedawno opublikowanym modelu oszacowano, że redukcja oczekiwanego czasu życia spowodowana zanieczyszczeniem powietrza jest zbliżona lub nawet przekracza redukcję stanowiącą następstwo palenia tytoniu oraz odpowiada za 8,8 miliona dodatkowych zgonów rocznie [159].

Krótkotrwały wpływ na śmiertelność przypisuje się przede wszystkim narażeniu na PM, dwutlenek azotu oraz ozon z 1-procentowym wzrostem śmiertelności na każdy wzrost poziomu  $PM_{2,5}$  o  $10 \mu m/m^3$ , podczas gdy skutki długoterminowe są związane głównie z  $PM_{2,5}$ . Dane naukowe łączące narażenie na PM i epizody CVD są oparte na dużych badaniach epidemiologicznych oraz badaniach eksperymentalnych. Powiązania ze śmiertelnością wynikającą z ASCVD są zmienne, jednak większość wyników z badań kohortowych łączy długotrwałe zanieczyszczenie powietrza ze zwiększonym ryzykiem zakończonej lub niezakończonej zgonem CAD oraz z subkliniczną miażdżycą. Dane naukowe sugerują, że redukcja  $PM_{2,5}$  jest związana z poprawą w zakresie procesu zapalnego, zakrzepowego oraz stresu oksydacyjnego, jak również spadkiem ilości zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca [38, 160, 161]. Z racji tego, że oszacowanie indywidualnego narażenia jest trudne, formalna reklasifikacja ryzyka jest obecnie trudna do zmierzenia.

#### Zalecenia dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego związane z zanieczyszczeniem powietrza

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Pacjentów (bardzo) wysokiego ryzyka CVD można zachęcać do podjęcia próby unikania długotrwałego przebywania w obszarach o dużym zanieczyszczeniu powietrza	IIb	C
W obszarach z długotrwałym narażeniem na duże zanieczyszczenie powietrza można rozważyć program (okazjonalnego) badania przesiewowego ryzyka CVD	IIb	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych  
Skróty: CVD, choroba sercowo-naczyniowa

#### 3.3.9. Biomarkery we krwi lub w moczu

Istnieją sugestie dotyczące poprawy stratyfikacji ryzyka przez liczne biomarkery. Część z nich może mieć związek przyczynowy (np. lipoproteina (a) odzwierciedlająca patogenną frakcję lipidów), podczas gdy pozostałe mogą odzwierciedlać mechanizm patogeny (np. białko C-reaktywne odzwierciedlające zapalenie) lub wskazywać na wczesne uszkodzenie serca (np. peptydy natriuretyczne lub wysokoczuła troponina sercowa).

W wytycznych z 2016 roku [2] ESC zalecało, by nie stosować biomarkerów rutynowo, ponieważ większość z nich nie poprawia predykcji ryzyka, a dostępne dane naukowe są silnie osłabione przez błąd publikacyjny [106, 162]. Wyniki nowych badań potwierdzają, że białko C-reaktywne ma ograniczoną dodatkową wartość predykcyjną [103]. Obserwuje się ponowne zainteresowanie lipoproteiną (a), jednak ona również dostarcza ograniczonej dodatkowej wartości w zakresie potencjału reklasyfikacji [163, 164]. Dane dotyczące biomarkerów sercowych są obiecujące [165, 166], jednak niezbędne są dalsze badania.

#### 3.3.10. Budowa ciała

W ostatnich dekadach na całym świecie obserwuje się wzrost BMI u dzieci, nastolatków oraz dorosłych [43]. Z badań obserwacyjnych wynika, że śmiertelność z każdej przyczyny jest minimalna przy BMI 20–25  $kg/m^2$  z J- lub U-kształtną zależnością u aktualnych palaczy [45, 46]. Analizy wykorzystujące randomizację mendlowską sugerują liniową zależność pomiędzy BMI i śmiertelnością u nigdy niepalących oraz J-kształtną zależność u osób, które kiedykolwiek paliły [44]. Wyniki metaanalizy wykazały, że zarówno BMI, jak i obwód talii są podobnie silnie i w sposób ciągły związane z ASCVD u osób starszych oraz młodych, u kobiet i mężczyzn [47].

W przypadku chorych z rozpoznaną ASCVD dane naukowe są sprzeczne. Przeglądy systematyczne pacjentów z ACS lub HF sugerowały istnienie „paradoксу otyłości”, według którego otyłość wydaje się być czynnikiem ochronnym [167–169]. Jednakże dane te należy traktować z ostrożnością z uwagi na potencjalny wpływ odwrotnej przyczynowości i innych błędów systematycznych [45].

##### 3.3.10.1. Który wskaźnik otyłości jest najlepszym predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego?

Wskaźnik masy ciała jest łatwy do zmierzenia i jest szeroko stosowany w celu kategoryzacji masy ciała (zob. tab. uzup. 4). Tłuszcz organizmu magazynowany w depozytach trzewnych i ektopowych niesie ze sobą wyższe ryzyko niż tłuszcz podskórny. Dostępnych jest kilka miar całkowitego i brzusznej tkanki tłuszczowej, z których obwód talii jest najprostszy do zmierzenia. Progi WHO dla obwodu talii są powszechnie akceptowane w Europie. Zalecane są dwa progi działań:

- obwód talii  $\geq 94$  cm u mężczyzn oraz  $\geq 80$  cm u kobiet: wskazane unikanie dalszego przyrostu masy ciała;
- obwód talii  $\geq 102$  cm u mężczyzn oraz  $\geq 88$  cm u kobiet: doradzana redukcja masy ciała.

U osób różnego pochodzenia etnicznego mogą być potrzebne różne progi odcięcia dla pomiarów antropometrycznych.

Fenotyp „metabolicznie zdrowej otyłości” zdefiniowany jako obecność otyłości przy braku metabolicznych czyn-

ników ryzyka zyskał w ostatnim czasie na zainteresowaniu. Długotrwałe wyniki popierają tezę, że metabolicznie zdrowa otyłość jest raczej przejściową fazą prowadzącą do nieprawidłowości gluko-metabolicznych, a nie „specyficznym stanem” [170].

### 3.3.10.2. Reklasyfikacja ryzyka

Związek pomiędzy BMI, obwodem talii oraz stosunkiem obwodu talii do obwodu bioder a CVD utrzymuje się po skorygowaniu o konwencjonalne czynniki ryzyka. Jednakże miary te nie poprawiają predykcji ryzyka CVD w ocenie opartej na reklasyfikacji [47].

### 3.3.10.3. Ocena czynników ryzyka i ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u osób otyłych

Przeprowadzenie kompleksowej oceny ryzyka CVD należy rozważyć u osób z niekorzystną budową ciała. Głównymi związanymi z ryzykiem konsekwencjami otyłości są nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, insulinooporność, uogólniony proces zapalny, stan prozakrzepowy, albuminuria, jak również spadek szacowanego współczynnika filtracji kłębuskowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) [171] oraz rozwój DM typu 2, epizodów CVD, a także HF oraz AF.

## 3.4. Choroby współistniejące

Indywidualne wyliczone ryzyko CVD, oceniane z wykorzystaniem konwencjonalnych czynników ryzyka w skalach ryzyka, może zostać doprecyzowane dzięki potencjalnym modyfikatorom ryzyka, co podkreślono w rozdziale 3.3. Poza tymi potencjalnymi modyfikatorami wpływ na ryzyko CVD mogą mieć również szczególne choroby towarzyszące. Często zwiększają one prawdopodobieństwo wystąpienia CVD lub są związane z gorszym rokowaniem. W rozdziale tym opisano część z tych stanów, które często nie są ujmowane w tradycyjnych skalach ryzyka, jednak mogą być uwzględniane w krajowych skalach ryzyka. Poniżej omówione zostało, w jaki sposób dane choroby zwiększają to ryzyko.

Wiele chorób ma te same czynniki ryzyka co CVD i ASCVD, zatem ich leczenie umożliwia synergistyczną redukcję całkowitego obciążenia chorobami.

### 3.4.1. Przewlekła choroba nerek

W 2017 roku całkowita liczba osób z przewlekłą chorobą nerek (CKD) nieleczonych terapią nerkozastępczą wynosiła około 850 milionów [194]. Liczba ta odpowiada częstości występowania wynoszącej 10%–12% u mężczyzn i kobiet.

## Zalecenia dotyczące oceny chorób sercowo-naczyniowych przy współwystępowaniu specyficznych chorób towarzyszących

Choroba	Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
CKD	U wszystkich pacjentów z CKD, z lub bez rozpoznanej DM, zaleca się odpowiednie badania przesiewowe w kierunku ASCVD oraz progresji choroby nerek, w tym monitoring zmian albuminurii [172]	I	C
Rak	Zaleca się monitorowanie dysfunkcji serca z wykorzystaniem badań obrazowych oraz krążących biomarkerów przed, okresowo w trakcie oraz po leczeniu raka [173]	I	B
	W celu zapobiegnięcia dysfunkcji LV można rozważyć kardioprotekcję u pacjentów wysokiego ryzyka przyjmujących chemioterapię z zastosowaniem antracyklin (otrzymujących wysokie kumulacyjne dawki lub skojarzoną radioterapię) [174, 175]	IIb	B
	Zaleca się badania przesiewowe w kierunku czynników ryzyka ASCVD oraz optymalizację profilu ryzyka CVD u pacjentów poddawanych leczeniu onkologicznemu	I	C
COPD	Zaleca się, by u wszystkich pacjentów z COPD poszukiwać ASCVD oraz czynników ryzyka ASCVD	I	C
Stany zapalne	U pacjentów z przewlekłymi stanami zapalnymi można rozważyć ocenę całkowitego ryzyka CVD [176]	IIb	B
	U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów należy rozważyć pomnożenie obliczonego całkowitego ryzyka CVD razy 1,5 [177, 178]	IIa	B
Migrena	Obecność migreny z aurą należy rozważać w ocenie ryzyka CVD [179–181]	IIa	B
	U kobiet z migreną z aurą można rozważyć unikanie skojarzonej antykoncepcji hormonalnej [182, 183]	IIb	B
Zaburzenia snu oraz OSA	U pacjentów z ASCVD, otyłością oraz nadciśnieniem tętniczym wskazane są regularne badania przesiewowe w kierunku snu niedającego wypoczynku (np. poprzez zadanie pytania: Jak często miał/a pan/i trudności z zasypianiem, wybudzeniami lub nadmierną ilością snu?)	I	C
	Jeżeli stwierdza się istotne problemy ze snem, które nie odpowiadają na 4 tygodnie przestrzegania higieny snu, zaleca się skierowanie do specjalisty	I	C
Zaburzenia psychiczne	Zaleca się, by zaburzenia psychiczne z istotnymi zaburzeniami czynnościowymi lub ograniczonym korzystaniem z ochrony zdrowia były uważane za mające wpływ na całkowite ryzyko CVD	I	C
Stany kliniczne specyficzne dla płci	U kobiet z wywiadem stanu przedrzucawkowego i/lub nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą należy rozważyć okresowe badania przesiewowe w kierunku nadciśnienia i DM [184–187]	IIa	B
	U kobiet z wywiadem zespołu policystycznych jajników lub DM ciążową należy rozważyć okresowe badania przesiewowe w kierunku DM [188–191]	IIa	B
	U kobiet z wywiadem porodu przedwczesnego lub poronienia można rozważyć okresowe badania przesiewowe w kierunku nadciśnienia tętniczego i DM [192, 193]	IIb	B
	U mężczyzn z ED należy rozważyć ocenę ryzyka CVD	IIa	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; CKD, przewlekła choroba nerek; COPD, przewlekła obturacyjna choroba płuc; CV, sercowo-naczyniowy; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; DM, cukrzyca; ED, zaburzenia erekcji; LV, lewa komora serca; OSA, obturacyjny bezdech senny

Przewlekła choroba nerek jest trzecią najszybciej rosnącą przyczyną zgonów na świecie [195].

Przewlekła choroba nerek jest definiowana jako nieprawidłowości struktury lub czynności nerek stwierdzone przez >3 miesiące z implikacjami zdrowotnymi. Do kryteriów i markerów uszkodzenia nerek, szczególnie w przypadku choroby nerek w następstwie DM, zalicza się albuminurię (wskaźnik albumina/kreatynina [ACR, *albumin-to-creatinine ratio*] >30 mg/g w losowej próbce moczu] oraz współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Współczynnik filtracji kłębuszkowej można oszacować (eGFR) z wykorzystaniem stężenia kreatyniny w surowicy oraz odpowiednich równań według wzoru CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology*). Ciężkość choroby nerek jest kategoryzowana na stopnie (kategorie) zgodnie z poziomem GFR oraz albuminurii. Pacjent z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> jest klasyfikowany jako chory z CKD stopnia 3a, co odpowiada zaawansowanemu zaburzeniu czynności nerek [172].

Pośród chorych z CKD, CVD są dominującą przyczyną chorobowości i śmiertelności [196]. Nawet po skorygowaniu o znane czynniki ryzyka CAD, w tym DM i nadciśnienie, ryzyko zgonu rośnie stopniowo z pogarszającą się CKD [197]. Po spadku GFR poniżej około 60–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> prawdopodobieństwo rozwoju CAD rośnie liniowo [198], a ryzyko zgonu z powodu CVD ulega potrojeniu, gdy eGFR dochodzi do 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Choroba nerek jest związana z bardzo wysokim ryzykiem CVD. Pośród osób z CKD obserwuje się dużą częstość występowania tradycyjnych czynników ryzyka CAD, takich jak DM i nadciśnienie tętnicze. Zastosowanie CAC w celu stratyfikacji ryzyka pacjentów z CKD może okazać się obiecującym narzędziem [199–203]. Co więcej, osoby z CKD są także narażone na inne nietradycyjne czynniki ryzyka ASCVD, takie jak czynniki związane z uremią, w tym zapalenie, stres oksydacyjny oraz czynniki promujące wapnienie naczyń. Przewlekła choroba nerek i niewydolność nerek nie tylko zwiększają ryzyko CAD, ale również modyfikują jego prezentację kliniczną i główne objawy [204].

### 3.4.2. Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków (AF) wydaje się być związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu, CVD oraz choroby nerek [205]. Ponadto AF wydaje się być silniejszym czynnikiem ryzyka CVD u kobiet niż u mężczyzn [206].

Częstość występowania AF sięga od 2% do 4% i prawdopodobnie wzrośnie 2,3-krotnie w następstwie starzenia się populacji oraz zintensyfikowanego poszukiwania niezdiagnozowanego AF, jak również niższej śmiertelności sercowo-naczyniowej [207]. Częstość występowania, zapadalność oraz ryzyko zachorowania w ciągu życia na AF skorygowane o wiek są niższe u kobiet niż u mężczyzn oraz u osób o kolorze skóry innym niż biały [208, 209]. Obecnie szacuje się, że 1 na 3 osoby pochodzenia europejskiego w wieku 55 lat zachoruje w ciągu życia na AF [210]. Obciążenie czynnikami ryzyka ASCVD, w tym

wiekem i czynnikami związanymi ze stylem życia, oraz chorobami współistniejącymi istotnie wpływają na ryzyko zachorowania na AF w ciągu życia [211–213]. Obserwowany wpływ czynników ryzyka ASCVD oraz licznych chorób towarzyszących na ryzyko zachorowania w ciągu życia na AF (istotny wzrost z 23,4% u osób z optymalnym profilem czynników ryzyka do 33,4% oraz 38,4% u osób z graniczną i podwyższoną ilością czynników ryzyka [214]) sugeruje, że wczesna interwencja oraz kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka ASCVD może zredukować występowanie AF. Kontinuum niezdrowego stylu życia, czynników ryzyka oraz CVD może przyczyniać się do remodelingu przedsionków/kardiomiopatii oraz rozwoju AF, które często wynika z połączenia wielu wzajemnie na siebie oddziałujących czynników (ryc. 9) [215]. Leczenie czynników ryzyka oraz CVD redukuje obciążenie AF. Terapia nakierowana na choroby towarzyszące może istotnie poprawić utrzymanie rytmu zatokowego u pacjentów z przetrwałym AF oraz HF [216]. Jednakże w badaniach dotyczących izolowanego leczenia konkretnych schorzeń (np. nadciśnienia tętniczego) uzyskano niejednoznaczne rezultaty [217].

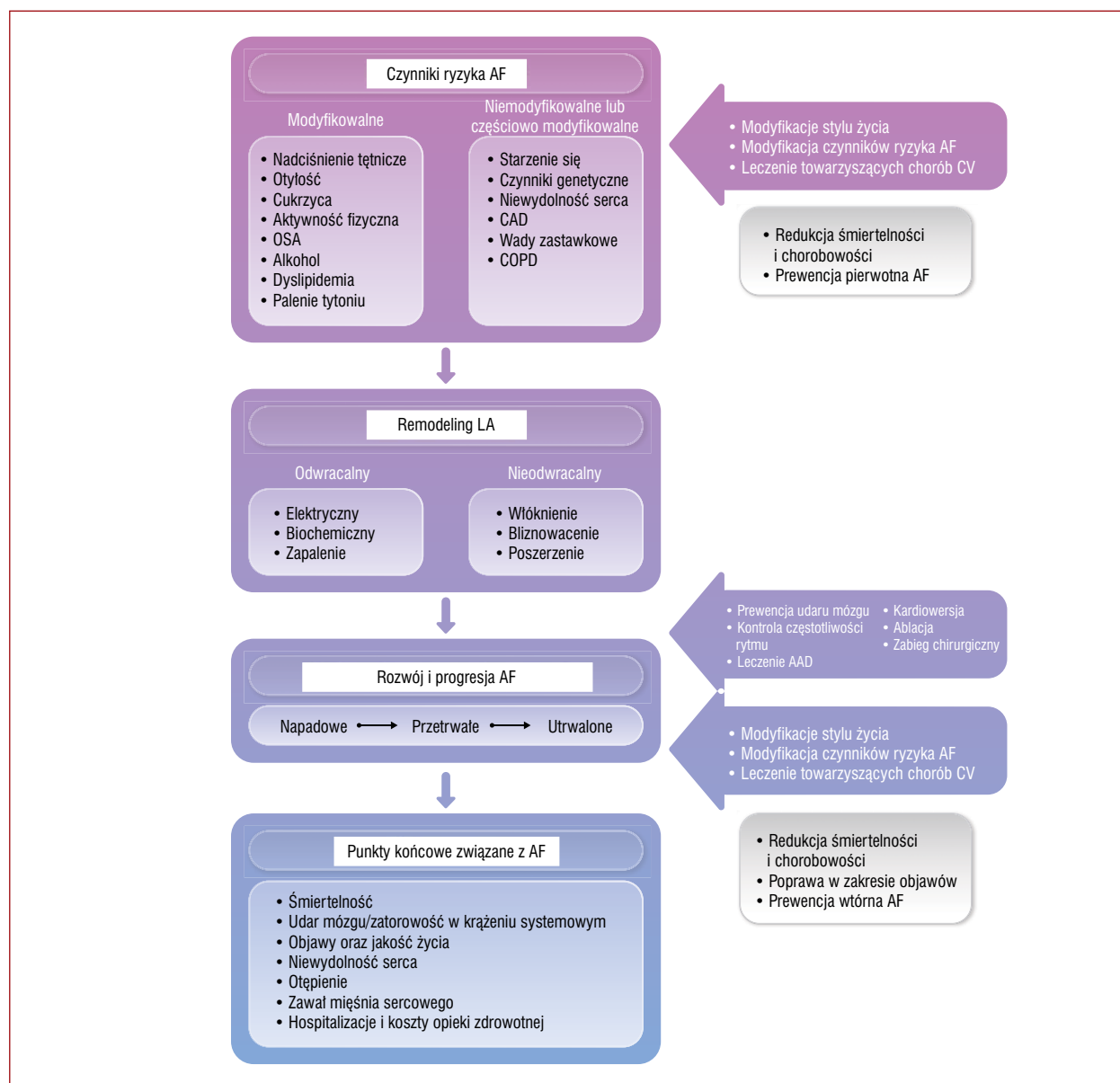
Całkowite roczne ryzyko udaru niedokrwinnego mózgu u pacjentów z AF wynosi 5%, lecz różni się istotnie w zależności od chorób współistniejących. Udary sercowo-zatorowe związane z AF są zwykle poważniejsze i często nawrotowe [218]. Ponadto AF wydaje się być silniejszym predyktorem udaru u kobiet niż u mężczyzn [215]. Migotanie przedsionków jest także związane z zaburzeniami czynności poznawczych, sięgającymi od łagodnych zaburzeń poznawczych do otępienia [219]. Migotanie przedsionków jest niezależnie związane z dwukrotnie wyższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny u kobiet oraz 1,5-krotnie wyższym ryzykiem u mężczyzn [220]. W jednej populacji najczęstszymi przyczynami zgonu były HF (14,5%), nowotwory złośliwe (23,1%) oraz infekcja/sepsa (17,3%), podczas gdy śmiertelność związana z udarem mózgu wynosiła zaledwie 6,5% [221]. Te dane wskazują, że poza antykoagulacją i leczeniem HF, konieczne jest aktywne leczenie chorób towarzyszących w celu redukcji śmiertelności i chorobowości związanych z AF.

W odniesieniu do PA zarówno siedzący tryb życia, jak i bardzo wysoka PA są związane z rozwojem AF (zależność U-kształtna), poprzez różne mechanizmy. Co więcej, gdy dochodzi do rozwoju AF u sportowców, nie wiąże się ono z tak samo zwiększonym ryzykiem udaru mózgu.

### 3.4.3. Niewydolność serca

Niewydolność serca (HF) pochodzenia niedokrwinnego stanowi ciężką kliniczną manifestację ASCVD. Odwrotnie, sama HF (głównie o etiologii niedokrwiennej) zwiększa ryzyko epizodów CVD (zawału serca, arytmii, udaru niedokrwinnego mózgu, zgonu sercowo-naczyniowego).

Bezobjawowa dysfunkcja LV (skurczowa i/lub rozkurczowa), jak również objawowa HF (na całym spektrum LVEF, tzn. HF z obniżoną frakcją wyrzutową [HFrEF, *HF with reduced ejection fraction*], HF z umiarkowaną obniżoną frakcją



**Rycina 9.** Rola czynników ryzyka oraz chorób towarzyszących w migotaniu przedsionków [215]

Skróty: AF, migotanie przedsionków, CAD, choroba niedokrwienna serca, COPD, przewlekła obturacyjna choroba płuc, CV, sercowo-naczyniowy, DM, cukrzyca, HF, niewydolność serca, OSA, obturacyjny bezdech senny

wyrzutową [222] oraz HF z zachowaną frakcją wyrzutową [HFpEF, *HF with preserved ejection fraction*]) zwiększają ryzyko pilnych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym z powodu zaostrzenia HF) oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z dowolnej przyczyny. Ten niekorzystny wpływ na wyniki leczenia został zademonstrowany u bezobjawowych chorych bez jawnej CVD, u pacjentów z ostrym i przebytym zawałem serca, u pacjentów z ostrym i przebytym udarem mózgu oraz u pacjentów z innymi manifestacjami klinicznymi CVD [223].

Rozpoznanie niedokrwienną HF pozycjonuje danego pacjenta w grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz uzasadnia zalecenia jak przy strategiach

terapeutycznych w ramach prewencji wtórnej. Ponadto u pacjentów z objawową HFpEF istnieje kilka leków zalecanych w celu redukcji ryzyka chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej (zob. [rozdz. 6.2](#)).

#### 3.4.4. Nowotwór złośliwy

U pacjentów z nowotworem złośliwym stwierdza się nakładanie czynników ryzyka ASCVD i choroby nowotworowej, jak również wspólne mechanizmy biologiczne oraz predyspozycje genetyczne. Prewencja i leczenie tych schorzeń jest zatem korzystne w zakresie redukcji ryzyka nowotworów złośliwych i CVD. Co więcej, nasilenie ryzyka CVD zależy od toksyczności sercowo-naczyniowej

leczenia oraz czynników związanych z pacjentem. Dzięki ostatniemu postępowi w leczeniu u wielu pacjentów z nowotworem złośliwym śmiertelność CVD może ostatecznie przekroczyć śmiertelność wynikającą z większości postaci nawrotów choroby onkologicznej [224, 225].

Gwałtownie rozszerzająca się gama nowych terapii przeciwnowotworowych/adjuwantowych charakteryzuje się szerokim wachlarzem zarówno wczesnych, jak i późnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, w tym kardiomiopatią, dysfunkcją LV, HF, nadciśnieniem tętniczym, CAD, arytmiami oraz innymi uszkodzeniami. Zatem skuteczne strategie predykcji i zapobiegania toksyczności sercowo-naczyniowej mają kluczowe znaczenie. Latencja oraz ciężkość kardiotoxyczności radioterapii, jak również przyspieszony rozwój miażdżycy oraz chorób naczyniowych mózgu mają związek z licznymi czynnikami, obejmującymi dawkę (całkowita dawka na frakcję), objętość napromieniowanego serca, jednoczesne podawanie innych leków kardiotoxycznych oraz czynniki związane z pacjentem (w tym w szczególności młodszy wiek, tradycyjne czynniki ryzyka oraz wywiad w kierunku chorób serca) [226, 227]. Ponadto radio- i chemioterapia mogą wywierać wpływ bezpośrednio na naczynia oraz zwiększać częstość związanych z miażdżycą epizodów CVD [227, 228].

#### 3.4.4.1. Rozpoznanie i badanie przesiewowe

Objawy podmiotowe i przedmiotowe dysfunkcji serca powinny być monitorowane przed, okresowo podczas oraz po leczeniu przeciwnowotworowym w celu wczesnego wykrycia nieprawidłowości u pacjentów otrzymujących potencjalnie kardiotoxyczną chemioterapię. Wykrywanie subklinicznych nieprawidłowości z wykorzystaniem badań obrazowych oraz pomiaru krążących biomarkerów (takich jak troponiny sercowe oraz peptydy natriuretyczne) jest obecnie zalecane [173, 229]. Pomiary odkształcenia miokardium, szczególnie skurczowego globalnego odkształcenia podłużnego, mogą wyprzedzać istotny spadek LVEF [230–233].

#### 3.4.4.2. Prewencja kardiotoxyczności a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Badania kliniczne z randomizacją dotyczące terapii prewencyjnych z wykorzystaniem inhibitorów systemu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) i/lub beta-adrenolityków po zastosowaniu trastuzumabu lub antracyklin przyniosły sprzeczne wyniki [230, 234, 235]. Główne korzyści obejmują mniej wyraźnie zaznaczony remodeling LV lub mniejszy spadek LVEF obserwowane w rezonansie magnetycznym serca, jednak przełożenie na lepsze wyniki leczenia pozostaje oparte jedynie na domysłach.

Powinno się wyraźnie zalecać wysiłek fizyczny. W szczególności trening aerobowy jest uważany za obiecującą nefarmakologiczną strategię zapobiegania i/lub leczenia toksyczności chemioterapii [236]. W jednym z badań wykazano istotnie wyższe ryzyko CVD u osób, które przeżyły raka w dzieciństwie, w porównaniu z kontrolą obejmującą dorosłych bez wywiadu nowotworu złośliwego, a szcze-

gólnie u osób które przeżyły raka rozpoczynającego się w wieku dorosłym z towarzyszącymi czynnikami ryzyka ASCVD [237]. Zatem agresywne leczenie czynników ryzyka ASCVD jest zalecane w tej populacji.

#### 3.4.5. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) jest złożoną, postępującą chorobą płuc i stanowi obecnie czwartą najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Charakteryzuje się ona przewlekłym ograniczeniem przepływu powietrza z towarzyszącymi objawami ze strony układu oddechowego oraz jest związana ze zwiększoną odpowiedzią zapalną oraz nieprawidłowościami dróg oddechowych wywołanymi istotnym narażeniem na szkodliwe cząsteczki lub gazy (głównie palenie tytoniu). Chociaż COPD jest uznana i szeroko przebadana jako choroba towarzysząca CVD, to jej rola jako czynnik ryzyka ASCVD nie została ostatecznie potwierdzona. Niemniej jednak pacjenci z COPD charakteryzują się dwu- do trzykrotnie wyższym ryzykiem CVD w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku po skorygowaniu o palenie tytoniu. Pacjenci z łagodną do umiarkowanej COPD mają 8–10 razy wyższe ryzyko zgonu z powodu ASCVD niż niewydolności oddechowej oraz charakteryzują się wyższą częstością hospitalizacji i zgonów z powodu CVD, udaru mózgu oraz HF [238, 239]. Często CVD pozostaje niezdiagnozowana; mniej niż 1/3 pacjentów z COPD z elektrokardiograficznymi (EKG) danymi wskazującymi na zawał serca ma diagnozę CVD [240]. Śmiertelność z powodu CVD zwiększa się o 28%, a częstość niezakończonych zgonem epizodów wieńcowych o 20% na każde 10% spadku natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy (FEV1, *forced expiratory volume in 1 second*) [241]. Ostre zaostrzenia COPD, głównie infekcyjne, są częste i odpowiadają za czterokrotny wzrost częstości epizodów CVD [242]. Ryzyko zarówno zawału serca, jak i niedokrwienne udaru mózgu pozostaje zwiększone przez 3 miesiące po ostrym zaostrzeniu COPD [243].

Wysoka częstość występowania CVD u chorych z COPD może być wytłumaczona tym, że choroby te mają wspólne czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu, starzenie się, nadciśnienie tętnicze oraz dyslipidemia [244]. Zespół metaboliczny oraz niska PA występują u 34% pacjentów z COPD, a do jego najczęstszych składowych należą nadciśnienie tętnicze (56%), otyłość brzuszna (39%) oraz hiperglikemia (44%) [245]. Choroba układu sercowo-naczyniowego może być spowodowana przez hipoksję podczas wysiłku wywołaną przez hiperinflację płuc, wysoką spoczynkową akcję serca, zaburzoną zdolność do rozszerzania się naczyń, jak również obwodowy, sercowy i neurohormonalny stres współczulny. Miażdżycy oraz zwapnienia tętnic wieńcowych mogą być skutkiem stresu oksydacyjnego oraz zmniejszonej ilości cząstek zapobiegających starzeniu się, powodując starzenie płuc i naczyń [246]. Zapalenie układowe jest wyraźne w COPD — objawia się wysokimi stężeniami krążących biomarkerów oraz jest związane

z wyższą śmiertelnością [247]. Stężenie troponiny jest podwyższone podczas ostrego zaostrzenia COPD, z czego 10% pacjentów spełnia kryteria ostrego zawału mięśnia sercowego (AMI, *acute myocardial infarction*) [248]. Podwyższony poziom peptydu B-natriuretycznego zwiększa ryzyko zgonu [249].

Układowy stan zapalny oraz stres oksydacyjny wywołane przez COPD promują remodeling naczyniowy, sztywność naczyń, miażdżycę oraz indukują stan „prozakrzepowy”, który wpływa na wszystkie typy naczyń [250]. Zaburzenia poznawcze oraz otępienie wywołane przez mózgowe uszkodzenie mikronaczyniowe są skorelowane z ciężkością COPD; pacjenci mają 20% wyższe ryzyko zarówno udaru niedokrwinnego, jak i krwotocznego mózgu, które może być nawet siedem razy wyższe po ostrym zaostrzeniu choroby [251]. Miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych występuje u około 9% pacjentów z COPD [250], którzy charakteryzują się niemal dwukrotnie wyższym ryzykiem rozwoju PAD [253], jak również wyższą częstością występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, która ma związek z ciężkością choroby [254]. Wreszcie, COPD jest związana z częstszym występowaniem tętniaka aorty brzusznej, niezależnie od statusu palenia tytoniu [255].

Arytmie sercowe są częste i mogą stanowić następstwo efektów hemodynamicznych (nadciśnienie płucne, dysfunkcja rozkurczowa, remodeling strukturalny i elektryczny przedsionka) wywołanych przez chorobę w połączeniu z brakiem równowagi autonomicznej oraz nieprawidłowej repolaryzacji komorowej [256]. Migotanie przedsionków występuje często, jest bezpośrednio związane z FEV1, zwykle jest wywoływane przez ostre zaostrzenia COPD oraz stanowi niezależny czynnik predykcyjny szpitalnej śmiertelności z powodu COPD [257, 258]. Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest również czynnikiem ryzyka częstoskurczu komorowego niezależnie od LVEF [259] oraz nagłego zgonu sercowego niezależnie od profilu ryzyka CVD [260].

Nierozpoznana dysfunkcja komorowa jest częsta u chorych z COPD [261], choć HF jest 3,8 razy częstsza u pacjentów z COPD niż w grupie kontrolnej [262]. U pacjentów z częstymi zaostrzeniami COPD często stwierdza się dysfunkcję rozkurczową; ryzyko HFpEF jest wyższe z powodu częstszego występowania nadciśnienia i DM [263].

Biorąc pod uwagę wymienione wyżej fakty, wydaje się niezwykle ważne prowadzenie badań przesiewowych w kierunku ASCVD oraz czynników ryzyka ASCVD wśród pacjentów z COPD, mając jednak na uwadze, że COPD wpływa na trafność badań diagnostycznych w kierunku CVD. Osiągnięcie odpowiedniego wysiłku jest trudne, leki rozszerzające naczynia stosowane w badaniach perfuzji miokardium mogą być przeciwwskazane z powodu ryzyka wystąpienia skurczu oskrzeli, a echokardiografia wysiłkowa lub przezklatkowa jest często zaburzona przez niekorzystne okna ultrasonograficzne. Alternatywą mogą być angiografia naczyń wieńcowych tomografii kompu-

terowej lub obrazowanie rezonansu magnetycznego, jednak badania te są kosztowne, czasochłonne i nie zawsze dostępne.

Stosowanie leków w COPD (tj. długodziałających antagonistów receptorów muskarynowych oraz długodziałających agonistów receptorów beta-adrenergicznych) nie jest związane z częstością występowania sercowo-naczyniowych działań niepożądanych u pacjentów ze stabilną COPD. Olodaterol może zmniejszać ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, a formoterol może obniżać ryzyko niedokrwienia serca. Długodziałający beta-agoniści mogą redukować częstość występowania nadciśnienia tętniczego, ale mogą także zwiększać ryzyko HF, więc leki te powinny być stosowane z ostrożnością u chorych z HF [264].

### 3.4.6. Choroby zapalne

Choroby zapalne zwiększają ryzyko CVD zarówno w stanie ostrym, jak również w dłuższej perspektywie. Najsilniejsze dane naukowe na zwiększanie ryzyka przez przewlekły stan zapalny są dostępne w odniesieniu do reumatoidalnego zapalenia stawów, które zwiększa ryzyko CVD o około 50% ponad uznane czynniki ryzyka [176]. Stąd wskazany jest niski próg podjęcia decyzji względem oceny całkowitego ryzyka CVD u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jak również należy rozważyć podwyższanie oszacowanego ryzyka na podstawie aktywności choroby [176]. Istnieją również dane wskazujące na około 20-procentowy wzrost ryzyka CVD u pacjentów z aktywną zapalną chorobą jelit [265].

Ryzyko CVD może być również podwyższone w innych chorobach zapalnych, takich jak łuszczyca [177] oraz zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa [178]. Jednakże siła wiarygodności danych jest mniejsza, podobnie jak niezależność wspomnianego podwyższonego ryzyka od klasycznych czynników ryzyka ASCVD. Niemniej jednak, wydaje się uzasadnioną ostrożnością, by przynajmniej rozważyć ocenę ryzyka CVD u pacjentów z dowolną chorobą zapalną, jak również by wziąć pod uwagę obecność takich schorzeń w razie pojawienia się wątpliwości odnośnie do wdrożenia interwencji o charakterze prewencyjnym. Sumaryczne obciążenie chorobami oraz nasilenie stanu zapalnego w ostatnim czasie są ważnymi czynnikami determinującymi efekt nasilający ryzyko.

Poza optymalnym leczeniem przeciwzapalnym, postępowanie w związku z ryzykiem CVD w chorobach zapalnych powinno obejmować podobne interwencje jak w ogólnej populacji wysokiego ryzyka, ponieważ są dostępne dane naukowe wskazujące, że tradycyjne metody obniżania ryzyka (np. leczenie obniżające stężenie lipidów) są równie korzystne w zapobieganiu ASCVD.

### 3.4.7. Infekcje (ludzki wirus niedoboru odporności, grypa, zapalenie przyzębia)

Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) jest związane z 19-procen-

towym wzrostem ryzyka LEAD oraz CAD poza ryzykiem wyjaśnianym przez tradycyjne czynniki ryzyka miażdżycy [266, 267]. Jednakże, w przypadku pacjentów z utrzymującym się poziomem limfocytów CD4  $<200/\text{mm}^3$  ryzyko epizodów LEAD jest niemal dwukrotnie wyższe, podczas gdy dla pacjentów z utrzymującym się poziomem limfocytów CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  nie stwierdza się dodatkowego ryzyka epizodów LEAD w porównaniu z osobami niezarażonymi [268].

Powiązania pomiędzy CVD i grypą doszukiwano się od lat z powodu nakładania się szczytów częstości występowania obu chorób podczas miesięcy zimowych. Wyniki badań epidemiologicznych wykryły wzrost liczby zgonów sercowo-naczyniowych podczas epidemii grypy, wskazując na to, że powikłania sercowo-naczyniowe grypy, w tym ostre niedokrwienie mięśnia sercowego oraz rzadziej udar mózgu, istotnie przyczyniają się do chorobowości i śmiertelności podczas zachorowania na grypę.

Ryzyko AMI lub udaru mózgu jest ponad czterokrotnie wyższe po infekcji układu oddechowego z najwyższym ryzykiem stwierdzanym w ciągu pierwszych trzech dni po rozpoznaniu [269]. Zapobieganie grypie, szczególnie poprzez szczepienia, może zapobiegać AMI wywołanemu grypą [270].

Dostępne są badania wiążące chorobę przyzębia z miażdżycą oraz CVD [271–273], a badania serologiczne wykazały związek pomiędzy zwiększonym mianem przeciwciał przeciwko bakteriom wywołującym infekcje przyzębia a chorobą związaną z miażdżycą [274]. Niemniej jednak, jeżeli poprawie ulegnie aktywne leczenie lub prewencja choroby przyzębia, wówczas prognoza kliniczna będzie wymagała dalszych badań pomimo wstępnych danych naukowych [275–277].

### 3.4.8. Migrena

Migrena jest częstym schorzeniem dotykającym około 15% populacji ogólnej [278]. Istnieją dwa główne typy migreny — migrena bez aury, będąca najczęstszym podtypem, oraz migrena z aurą, która odpowiada za około 1/3 wszystkich przypadków migren. U wielu pacjentów współistnieją obie formy choroby.

Dostępne dane wskazują na to, że ogółem migrena jest związana z dwukrotnie zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwinnego mózgu oraz 1,5-krotnym wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [179–181, 279, 280]. Wspomniane związki są bardziej oczywiste dla migreny z aurą [179, 180, 280]. Biorąc pod uwagę młody średni wiek populacji chorych na migrenę, bezwzględny wzrost ryzyka jest niewielki na poziomie indywidualnym, jednak wysoki na poziomie populacyjnym z uwagi na wysoką częstość występowania migreny [281].

Część danych naukowych wskazuje na to, że ryzyko naczyniowe pacjentów z migreną może być zwiększane przez palenie tytoniu [182] oraz stosowanie skojarzonej antykoncepcji hormonalnej [183, 281–283]. W związku z tym należy unikać stosowania skojarzonej antykoncepcji

hormonalnej u kobiet z migreną [282, 283]. Jednakże, z uwagi na brak dobrej jakości badań dotyczących ryzyka udaru mózgu związanego ze stosowaniem niskich dawek estrogenów u kobiet, niezbędne jest uzyskanie nowych danych naukowych.

### 3.4.9. Zaburzenia snu oraz obturacyjny bezdech senny

Zaburzenia snu lub nieprawidłowy czas trwania snu są związane ze zwiększonym ryzykiem CVD [284–286]. Jeżeli chodzi o czas trwania snu, 7 godzin wydaje się być optymalne dla zdrowia sercowo-naczyniowego [287].

W populacji ogólnej częstość występowania zaburzeń snu wynosi około 32,1%: 8,2% dla bezsenności, 6,1% dla parasomni, 5,9% dla hipersomnolencji, 12,5% dla zespołu niespokojnych nóg oraz ruchów kończyn podczas snu oraz 7,1% dla zaburzeń oddychania w czasie snu (np. obturacyjny bezdech senny [OSA, *obstructive sleep apnea*]) [288]. Wszystkie zaburzenia snu są silnie związane z zaburzeniami psychicznymi oraz są powiązane poprzez nadmierne pobudzenie jako mechanizm leżący u podłoża zaburzeń [289, 290].

Najważniejszym zaburzeniem oddychania w czasie snu jest OSA, który charakteryzuje się powtarzającymi się epizodami bezdechów o czasie dłuższym niż 10 sekund. Pomimo silnego związku pomiędzy OSA i CVD, w tym nadciśnieniem tętniczym, udarem mózgu, HF, CAD oraz AF, leczenie OSA poprzez stosowanie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (PAP, *positive airway pressure*) nie wykazało poprawy w zakresie twardych sercowo-naczyniowych punktów końcowych u pacjentów z rozpoznaną CVD [291–293]. Zatem poza stosowaniem PAP konieczne są interwencje obejmujące zmiany zachowania (redukcja otyłości, abstynencja alkoholowa), higiena snu oraz redukcja stresu [290, 294]. W kontekście nadciśnienia tętniczego i OSA, PAP wykazuje umiarkowany efekt na BP, ale wyłącznie u chorych z potwierdzonym w ABPM opornym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują PAP przez co najmniej 5,8 godziny w ciągu nocy [295].

### 3.4.10. Zaburzenia psychiczne

Roczna częstość występowania zaburzeń psychicznych lub zaburzeń zdrowia psychicznego w ogólnej populacji europejskiej wynosi pomiędzy 27% i 38% w zależności od źródła danych i stosowanych definicji [296]. Wszystkie zaburzenia psychiczne (np. zaburzenia lękowe, zaburzenia somatoformiczne, zaburzenia związane ze stosowaniem substancji, zaburzenia osobowości, zaburzenia nastroju oraz zaburzenia psychotyczne) są związane z rozwojem CVD oraz skróceniem spodziewanego czasu życia u przedstawicieli obu płci [297–300]. Ryzyko rośnie z ciężkością zaburzenia psychicznego, a czujność pod kątem (często niespecyficznych) objawów ma kluczowe znaczenie [301]. Początek CVD jest związany z 2–3-krotnie wyższym ryzykiem zaburzeń psychicznych w porównaniu ze zdrową populacją [115, 302]. W tym kontekście w czasie

każdej konsultacji (lub 2–4 razy rocznie) należy prowadzić badanie przesiewowe. Roczna częstość występowania zaburzeń psychicznych u pacjentów z CVD wynosi około 40%, prowadząc do istotnie gorszej prognozy [100, 108, 303, 304]. Początek CVD wiąże się z wyższym ryzykiem popełnienia samobójstwa [305]. W tym kontekście, wskazana jest zwiększona świadomość odnośnie do objawów lęku i depresji.

Dokładny mechanizm, w jakim zaburzenia psychiczne zwiększają częstość występowania CVD pozostaje niepewny. Szkodliwe efekty potencjalnie wynikają z niezdrowego stylu życia, zwiększonej ekspozycji na stresory socjoekonomiczne oraz sercowo-metaboliczne działania niepożądane niektórych leków [113], ale również z bezpośredniego wpływu układu strach–obrona mieszczącego się w ciele migdałowatym, jak również innych bezpośrednich szlaków patofizjologicznych [303]. Stosowanie substancji psychostymulujących (np. kokainy) jest silnym czynnikiem wywołującym niedokrwienie mięśnia sercowego [306]. Co więcej, zdolność tej grupy chorych do przystosowania się do korzystania z systemu ochrony zdrowia jest zaburzona z uwagi na ich stan psychiki (np. niezdolność do ufania innym osobom oraz poszukiwania pomocy, zaburzona zdolność stosowania się do zaleceń) [100]. Bariery po stronie świadczeniodawców obejmują stygmatyzację, niewystarczającą znajomość zdrowia psychicznego oraz brak pewności siebie w zakresie psychiatrycznej opieki zdrowotnej [307–309]. Mimo tego, że pacjenci z zaburzeniami psychicznymi charakteryzują się wyższym ryzykiem CVD, to świadomość oraz leczenie tradycyjnych czynników ryzyka ASCVD w ich przypadku jest rzadsze [310]. Wstępne dane naukowe sugerują, że uwzględnianie zaburzeń psychicznych poprawia trafność klasycznych modeli ryzyka CVD [311, 312].

Niektóre kategorie pacjentów z trudnościami w uczeniu się oraz powiązanymi zaburzeniami (takimi jak zespół Downa) mają wyższe ryzyko chorób CVD, chociaż prawdopodobnie nie konkretnie ASCVD. Jednakże nierówności zdrowotne oraz częstość występowania czynników ryzyka CV mogą być większe w tych populacjach, chociaż obecnie dostępne dane naukowe z badań epidemiologicznych są ubogie.

### 3.4.11. Niealkoholowe stłuszczenie wątroby

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*) jest związane ze zwiększonym ryzykiem zawału serca oraz udaru mózgu. Odpowiada ono nagromadzeniu ektopowego tłuszczu. Osoby cierpiące na NAFLD często mają nadwagę lub otyłość oraz nierzadko nieprawidłowe BP, poziomy lipidów i glukozy. Wyniki niedawnego badania oceniającego, czy NAFLD zwiększa ryzyko CV ponad tradycyjne czynniki ryzyka [313] wykazały, że po skorygowaniu o uznane czynniki ryzyka, taka zależność nie pozostała istotna. Niemniej jednak, u pacjentów z NAFLD należy obliczać ryzyko CVD, prowadzić badania przesiewowe w kierunku DM

oraz zalecać zdrowy styl życia z ograniczeniem spożycia alkoholu.

### 3.4.12. Stany typowe dla płci

#### 3.4.12.1. Stany położnicze

Stan przedrzucawkowy (definiowany jako związane z ciążą nadciśnienie tętnicze, któremu towarzyszy białkomocz) stwierdza się u 1%–2% wszystkich ciąż i wiąże się ze wzrostem ryzyka CVD o współczynnik 1,5–2,7 w porównaniu z ogółem kobiet [185, 186, 314], podczas gdy RR rozwoju nadciśnienia tętniczego wynosi 3 [187], a w przypadku DM wynosi 2 [184, 185]. Do tej pory nie ustalono, czy zwiększone ryzyko CVD po stanie przedrzucawkowym jest niezależne od czynników ryzyka CV. Przesłanki za badaniami przesiewowymi w kierunku nadciśnienia tętniczego oraz DM są w tej grupie kobiet dość silne. Na chwilę obecną nie stwierdza się konieczności stworzenia osobnych modeli oceny ryzyka u kobiet z wywiadem zaburzeń BP w ciąży, pomimo ich wyższego wyjściowego ryzyka [315].

Nadciśnienie tętnicze związane z ciążą dotyczy 10%–15% ciąży. Powiązane ryzyko późniejszych CVD jest niższe niż w przypadku stanu przedrzucawkowego, lecz jest nadal podwyższone (RR, 1,7–2,5) [193, 314, 316, 317]. Ponadto ryzyko utrzymującego się lub przyszłego nadciśnienia tętniczego jest podwyższone (RRs sięgają od 2,0 do 7,2 lub nawet wyżej) [187, 318]. Jednakże we wspomnianych badaniach nie przeprowadzono korekcji względem konwencjonalnych czynników ryzyka. Ryzyko rozwoju DM jest również podwyższone u tych kobiet (RR, 1,6–2,0) [314, 319]. Zarówno poród przedwczesny (RR, 1,6), jak i poronienie (RR, 1,5) są związane z umiarkowanym wzrostem ryzyka CVD [316].

W końcu, DM ciążowa wiąże się ze znacznie podwyższonym ryzykiem rozwoju DM w przyszłości — nawet 50% dotkniętych kobiet rozwija DM w ciągu 5 lat po ciąży oraz z nawet dwukrotnym wzrostem ryzyka CVD w przyszłości [188, 320]. Badania przesiewowe z wykorzystaniem pomiaru glikemii na czczo lub HbA1c mogą być preferowane w stosunku do doustnego testu obciążenia glukozą [191, 321].

#### 3.4.12.2. Stany inne niż położnicze

Zespół policystycznych jajników dotyka 5% kobiet w wieku rozrodczym [322, 323]. Jest on związany ze zwiększonym ryzykiem CVD [314]. Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego jest prawdopodobnie podwyższone, jednak dostępne dane są sprzeczne [324]. Zespół policystycznych jajników jest związany z wyższym ryzykiem rozwoju DM (RR, 2–4) [189, 190], co sugeruje, że okresowe badania przesiewowe w kierunku DM są odpowiednie.

Przedwczesna menopauza występuje u około 1% kobiet w wieku ≤40 lat. Nawet 10% kobiet doświadcza wczesnej menopauzy definiowanej jako menopauza występująca do 45. roku życia [314, 325]. Wczesna menopauza jest związana ze zwiększonym ryzykiem CVD (RR, 1,5) [326–328]. Stwierdzono istnienie odwrotnej liniowej za-

leżności pomiędzy wcześniejszą menopauzą a ryzykiem CHD, tj. każdy rok wcześniejszej menopauzy był związany z 2-procentowym wzrostem ryzyka CHD [329].

### 3.4.12.3. Zaburzenia erekcji

Zaburzenia erekcji (ED, *erectile dysfunction*), definiowane jako utrzymująca się niezdolność do uzyskania oraz utrzymania wzwodu satysfakcjonującego z punktu widzenia aktywności seksualnej, mają wieloczynnikową etiologię. Dotykają one niemal 40% mężczyzn w wieku powyżej 40. roku życia oraz ponad 50% mężczyzn powyżej 60. roku życia [330, 331]. Mężczyźni z ED charakteryzują się zwiększonym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny (iloraz szans [OR, *odds ratio*], 1,26; 95% CI, 1,01–1,57) oraz zgonu z powodu CVD (OR, 1,43; 95% CI, 1,00–2,05). Zaburzenia erekcji i CVD mają podobne czynniki ryzyka (hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, insulinooporność oraz DM, palenie tytoniu, otyłość, zespół metaboliczny, siedzący tryb życia oraz depresja), jak również wspólne podstawy patofizjologiczne etiologii i progresji [332, 333].

Leki stosowane w zapobieganiu CVD, takie jak antagoniści receptora aldosteronu, niektóre beta-adrenolityki oraz diuretyki tiazydowe, mogą powodować ED [330, 332–335]. Zaburzenia erekcji są związane z subkliniczną chorobą naczyń [336] oraz poprzedzają CAD, udar mózgu oraz PAD o okres sięgający od 2 do 5 lat (średnio 3 lata). Mężczyźni z ED mają 44%–59% wyższe ryzyko wszystkich epizodów CV; 62% dla AMI, 39% dla udaru mózgu oraz 24%–33% dla śmiertelności z dowolnej przyczyny, a wspomniane ryzyko jest wyższe u pacjentów z ciężkimi ED [337–341].

Istnieją silne dane naukowe wskazujące, że ocena ryzyka CVD jest niezbędna u mężczyzn zgłaszających się do lekarza z powodu ED [336, 342]. U mężczyzn z ED oraz niskim do pośredniego ryzykiem CVD sugeruje się szczegółowe profilowanie ryzyka na przykład poprzez ocenę CAC, jednak do tej pory postępowanie takie nie ma poparcia w danych naukowych [388, 341]. Ocena ciężkości ED oraz badanie przedmiotowe powinny stanowić element pierwszej linii oceny ryzyka CVD u mężczyzn [333, 341]. Zmiany stylu życia są skuteczne w poprawie czynności seksualnych u mężczyzn i obejmują intensywny wysiłek fizyczny [334, 343], poprawę odżywiania, kontrolę masy ciała oraz zaprzestanie palenia tytoniu [343–345].

## 4. CZYNNIKI RYZYKA ORAZ INTERWENCJE NA POZIOMIE INDYWIDUALNYM

### 4.1. Zalecenia dotyczące leczenia: klasa i poziom wiarygodności zaleceń oraz wolność wyboru

Jasna komunikacja na temat ryzyka i korzyści ma kluczowe znaczenie przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia. Komunikacja na temat ryzyka została omówiona w rozdziale 3.2.4, natomiast korzyści danego leczenia stanowią temat tego rozdziału. Niezależnie od scenariusza klinicznego, gdy zalecenie odnośnie interwencji mającej na celu redukcję ryzyka jest „silne” (klasa I lub IIa), należy

mieć świadomość, że wielu pacjentów, którzy uzyskali odpowiednią informację na temat ryzyka, często (nawet 50% przypadków, jak sugerują wyniki jednego z badań) świadomie decyduje się na rezygnację z proponowanej interwencji. Dotyczy to nie tylko stylu życia, ale również interwencji farmakologicznych. Wydaje się, że to, co dla profesjonalistów jest wystarczającą redukcją ryzyka w zamian za adekwatny wysiłek lub rozpoczęcie przyjmowania leku z niewieloma działaniami niepożądanymi, nie zawsze odpowiada poglądom pacjentów. Odwrotna sytuacja również ma miejsce: podczas gdy niektórzy pacjenci (bardzo) wysokiego ryzyka rezygnują z interwencji, część pacjentów niskiego do umiarkowanego ryzyka może być silnie zmotywowana do dalszej redukcji swojego ryzyka. Stąd zalecenia dotyczące leczenia nigdy nie są „przymusowe” dla pacjentów (bardzo) wysokiego ryzyka, jak również nie są „zabronione” dla pacjentów niskiego do umiarkowanego ryzyka. Istnieją dane naukowe wskazujące, że większy odsetek kobiet niż mężczyzn ma niską świadomość swojego ryzyka CVD oraz konieczności podejmowania interwencji terapeutycznych. Świadczy to o potrzebie podjęcia prób poprawy świadomości, oceny ryzyka oraz leczenia wśród kobiet [52, 346–351].

### 4.2. Optymalizacja postępowania w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego

#### 4.2.1. Cele komunikacji lekarz–pacjent

Lekarz powinien zapewnić spersonalizowaną prezentację wytycznych w celu poprawy zrozumienia, zachęcenia do zmiany stylu życia oraz wspierania stosowania się pacjenta do farmakoterapii. Wdrożenie tego zalecenia w codziennej praktyce napotyka różnorodne bariery [352]. Zdolność pacjenta do przyjęcia zdrowego stylu życia zależy od czynników poznawczych i emocjonalnych, wpływu rozpoznania lub objawów, czynników socjoekonomicznych, poziomu wykształcenia oraz zdrowia psychicznego. Odczuwana podatność na zachorowanie oraz spodziewane nasilenie skutków są również istotnymi elementami decydującymi o motywacji pacjenta [353].

#### 4.2.2. Jak poprawić motywację?

Strategie komunikacji, takie jak motywująca rozmowa, są uważane za użyteczne [354]. Sesje konsultacyjne mogą obejmować członka rodziny lub przyjaciela, szczególnie w przypadku osób starszych. Znaczenie porozumienia z pacjentem jest kluczowe: skoncentruj się przed przywitaniem, słuchaj uważnie, ustalcie, co ma największe znaczenie, zrozum historię pacjenta oraz eksploruj jego emocje [355]. Zasada OARS (*Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, and Summarizing*; pytania otwarte, docenianie, refleksyjne słuchanie oraz podsumowywanie) pomaga pacjentom w prezentowaniu swoich spostrzeżeń, a klinicystom w podsumowywaniu. Zasada SMART (*Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely*; specyficzne, mierzalne, osiągalne, realistyczne,

w odpowiednim czasie) może pomóc ustalić cele dla zmian behawioralnych [353, 356]. Personel medyczny musi brać pod uwagę zdolność, możliwości (fizyczne, socjalne i środowiskowe) oraz motywację do zmian zachowania [357]. Zaleca się wielodyscyplinarne podejście behawioralne łączące wiedzę i umiejętności różnych opiekunów [358].

#### 4.2.3. Optymalizacja stosowania się do farmakoterapii

Stosowanie się do zalecanej farmakoterapii sięga od 50% w przypadku prewencji pierwotnej ASCVD do 66% dla prewencji wtórnej [359]. Lekarze powinni brać pod uwagę niestosowanie się do zaleceń u każdego pacjenta oraz dopytać o tę kwestię, stroniąc od osądzania pacjenta [360]. Około 9% przypadków ASCVD w Europie można przypisać niewystarczającemu stosowaniu się do zaleczonego leczenia [361]. Do nieodpowiedniego przyjmowania leków przyczyniają się polipragmazja, złożoność schematów leczenia, słaba relacja pacjent–lekarz, brak akceptacji choroby, opinia pacjenta na temat konsekwencji i działań niepożądanych, zdolności intelektualne/poznawcze, zaburzenia psychiczne, ograniczenia fizyczne, aspekty finansowe oraz życie w pojedynkę [360, 362–364]. Co ważne, jedynie istotna redukcja ryzyka motywuje pacjentów do stosowania leków prewencyjnych, co podkreśla konieczność dbania o odpowiednią komunikację na temat ryzyka [365, 366]. Depresja stanowi inny ważny czynnik, a jej odpowiednie leczenie poprawia stosowanie się do zaleceń [367, 368].

Aplikacje mobilne mogą poprawiać stosowanie się do leczenia farmakologicznego oraz zmian behawioralnych [369]. Ich stosowanie jest proste i najpewniej efektywne kosztowo [370].

#### 4.2.4. Cele terapeutyczne

W kolejnych podrozdziałach omówiono różne sfery poszczególnych terapii. W tabeli 6 podsumowano cele terapeutyczne oraz niektóre kluczowe interwencje dla różnych kategorii pacjentów. Dodatkowe informacje na temat kategorii ryzyka oraz zasady krokowego podejścia do celów leczenia znajdują się w rozdziale 3.2.3.1. Szczegóły dotyczące celów terapeutycznych, metod ich osiągnięcia, klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności danych znajdują się w odpowiednich rozdziałach.

### 4.3. Optymalizacja stylu życia

#### 4.3.1. Aktywność fizyczna i ćwiczenia

Aktywność fizyczna obniża ryzyko wielu niekorzystnych zdarzeń klinicznych oraz czynników ryzyka niezależnie od wieku i płci. Istnieje odwrotna zależność pomiędzy PA o umiarkowanym do dużego nasileniu oraz śmiertelnością niezależnie od przyczyny, śmiertelnością i chorobowością sercowo-naczyniową, jak również częstością

występowania DM typu 2 [371–373, 383–387]. Redukcja ryzyka utrzymuje się przez cały zakres ilości PA, a nachylenie spadku ryzyka jest najbardziej strome dla najmniej aktywnych osób [371–374, 386, 387]. Więcej informacji na temat zalecania PA znajduje się w niedawno wydanych wytycznych ESC [388].

#### Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się, by osoby dorosłe niezależnie od wieku dążyły do co najmniej 150–300 minut tygodniowo aerobowej PA o umiarkowanej intensywności lub 75–150 minut tygodniowo aerobowej PA o dużej intensywności lub ich równoważnej kombinacji, w celu zredukowania śmiertelności niezależnie od przyczyny, śmiertelności CV oraz chorobowości [371, 372]	I	A
Zaleca się, by osoby dorosłe, które nie są w stanie wykonać 150 minut tygodniowo aerobowej PA o umiarkowanej intensywności, pozostawały na tyle aktywne, na ile pozwalają ich możliwości oraz stan zdrowia [373, 374]	I	B
Zaleca się redukcję czasu spędzanego w pozycji siedzącej i podjęcie co najmniej lekkiej aktywności w ciągu dnia w celu redukcji śmiertelności z każdej przyczyny, śmiertelności CV oraz chorobowości [375–377]	I	B
Zaleca się, by poza aktywnością aerobową podejmować ćwiczenia oporowe w ciągu co najmniej dwóch dni w tygodniu w celu redukcji śmiertelności niezależnie od przyczyny [378, 379]	I	B
Należy rozważyć interwencje w zakresie stylu życia, takie jak edukacja grupowa lub indywidualna, techniki zmian zachowania, poradnictwo telefoniczne oraz stosowanie ubieranych urządzeń śledzących aktywność w celu zwiększenia udziału w PA [380–382]	Ila	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych  
Skróty: CV, sercowo-naczyniowa; PA, aktywność fizyczna

#### 4.3.1.1. Zalecanie aktywności fizycznej

Aktywność fizyczna wymaga indywidualnego podejścia w zakresie oceny oraz zaleceń tj. częstotliwości, intensywności, czasu trwania, typu oraz progresji [389]. Zalecenia dotyczące badań wstępnych przed rozpoczęciem PA można znaleźć w poprzednich wytycznych ESC [388]. Interwencje zwiększające poziom PA lub redukujące siedzący tryb życia obejmują interwencje oparte na teorii behawioralnej, takie jak ustalanie celów, ponowna ocena celów, samodzielna ocena własnych postępów oraz własny *feedback* [372, 380, 381]. Stosowanie ubieralnych urządzeń śledzących aktywność może pomóc w zwiększaniu PA [382]. Najważniejsze znaczenie ma zachęcanie do aktywności, która sprawia pacjentom radość i/lub może zostać wpleciona w codzienne czynności, ponieważ takie aktywności mają większe szanse na utrwalenie.

#### 4.3.1.2. Aerobowa aktywność fizyczna

Przykłady aerobowej PA obejmują chodzenie, bieganie, jazdę na rowerze itp. [389]. Zaleca się, by osoby dorosłe podejmowały co najmniej 150–300 minut tygodniowo PA o umiarkowanej intensywności lub 75–150 minut ty-

**Tabela 6.** Cele terapeutyczne w różnych kategoriach pacjentów

Kategoria pacjentów	Cele prewencji (krok 1)	Zintensyfikowane/dodatkowe cele prewencji* (krok 2)
Pozornie zdrowi pacjenci	W przypadku BP i lipidów: rozpoczęcie leczenia farmakologicznego na podstawie oceny ryzyka CVD (tab. 5) lub SBP >160 mm Hg	
<50 lat	Zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalizacja stylu życia SBP <140 do 130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <2,6 mmol/l (100 mg/dl)	SBP <130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl) oraz ≥50% redukcja u pacjentów wysokiego ryzyka LDL-C <1,4 mmol/l (55 mg/dl) oraz ≥50% redukcja u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka
50–69 lat	Zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalizacja stylu życia SBP <140 do 130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <2,6 mmol/l (100 mg/dl)	SBP <130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl) oraz ≥50% redukcji u pacjentów wysokiego ryzyka LDL-C <1,4 mmol/l (55 mg/dl) oraz ≥50% redukcji u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka
≥70 lat	Zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalizacja stylu życia SBP <140 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <2,6 mmol/l (100 mg/dl)	Informacje na temat specyficznego leczenia czynników ryzyka u pacjentów w wieku ≥70 lat — zob. odpowiednie podrozdziały rozdziału 4
<b>Pacjenci z CKD</b>	Zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalizacja stylu życia SBP <140 do 130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <2,6 mmol/l (100 mg/dl) oraz ≥50% redukcji LDL-C Poza tym zgodnie z wywiadem w kierunku ASCVD oraz DM	LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl) u pacjentów wysokiego ryzyka oraz <1,4 mmol/l (55 mg/dl) u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka (zob. tab. 4)
<b>Pacjenci z FH</b>	Zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalizacja stylu życia SBP <140 do 130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <2,6 mmol/l (100 mg/dl) oraz ≥50% redukcji LDL-C Poza tym zgodnie z wywiadem w kierunku ASCVD oraz DM	LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl) u pacjentów wysokiego ryzyka oraz <1,4 mmol/l (55 mg/dl) u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka (zob. tab. 4)
<b>Pacjenci z DM typu 2</b>		
Dobrze kontrolowana, krótko trwająca DM (np. <10 lat), bez danych o obecności TOD oraz przy braku dodatkowych czynników ryzyka ASCVD	Zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalizacja stylu życia	
Bez rozpoznanej ASCVD lub ciężkiego TOD (zob. tab. 4 z definicjami)	Zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalizacja stylu życia SBP <140 do 130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <2,6 mmol/l (100 mg/dl) HbA1c <53 mmol/mol (7,0%)	SBP <130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl) oraz ≥50% redukcji Inhibitor SGLT2 lub GLP-1RA
Z rozpoznaną ASCVD i/lub ciężkim TOD (zob. tab. 4 z definicjami)	Zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalizacja stylu życia SBP <140 do 130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl) HbA1c <64 mmol/mol (8,0%) Inhibitor SGLT2 or GLP-1RA CVD: leczenie przeciwplatekcyjne	SBP <130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <1,4 mmol/l (55 mg/dl) oraz ≥50% redukcji Inhibitor SGLT2 lub GLP-1RA, jeżeli nie są już stosowane Można rozważyć nowe terapie: DAPT, inhibicja dwóch szlaków, kolchicina, icosapent etylowy itd.
<b>Pacjenci z rozpoznaną ASCVD</b>	Zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalizacja stylu życia SBP <140 do 130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> Intensywne doustne leczenie obniżające poziom lipidów skierowane na ≥50% redukcję LDL-C oraz LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl) Leczenie przeciwplatekcyjne	SBP <130 mm Hg pod warunkiem tolerancji <sup>b</sup> LDL-C <1,4 mmol/l (55 mg/dl) Można rozważyć nowe terapie: DAPT, inhibicja dwóch szlaków, kolchicina, icosapent etylowy itd.

\*W zależności od 10-letniego (rezydualnego) ryzyka i/lub oszacowanego ryzyka w perspektywie całego życia (szczegóły w tab. 4), chorób towarzyszących oraz preferencji pacjenta. Poziom wiarygodności danych dla celów zintensyfikowanych różni się; zob. tabele zaleceń w rozdziałach 4.6 i 4.7. W przypadku CKD i FH cele dla LDL-C pochodzą z wytycznych leczenia dyslipidemii ESC/EAS z roku 2019 [3]; <sup>b</sup>docelowa wartość DBP zmierzona w gabinecie lekarskim wynosi <80 mm Hg  
Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; BP, ciśnienie tętnicze krwi; CKD, przewlekła choroba nerek; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; DAPT, podwójne leczenie przeciwplatekcyjne; DBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze; DM, cukrzyca; EAS, Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; FH, rodzinna hipercholesterolemia; GLP-1RA, agonista receptora peptydu glukagonopodobnego 1; HbA1c, hemoglobina glikowana; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze (gabinetowe); SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy 2; TOD, uszkodzenie narządu końcowego

godniowo PA o dużej intensywności, lub równoważnej kombinacji obu w przeciągu tygodnia [371, 372]. Większa ilość PA pomaga uzyskać dodatkową korzyść. Do PA należy zachęcać również osoby, które nie są w stanie sprostać wymienionym wyżej minimalnym wartościom. U osób prowadzących siedzący tryb życia zaleca się stopniowe zwiększanie poziomu aktywności. Gdy osoby starsze lub osoby ze schorzeniami przewlekłymi nie są w stanie osiągnąć 150 minut wysiłku o umiarkowanej intensywności w tygodniu, należy zalecać osiągnięcie maksymalnej możliwej aktywności w kontekście ich możliwości i schorzeń [371–375, 384, 385]. Aktywność fizyczna gromadzona w rundach nawet po <10 minut wiąże się z korzystnymi wynikami, w tym mniejszą śmiertelnością [371, 390].

Aktywność fizyczną można wyrażać wartościami względnymi i bezwzględnymi [389]. Bezwzględna intensywność to ilość energii spożytkowanej na minutę aktywności, mierzona jako pobór tlenu na jednostkę czasu (ml/min lub l/min) lub jako ekwiwalent metaboliczny (MET, *metabolic equivalent of task*). Dostępne jest zestawienie kosztu energetycznego wyrażonego w MET dla różnych aktywności [391]. Bezwzględna miara nie uwzględnia czynników indywidualnych, takich jak masa ciała, płeć oraz poziom sprawności fizycznej [389].

Względna intensywność jest oceniana na podstawie maksymalnego (szczytowego) wysiłku danej osoby, na przykład procentu wydolności sercowo-oddechowej (%VO<sub>2</sub> max), procentu maksymalnej (szczytowej) częstotliwości rytmu (%HR<sub>max</sub>) lub stosowania oceny odczuwanego zmęczenia zgodnie ze skalą Borga. Taka sama aktywność zwykle wiąże się z większym wysiłkiem dla osób mniej sprawnych w porównaniu z osobami bardziej sprawnymi. Ocena względnej intensywności jest niezbędna do wydania indywidualnego zalecenia dotyczącego PA [389].

Klasyfikacja bezwzględnej i względnej intensywności wraz z przykładami została przedstawiona w tabeli 7.

#### 4.3.1.3. Trening oporowy

Trening oporowy jako dodatek do aerobowej PA wiąże się z niższym ryzykiem zdarzeń CV oraz śmiertelności niezależnie od przyczyny [378, 379, 393–395]. Sugeruje się, by zalecać 1–3 serie po 8–12 powtórzeń przy intensywności na poziomie 60%–80% maksymalnego pojedynczego powtórzenia dla danej osoby z częstotliwością co najmniej 2 dni w tygodniu. Powinno się proponować 8–10 różnych ćwiczeń obejmujących wszystkie główne partie mięśni. Dla osób starszych lub ze spadkiem wydolności sugeruje się, by rozpoczynać od 1 serii po 10–15 powtórzeń przy intensywności na poziomie

40%–50% maksymalnego pojedynczego powtórzenia dla danej osoby [389]. Ponadto zaleca się, by osoby starsze podejmowały wielotorową PA obejmującą ćwiczenia aerobowe, wzmacniające mięśnie oraz równowagi w celu zapobiegania upadkom [372].

#### 4.3.1.4. Siedzący tryb życia

Czas spędzony w pozycji siedzącej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kilku poważnych chorób przewlekłych oraz śmiertelnością [371, 372, 375–377, 396–399]. W przypadku osób nieaktywnych fizycznie nawet 15 minut dziennie PA o niewielkiej intensywności prawdopodobnie przyniesie korzyść. Istnieją niejednoznaczne dane naukowe na temat tego, jak krótkotrwałe okresy aktywności przerywające siedzenie są związane z wynikami zdrowotnymi [375, 398, 400].

### 4.3.2. Odżywianie i alkohol

#### Zalecenia dotyczące odżywiania i alkoholu

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zdrowa dieta jest zalecana jako podstawa prewencji CVD u wszystkich osób [401, 402]	I	A
Zaleca się, by stosować dietę śródziemnomorską lub inną podobną dietę w celu redukcji ryzyka CVD [403, 404]	I	A
Zaleca się, by zastąpić tłuszcze nasycone tłuszczami nienasyconymi w celu redukcji ryzyka CVD [405–409]	I	A
Zaleca się redukcję spożycia soli w celu obniżenia BP oraz ryzyka CVD [410]	I	A
Zaleca się wybór stylu odżywiania opartego na roślinach, bogatego w błonnik, np. produkty pełnoziarniste, owoce, warzywa, rośliny strączkowe oraz orzechy [411, 412]	I	B
Zaleca się ograniczenie spożycia alkoholu do maksimum 100 g/tydzień [413–415]	I	B
Zaleca się spożywanie ryb, optymalnie tłustych, co najmniej raz na tydzień oraz ograniczenie spożycia (przetworzonego) mięsa [406, 416–418]	I	B
Zaleca się ograniczenie spożycia cukrów wolnych, w szczególności napojów słodzonych, do maksimum 10% spożycia energii [419, 420]	I	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

Skróty: CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; BP, ciśnienie tętnicze krwi

Zwyczaje dietetyczne wpływają na ryzyko CV, głównie poprzez czynniki ryzyka, takie jak poziom lipidów, BP, masa ciała oraz DM [401, 402]. W tabeli 8 podsumowano cechy zdrowej diety. Choć zalecenia odnośnie do substancji odżywczych i pokarmów pozostają ważne dla zdrowia CV, istnieją rosnące obawy dotyczące równowagi środowiskowej, wspierające przejście z diet opartych na produktach zwierzęcych na roślinne [411, 412].

**Tabela 7.** Klasyfikacja intensywności aktywności fizycznej oraz przykłady względnych i bezwzględnych poziomów intensywności

Intensywność	Bewzględna intensywność		Względna intensywność		
	MET*	Przykłady	%HRmax	RPE (skala Borga)	Test mówiony
Lekka	1,1–2,9	Chodzenie <4,7 km/h, lekka praca domowa	57–63	10–11	
Umiarkowana	3–5,9	Chodzenie w umiarkowanym tempie (4,1–6,5 km/h), wolna jazda na rowerze (15 km/h), malowanie/dekorowanie, odkurzanie, praca w ogrodzie (koszenie trawy), golf (wożenie kijów na wózku), tenis (debel), tańce towarzyskie, <i>aquaerobic</i>	64–76	12–13	Szybszy oddech, ale jest w stanie mówić pełnymi zdaniami
Duża	≥6	Trucht, jogging lub bieganie, jazda na rowerze >15 km/h, intensywna praca w ogrodzie (ciągłe kopanie lub grabienie), pływanie, tenis (singiel)	77–95	14–17	Bardzo ciężki oddech, niemożność wygodnego prowadzenia konwersacji

\*MET jest szacowany jako koszt energetyczny danej aktywności podzielony przez spoczynkowe zużycie energii. 1 MET = 3,5 ml tlenu  $\text{kg}^{-1} \text{min}^{-1} \text{VO}_2$

Zmodyfikowano na podstawie [392]

Skróty: %HRmax, procent zmierzonej lub oszacowanej maksymalnej częstotliwości akcji serca (220 – wiek); MET, ekwiwalent metaboliczny; RPE, ocena odczuwanego zmęczenia (skala Borga 6–20);  $\text{VO}_2$ , zużycie tlenu

#### 4.3.2.1. Kwasy tłuszczowe

Ryzyko CHD ulega redukcji po odpowiednim zastąpieniu tłuszczów nasyconych (ryc. 10). To samo dzieje się przy zastąpieniu mięsa i produktów mlecznych [406, 407]. Kwasy wielonienasycone (~25%), kwasy jednonasycone (~15%) oraz w mniejszym stopniu węglowodany z produktów pełnoziarnistych (~9%) miały związek ze zmniejszonym ryzykiem CHD przy zastąpieniu nimi kwasów nasyconych [408, 409].

Redukcja spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych do mniej niż 10% energii może mieć dodatkowe korzyści [405]. Jednakże efekt obniżający LDL-C obserwowany przy zastąpieniu wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (PUFAs, *polyunsaturated fatty acids*) nasyconych kwasów tłuszczowych może być mniejszy u otyłych (5,3%) niż u osób z prawidłową masą ciała (9,7%) [421].

Kwasy tłuszczowe trans, powstające podczas przemysłowego przetwarzania tłuszczów, mają niekorzystny wpływ na całkowity cholesterol (wzrost) oraz HDL-C (spadek). Średnio 2-procentowy wzrost spożycia energii z kwasów tłuszczowych trans wiąże się z wyższym o 23% ryzykiem CHD [422]. Regulacje Komisji Unii Europejskiej ustaliły górny limit na 2 g/100 g tłuszczu (kwiecień 2019) ([https://ec.europa.eu/food/safety/labelling\\_nutrition/trans-fat-food\\_en](https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/trans-fat-food_en)).

W konsekwencji stosowania się do wytycznych obniżania spożycia kwasów nasyconych dochodzi do redukcji spożycia cholesterolu w diecie.

#### 4.3.2.2. Minerale i witaminy

Redukcja spożycia sodu może obniżyć SBP średnio o 5,8 mm Hg u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz 1,9 mm Hg u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [410]. Badanie *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) wykazało proporcjonalny związek pomiędzy redukcją sodu i BP [423]. W metaanalizie wykazano, że redukcja spożycia soli o 2,5 g/dobę skutkowałą 20-procentowym spadkiem częstości epizodów ASCVD (RR, 0,80) [410]. Debataje się na temat U-kształtnej lub J-kształtnej zależności pomiędzy spożyciem soli oraz ASCVD [424]. Choroby towarzyszące oraz niedożywienie mogą tłumaczyć zarówno niskie spo-

życie pokarmów i soli, jak i zwiększoną częstość ASCVD [410, 425, 426]. Całość dostępnych danych naukowych uzasadnia redukcję spożycia soli w celu zapobiegania CHD i udarom mózgu.

W większości krajów zachodnich spożycie soli jest wysokie (około 9 g/d.), podczas gdy zalecane maksimum wynosi 5 g/dobę. Optymalne spożycie może wynosić nawet około 3 g/dobę. Redukcja spożycia soli może zostać osiągnięta poprzez wybory dietetyczne (mniej przetworzonych produktów) oraz obniżanie zawartości soli w spożywanych pokarmach (rozdz. 5.2.2).

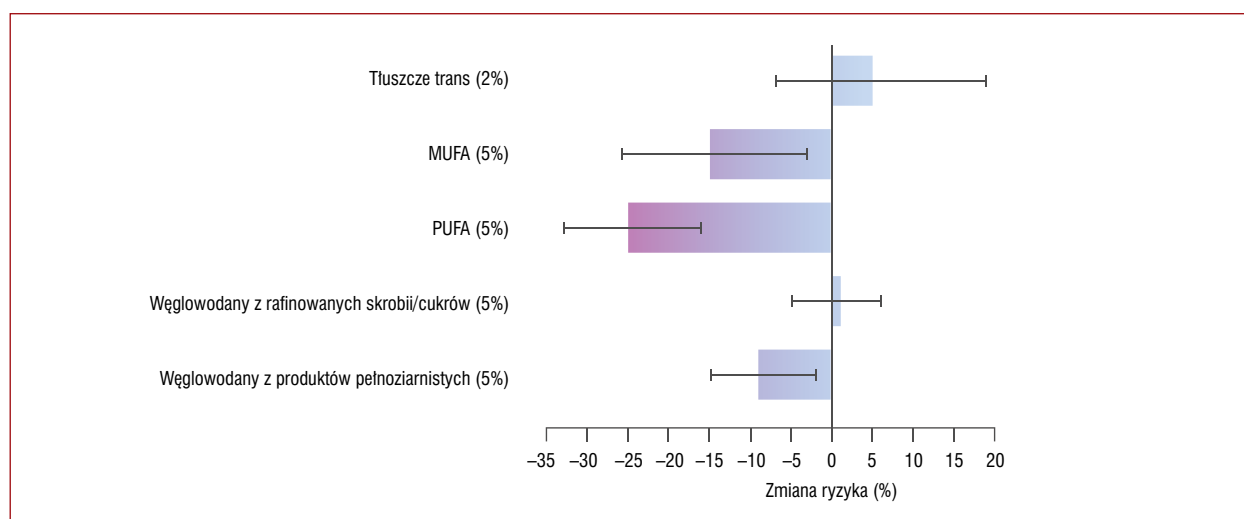
Potas (np. w owocach i warzywach) ma korzystny wpływ na BP i ryzyko udaru mózgu (RR, 0,76) [427].

Jeżeli idzie o witaminy, wyniki badań obserwacyjnych wykazały odwrotną zależność pomiędzy witaminami A i E oraz ryzykiem ASCVD. Jednakże wyniki badań interwencyjnych nie potwierdziły tych obserwacji. Ponadto w badaniach dotyczących suplementacji witamin z grupy B (B6, kwas foliowy, B12) oraz witamin C i D nie wykazano korzystnych efektów [428, 429].

**Tabela 8.** Cechy zdrowej diety

Wzorzec dietetyczny oparty bardziej na pokarmach roślinnych niż zwierzęcych
Nasycone kwasy tłuszczowe powinny stanowić <10% spożycia energii i zostać zastąpione przez PUFAs, MUFAs oraz węglowodany z produktów pełnoziarnistych
Ilość kwasów nienasyconych trans w diecie powinna być minimalizowana, przy braku ich spożycia z produktów przetworzonych
<5 g całkowitego spożycia soli na dzień
30–45 g błonnika na dzień, optymalnie z produktów pełnoziarnistych
≥200 g owoców na dzień (≥2–3 porcje)
≥200 g warzyw na dzień (≥2–3 porcje)
Spożycie mięsa czerwonego powinno zostać zredukowane do maksimum 350–500 g na tydzień, szczególnie ograniczać należy mięso przetworzone
Zaleca się spożywanie ryb 1–2 razy/tydzień, w szczególności ryb tłustych
30 g niesolonych orzechów na dzień
Spożycie alkoholu należy ograniczać do maksimum 100 g/tydzień
Napoje słodzone, w tym soki owocowe oraz słodkie napoje gazowane i niegazowane, powinny być unikane

Skróty: MUFA, jednonienasycone kwasy tłuszczowe; PUFA, wielonienasycone kwasy tłuszczowe



**Rycina 10.** Szacowana procentowa zmiana ryzyka choroby niedokrwiennej serca związana z izokaloryczną substytucją tłuszczów nasyconych innymi typami tłuszczów lub węglowodanów. Reprodukacja na podstawie [409]

Skróty: MUFA, jednonienasycone kwasy tłuszczowe; PUFA, wielonienasycone kwasy tłuszczowe

#### 4.3.2.3. Błonnik

Każde dodatkowe spożycie 7 g/dobę błonnika jest związane z 9-procentowym niższym ryzykiem CAD (RR, 0,91) [430]. Każde dodatkowe spożycie 10 g/dobę błonnika jest związane z 16-procentowym niższym ryzykiem udaru mózgu (RR 0,84) oraz o 6% niższym ryzykiem DM typu 2 (RR, 0,94) [431, 432]. Wysokie spożycie błonnika może obniżyć poposiłkową reakcję w zakresie glikemii po posiłkach bogatych w węglowodany, jak również obniżyć stężenie triglicerydów [433].

#### 4.3.2.4. Konkretne pokarmy i grupy pokarmów

##### 4.3.2.4.1. Owoce, warzywa i strączki

Metaanaliza wykazała 4% niższe ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej na każdą dodatkową porcję owoców (ekwiwalent 77 g) oraz warzyw (ekwiwalent 80 g) na dobę, podczas gdy całkowita śmiertelność nie ulegała dalszemu obniżeniu przy spożyciu więcej niż pięciu porcji [434]. Wyniki metaanalizy wykazały o 11% niższe ryzyko udaru związane z przyjmowaniem 3–5 porcji owoców i warzyw dziennie oraz o 26% w przypadku spożywania pięciu dziennych porcji w porównaniu ze spożywaniem mniej niż trzech porcji na dzień [435, 436]. Pojedyncza porcja roślin strączkowych na dzień obniża LDL-C o 0,2 mmol/l i wiąże się z niższym ryzykiem CHD [437, 438].

##### 4.3.2.4.2. Orzechy

Metaanaliza prospektywnych badań kohortowych sugeruje, że codzienne spożycie 30 g (mieszanych) orzechów wiązało się z o około 30% niższym ryzykiem ASCVD [437]. Zarówno strączki, jak i orzechy zawierają błonnik i inne składniki bioaktywne [438].

##### 4.3.2.4.3. Mięso

Zarówno ze zdrowotnego, jak i środowiskowego punktu widzenia zaleca się niższe spożycie mięsa, szczególnie

mięsa przetworzonego [411]. Ograniczenie spożycia mięsa czerwonego może mieć niewielki wpływ lub brak wpływu na duże sercowo-naczyniowe punkty końcowe [416]. Jednakże zastępowanie mięsa czerwonego wysokiej jakości pokarmami roślinnymi (tj. orzechy, soja, rośliny strączkowe) redukuje stężenia LDL-C [406]. Wyniki niedawno opublikowanej analizy wykazały, że wyższe spożycie przetworzonego mięsa oraz nieprzetworzonego czerwonego mięsa jest związane z odpowiednio o 7% i o 3% wyższym ryzykiem ASCVD [417]. Redukcja spożycia przetworzonego mięsa doprowadzi do redukcji spożycia soli. *The World Cancer Research Fund* zaleca ograniczenie spożycia czerwonego mięsa do 350–500 g/tydzień [439].

##### 4.3.2.4.4. Ryby i suplementy rybiego oleju

Wyniki badań wskazują, że jedzenie ryb, szczególnie ryb bogatych w n-3 PUFA co najmniej raz w tygodniu jest związane z o 16% niższym ryzykiem CAD [418], a jedzenie ryb 2–4 razy w tygodniu wiąże się z o 6% niższym ryzykiem udaru mózgu [440]. Najwyższe ryzyko obserwowano w zakresie od braku spożycia do bardzo niskiego spożycia.

Kilka metaanaliz oraz niedawny przegląd Cochrane wykazał brak korzystnego wpływu ze spożywania rybiego oleju na sercowo-naczyniowe punkty końcowe i/lub śmiertelność [441–443], chociaż stwierdzono o 7% niższe ryzyko epizodów CHD. Metaanaliza 13 RCTs obejmowała wyniki badań *Vitamin D and Omega-3 Trial* (VITAL), *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes* (ASCEND) oraz *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl — Intervention Trial* (REDUCE-IT) [444]. W analizach nieobejmujących REDUCE-IT olej rybny redukował całkowite ryzyko ASCVD (RR, 0,97) oraz zgonu z powodu CHD (RR, 0,92) [444]. Włączenie do analizy REDUCE-IT (badanie na pacjentach z wysokim stężeniem triglicerydów, porównujące bardzo wysokie dawki icosapentu etylowego vs olej mineralny

jako placebo) wzmocniło wyniki [444]. Jednakże jest to jedyne badanie oceniające wysokie dawki icosapentenu etylowego, kwestionowano również wybór placebo. Wyniki niedawnego badania *Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia* (STRENGTH) nie zademonstrowało korzyści z połączenia kwasu eikozapentaenowego oraz doksozaheksaenowego [445].

#### 4.3.2.4.5. Napoje alkoholowe

Górna bezpieczna granica spożycia napojów alkoholowych odpowiada około 100 g czystego alkoholu na tydzień. Przełożenie tej liczby na liczbę drinków zależy od wielkości porcji, której standard różni się w zależności od kraju, zwykle wynosi 8–14 g/drink. Granica jest podobna dla kobiet i mężczyzn [413]. Spożycie alkoholu powyżej tej granicy ogranicza spodziewany czas przeżycia.

Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że podczas gdy wyższe spożycie alkoholu jest w przybliżeniu liniowo związane z wyższym ryzykiem wystąpienia dowolnego typu udaru mózgu, choroby wieńcowej, HF oraz kilku rzadszych podtypów CVD, to wydawało się związane logarytmicznie-liniowo z niższym ryzykiem zawału serca [413]. Ponadto badania wykorzystujące randomizację mendlowską nie potwierdzają działania ochronnego spożywania umiarkowanych ilości alkoholu w porównaniu z jego niespożywaniem w stosunku do ASCVD, sugerując, że najniższe ryzyko zdarzeń CVD stwierdza się u abstynentów oraz że jakakolwiek ilość alkoholu podwyższa BP oraz BMI [414, 415]. Te dane poddają w wątpliwość koncepcję mówiącą, że umiarkowane spożycie alkoholu jest generalnie związane z niższym ryzykiem CVD.

#### 4.3.2.4.6. Napoje słodzone i cukier

Regularne spożycie napojów słodzonych (tj. dwie porcje na dzień w porównaniu z jedną porcją na miesiąc) wiązało się z o 35% wyższym ryzykiem CAD u kobiet w *Nurses' Health Study*, podczas gdy sztucznie słodzone napoje nie były związane z CAD. W kohorcie badania *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) zarówno napoje słodzone sztucznie, jak i cukrem były związane z całkowitą śmiertelnością, podczas gdy jedynie te pierwsze wiązały się z chorobami układu krążenia [419]. Wytyczne WHO zalecają maksymalne spożycie 10% energii z wolnych cukrów (mono- i disacharydy), które obejmują dodane cukry oraz cukry obecne w sokach owocowych [420].

#### 4.3.2.4.7. Kawa

Niefiltrowana kawa zawiera zwiększające stężenie LDL-C kafestol oraz kafeol i może mieć związek z nawet 25-procentowym wzrostem ryzyka zgonu z powodu ASCVD przy spożyciu dziewięciu lub więcej kaw dziennie [446]. Do kaw niefiltrowanych zalicza się kawę gotowaną, grecką, turecką oraz niektóre kawy espresso. Umiarkowane spożycie kawy (3–4 kubki dziennie) prawdopodobnie nie jest szkodliwe, a być może nawet umiarkowanie korzystne [447].

#### 4.3.2.4.8. Pokarmy funkcjonalne

Pokarmy funkcjonalne zawierające fitosterole (sterole i stanoole roślinne) skutecznie obniżają stężenie LDL-C o średnio 10% przy spożyciu wynoszącym 2 g/dzień [448]. Jest to efekt dodatkowy poza uzyskiwanym dzięki niskotłuszczowej diecie lub stosowaniu statyn. Do tej pory nie przeprowadzono badań z oceną klinicznych punktów końcowych.

Suplementy z czerwonego ryżu drożdżowego nie są zalecane i mogą powodować działania niepożądane [449].

#### 4.3.2.4.9. Schematy dietetyczne

Badanie wpływu całościowych schematów dietetycznych pokazuje całkowity potencjał prewencyjny diety. Dieta śródziemnomorska obejmuje wysokie spożycie owoców, warzyw, strączków, produktów pełnoziarnistych, ryb i oliwy z oliwek, umiarkowane spożycie alkoholu oraz niskie spożycie (czerwonego) mięsa, produktów mlecznych oraz nasyconych kwasów tłuszczowych. Lepsze stosowanie się do diety śródziemnomorskiej wiąże się z 10-procentową redukcją częstości i śmiertelności CV oraz 8-procentową redukcją śmiertelności z dowolnej przyczyny [403]. Stosowanie się do diety śródziemnomorskiej wzbogaconej w orzechy przez 5 lat w porównaniu z dietą kontrolną obniżało ryzyko ASCVD o 28% oraz o 31% przy diecie wzbogaconej w oliwę z oliwek z pierwszego tłoczenia [404].

Ponadto przejście z diety opartej bardziej na produktach mięsnych na dietę opartą na produktach roślinnych może zmniejszać częstość ASCVD [411].

### 4.3.3. Masa i budowa ciała

#### Zalecenia dotyczące masy ciała

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się, by osoby otyłe i z nadwagą dążyły do redukcji masy ciała w celu zmniejszenia BP, dyslipidemii oraz ryzyka DM typu 2, jak również w celu poprawy profilu ryzyka CVD [450, 451]	I	A
Podczas gdy istnieje szereg diet skutecznie obniżających masę ciała, zaleca się utrzymywanie zdrowej diety w odniesieniu do ryzyka CVD [452–454]	I	A
Należy rozważyć zabieg bariatryczny u otyłych pacjentów wysokiego ryzyka, gdy zmiany stylu życia nie skutkują w utrzymującej się redukcji masy ciała [455]	Ila	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

Skróty: BP, ciśnienie tętnicze krwi; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; DM, cukrzyca

#### 4.3.3.1. Cele oraz formy leczenia

Chociaż dieta, ćwiczenia fizyczne oraz zmiana zachowania stanowią główne formy leczenia nadwagi i otyłości, często okazują się nieskuteczne w obserwacji długoterminowej. Lecz utrzymanie nawet umiarkowanej redukcji masy ciała na poziomie 5%–10% w porównaniu z wartością wyjściową ma korzystny wpływ na czynniki ryzyka, w tym BP, lipidy oraz kontrolę glikemii [450, 451], jak również przedwczesną śmiertelność z dowolnej przyczyny [456]. Utrata masy ciała jest związana z niższą chorobowością, lecz wyższą śmiertelnością u (biologicznie) starszych osób dorosłych („paradoks otyłości”). W tej grupie nacisk należy kłaść w mniejszym stopniu na utratę masy ciała, a w większym

stopniu na utrzymanie masy mięśniowej oraz odpowiednie odżywianie.

#### 4.3.3.2. Diety na utratę masy ciała

Ograniczenie podaży energii stanowi fundament postępowania. Aktywność fizyczna jest konieczna do utrzymania redukcji masy ciała oraz zapobiegania wzrostowi masy ciała z odbicia, jednak nie jest omawiana w tym miejscu. Diety hipokaloryczne można skategoryzować w następujący sposób:

- Diety nakierowane na redukcję ASCVD, w tym oparte na roślinach [457, 458] oraz hipokaloryczne diety śródziemnomorskie [458, 459], z modyfikacjami dostosowanymi do lokalnej dostępności pokarmów i preferencji.
- Zmiany kompozycji diety w zakresie tłuszczów i węglowodanów, w tym diety nisko- lub bardzo niskowęglowodanowe (odpowiednio z 50–130 g oraz 20–49 g węglowodanów/dzień), diety z umiarkowaną ilością węglowodanów (>130–225 g węglowodanów/dzień) oraz diety niskotłuszczowe (<30% energii z tłuszczów).
- Diety wysokobiałkowe służące zachowaniu beztłuszczowej masy mięśniowej oraz zwiększające sytość.
- Diety skoncentrowane na specyficznych grupach pokarmów (np. zwiększające ilość owoców i warzyw lub unikające rafinowanych cukrów).
- Diety ograniczające podaż energii na konkretne okresy, na przykład w ciągu 2 dni w tygodniu lub naprzemiennie dni (przerwywany post) lub podczas pewnych godzin w ciągu dnia (jedzenie ograniczone czasowo).

Diety te skutkują z grubsza podobną utratą masy ciała w obserwacji krótkoterminowej [452–454]. W okresie 12-miesięcznym obserwuje się tendencję do zanikania ich efektów [453]. Korzyści ze stosowania diety śródziemnomorskiej wydają się jednak utrzymywać. Jakość składników odżywczych w diecie, na przykład zastępowanie kwasów nasyconych nienasyconymi (zob. rozdz. 4.3.2.1) oraz włączanie węglowodanów bogatych w błonnik [460] determinuje to, czy dieta jest zdrowa w długoterminowej obserwacji.

Diety nisko- lub bardzo niskowęglowodanowe mogą mieć zalety w zakresie kontroli apetytu, obniżania poziomu triglicerydów oraz redukcji stosowania leków na DM typu 2 [461]. Takie diety mogą być ketogenne i wymagają nadzoru medycznego lub co najmniej dietetycznego. Istnieją jedynie nieliczne badania oferujące obserwację przekraczającą 2 lata. Należy unikać ekstremalnej podaży węglowodanów w długiej perspektywie, a węglowodany należy zastępować tłuszczami i białkami pochodzenia raczej roślinnego niż zwierzęcego [462].

Diety obejmujące przerywany post przynoszą zbliżoną utratę masy ciała jak ciągła ograniczanie energii po dopasowaniu względem spożycia energii [463].

Leki zatwierdzone w Europie jako wsparcie utraty masy ciała (orlistat, naltrekson/bupropion, liraglutyd w wysokiej dawce) mogą uzupełniać zmiany stylu życia w dążeniu do uzyskania utraty masy ciała oraz jej utrzymania, chociaż

czasem kosztem działań niepożądanych. Metaanaliza dotycząca redukcji masy ciała wspomaganą farmakologicznie wykazała jej korzystny wpływ na BP, kontrolę glikemii oraz śmiertelność z powodu ASCVD [464].

Bardzo efektywną opcją terapeutyczną w przypadkach ekstremalnej otyłości lub otyłości z chorobami towarzyszącymi jest bariatria. Metaanaliza wykazała, że pacjenci poddawani zabiegom bariatrycznym mieli o ponad 50% niższe ryzyko śmiertelności całkowitej, związanej z ASCVD i związanej z nowotworami złośliwymi w porównaniu z osobami podobnej masy ciała, które nie zostały poddane zabiegowi chirurgicznemu [455].

#### 4.4. Opieka nad zdrowiem psychicznym oraz interwencje psychospołeczne

##### Zalecenia dotyczące zdrowia psychicznego oraz interwencji psychospołecznych na poziomie indywidualnym

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi wymagają intensywnej uwagi oraz wsparcia w celu poprawy stosowania się do zmian stylu życia oraz farmakoterapii [3, 465]	I	C
U pacjentów z ASCVD z zaburzeniami psychicznymi zaleca się stosowanie opieki psychicznej opartej na danych naukowych oraz współpracy interdyscyplinarnej	I	B
U pacjentów z ASCVD podlegających stresowi należy rozważyć skierowanie na psychoterapeutyczne leczenie stresu w celu poprawy wyników leczenia CV oraz zredukowania objawów stresu [467–469]	IIa	B
Pacjenci z CHD oraz umiarkowaną do ciężkiej depresją powinni być rozważani jako kandydaci do leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą SSRI [470, 471]	IIa	B
U pacjentów z HF i ciężką depresją nie zaleca się stosowania SSRI, SNRI oraz tróściklicznych leków przeciwdepresyjnych [472, 473]	III	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>szczegóły dotyczące tego zalecenia znajdują się w rozdziale 2.1 Suplementu

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; CHD, choroba wieńcowa; CV, sercowo-naczyniowa; HF, niewydolność serca; SNRI, inhibitor wychwytu serotoniny i noradrenaliny; SSRI, selektywny inhibitor wychwytu serotoniny

Leczenie niezdrowego stylu życia redukuje ryzyko CVD oraz poprawia zdrowie psychiczne. Zaprzestanie palenia tytoniu ma pozytywny wpływ na punkty końcowe związane z depresją [474, 475], podobnie jak terapia oparta na ćwiczeniach fizycznych [113, 476] oraz zdrowe praktyki dietetyczne [477]. Interwencje oparte na danych naukowych dotyczące zaprzestawania palenia tytoniu, poprawy PA i diety są uważane za przydatne i możliwe do zastosowania u osób z zaburzeniami psychicznymi [465, 478–480].

Zaburzenia psychiczne są związane ze zwiększonym ryzykiem CVD i gorszą prognozą u pacjentów z ASCVD z powodu epizodów CVD lub innych przyczyn zgonu, w tym samobójstw [100, 113, 305]. Terapie dotyczące zdrowia psychicznego skutecznie redukują objawy stresu i poprawiają jakość życia. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że leczenie lub remisja depresji redukują ryzyko CVD [113, 481–484]. Interwencje psychologiczne u pacjentów z CHD mogą redukować śmiertelność z przyczyn

sercowych (RR, 0,79) oraz łagodzić objawy psychologiczne [466]. Psychoterapia skoncentrowana na leczeniu stresu u pacjentów z ASCVD poprawia wyniki leczenia związane z CVD. W badaniu *Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project* (SUPRIM) pacjenci w grupie interwencyjnej mieli o 41% niższą częstość zakończonych i niezakończonych zgonem nawracających epizodów ASCVD (hazard względny [HR, *hazard ratio*], 0,59) oraz mniej nawracających AMIs (HR, 0,55) [467]. W badaniu *Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease* (SWITCHD) interwencja przyniosła istotną redukcję śmiertelności całkowitej (OR, 0,33) [468]. Wyniki niedawnego RCT wykazało, że rehabilitacja kardiologiczna (CR, *cardiac rehabilitation*) uzupełniona o leczenie stresu doprowadziła do zmniejszenia ilości epizodów ASCVD w porównaniu ze standardową CR (HR, 0,49) [469]. W odniesieniu do farmakoterapii pacjentów z CHD i depresją selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) zmniejszają częstość rehospitalizacji z powodu CHD (RR, 0,63) oraz całkowitą śmiertelność (RR, 0,56) [470]. W niedawnym RCT wykazano, że u pacjentów z ACS i depresją leczenie SSRI, escitalopramem, poskutkowało niższą częstością złożonego punktu końcowego obejmującego całkowitą śmiertelność, zawał serca lub przezskórną interwencję wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) (HR, 0,69) [471]. Wspólna opieka nad pacjentami z CHD i depresją ma niewielki korzystny wpływ na depresję, ale istotnie redukuje ilość poważnych zdarzeń sercowych w obserwacji krótkoterminowej [485].

Z punktu widzenia działań niepożądanych leczenia psychofarmakoterapeutycznego, wiele leków psychiatrycznych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu sercowego [486]. U pacjentów z HF leki przeciwdepresyjne wiążą się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności sercowej i całkowitej (HR, 1,27; szczegóły znajdują się w rozdz. 4.4. Suplementu) [472]. Zatem, pacjenci z ASCVD ze złożonymi zaburzeniami psychicznymi, a w szczególności ci wymagający stosowania leków psychiatrycznych, wymagają współpracy interdyscyplinarnej.

#### 4.5. Interwencje dotyczące palenia tytoniu

##### Zalecenia dotyczące strategii interwencji w aspekcie palenia tytoniu

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Należy zaprzestać palenia tytoniu, ponieważ jest silnie i niezależnie związane z ASCVD [487, 488]	I	A
U palaczy tytoniu należy rozważyć oferowanie wsparcia w obserwacji lekarskiej, nikotynowej terapii zastępczej, warenikliny oraz bupropionu w monoterapii lub w połączeniu [489–494]	IIa	A
Zaprzestanie palenia tytoniu jest zalecane niezależnie od wzrostu masy ciała, ponieważ wzrost masy ciała nie obniża korzyści z zaprzestania palenia tytoniu w zakresie ASCVD [495]	I	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą

##### 4.5.1. Zaprzestanie palenia tytoniu

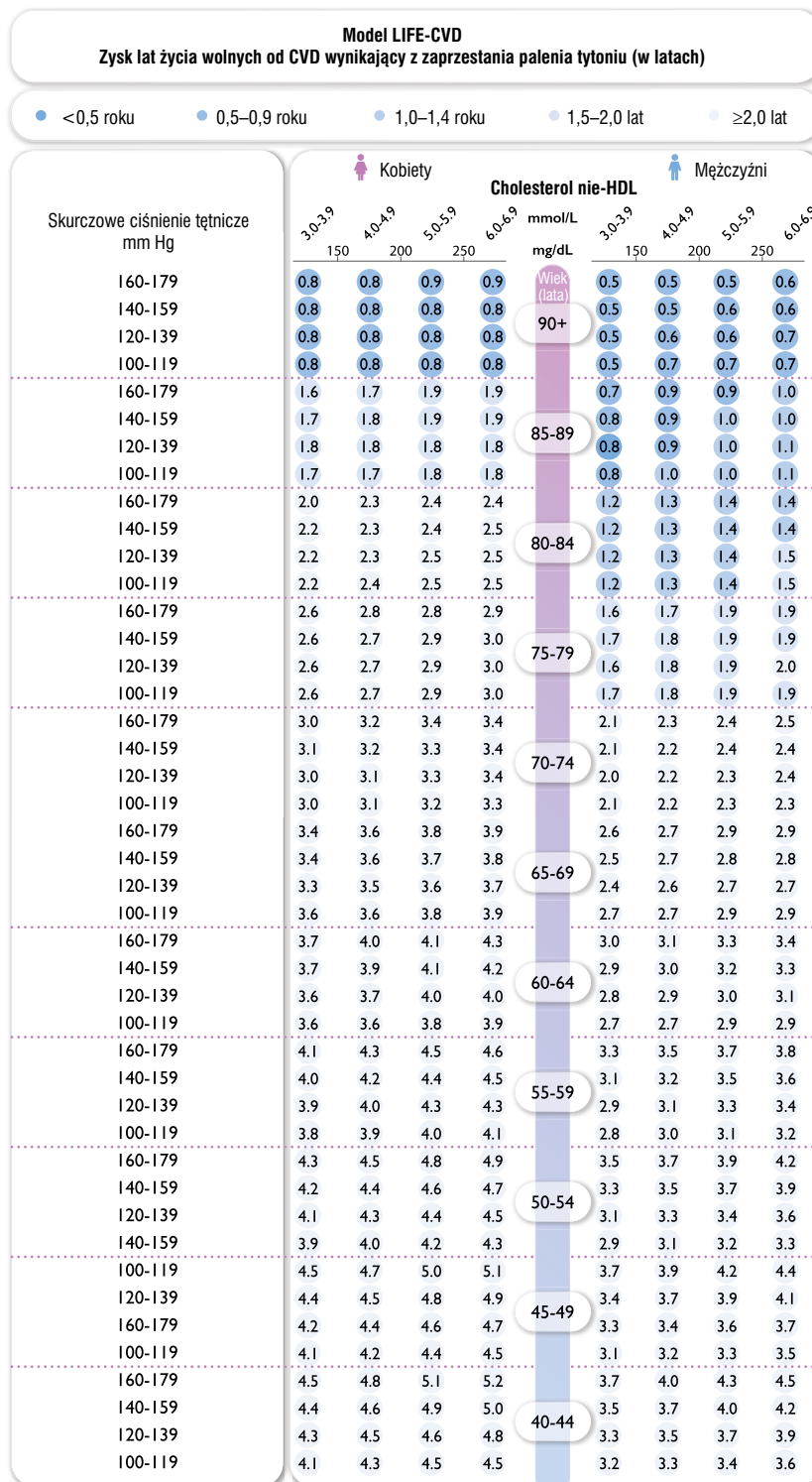
Zaprzestanie palenia tytoniu jest potencjalnie najbardziej skuteczną metodą prewencyjną z istotnym spadkiem (pownych) zawałów serca oraz śmiertelności [487, 488]. Zysk lat życia wolnych od CVD jest istotny niezależnie od wieku, a korzyści te byłyby nawet wyraźniejsze, gdyby uwzględnić inne powikłania palenia tytoniu. Od wieku 45 lat zysk 3–5 lat utrzymuje się u mężczyzn do 65. roku życia oraz u kobiet do 75. roku życia (ryc. 11). Nawet u nałogowych palaczy (≥20 papierosów/dzień) zakończenie palenia tytoniu obniża ryzyko CVD w ciągu 5 lat, chociaż pozostaje ono podwyższone poza obserwacją 5-letnią. Całkowite korzyści zdrowotne będą nawet większe z uwagi na zyski dotyczące zdrowia nie-CVD.

Do zaprzestania palenia tytoniu należy zachęcać wszystkich palaczy, a biernego palenia należy w miarę możliwości unikać. Bardzo krótka porada może okazać się przydatna w razie ograniczonego czasu trwania wizyty (tab. 9). Ważnym bodźcem do zaprzestania palenia tytoniu jest moment rozpoznania lub leczenia CVD. Do interwencji opartych na danych naukowych zalicza się zachęcanie danej osoby do zaprzestania palenia tytoniu, krótkie podsumowanie korzyści CV i innych wynikających z zaprzestania palenia tytoniu oraz ustalenie konkretnego planu z ustaleniem wizyty kontrolnej.

Palacze, którzy zaprzestają palenia tytoniu mogą oczekiwać średniego wzrostu masy ciała o 5 kg, jednak korzyści zdrowotne wynikające z zaprzestania palenia tytoniu przewyższają ryzyko wynikające ze wzrostu masy ciała [495]. Utrzymujące się lub nawracające palenie tytoniu jest powszechne wśród chorych z CHD, szczególnie z towarzyszącą ciężką depresją oraz narażeniami środowiskowymi [498]. Terapie w zakresie nastroju mogą poprawić wyniki leczenia u pacjentów z obecną lub stwierdzaną wcześniej depresją [499].

##### 4.5.2. Interwencje lekowe oparte na danych naukowych

Wsparcie farmakologiczne zaprzestawania palenia tytoniu należy rozważyć u wszystkich palaczy gotowych na ich podjęcie. Farmakoterapie oparte na danych naukowych obejmują nikotynową terapię zastępczą (NRT, *nicotine-replacement therapy*), bupropion, wareniklinę oraz cytyzynę (nie jest powszechnie dostępna) [489–491]. Wszystkie postaci NRT (gumy do żucia, przezskórne plastry nikotynowe, spreje donosowe, inhalatory, tabletki podjęzykowe) są skuteczne. Połączenie w porównaniu ze stosowaniem jednej postaci NRT oraz stosowanie gumy zawierającej dawkę 4 mg vs 2 mg może zwiększyć powodzenie terapii [492]. Terapia zastępcza nie wykazuje żadnych działań niepożądanych u pacjentów z ASCVD [493], lecz dane wskazujące na skuteczność w tej grupie są niejednoznaczne [494]. U pacjentów z ASCVD wareniklina (RR, 2,6), bupropion (RR, 1,4), terapia telefoniczna (RR, 1,5) oraz indywidualne doradztwo (RR, 1,6) zwiększają szanse powodzenia [494]. Lek przeciwdepresyjny, bupro-



**Rycina 11.** Zysk w perspektywie całego życia w zakresie choroby sercowo-naczyniowej związanej z miażdżycą wynikający z zaprzestania palenia tytoniu u pozornie zdrowych osób w oparciu o następujące czynniki ryzyka: wiek, płeć, skurczowe ciśnienie tętnicze oraz stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości. Model ten jest obecnie zwalidowany dla krajów niskiego i umiarkowanego ryzyka. Korzyść w perspektywie całego życia jest wyrażana jako „mediana spodziewanej długości życia wolnej od zawału serca lub udaru mózgu” zyskanej dzięki zaprzestaniu palenia tytoniu. Korzyść w perspektywie całego życia jest obliczana poprzez oszacowanie ryzyka CVD w perspektywie całego życia za pomocą modelu LIFE-CVD [76] pomnożonego przez HR porównujący do utrzymującego się palenia tytoniu (HR, 0,60) na podstawie metaanalizy badań dotyczących ryzyka CVD wynikającego z palenia tytoniu [496] oraz pomnożonego przez HR (0,73) dla konkurującej śmiertelności nie-CVD [497]. W celu oszacowania zindywidualizowanych estymacji korzyści w perspektywie całego życia można używać powyższej tabeli lub elektronicznej wersji LIFE-CVD dostępnej przez aplikację ESC CVD risk lub pod adresem <https://u-prevent.com/>. Skróty: CVD, choroba sercowo-naczyniowa; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; HR, hazard względny; LIFE-CVD, *LIFETIME-perspective CardioVascular Disease*; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

**Tabela 9.** „Bardzo krótka porada” na temat zaprzestania palenia tytoniu

„Bardzo krótka porada” na temat palenia tytoniu jest 30-sekundową interwencją kliniczną o udowodnionym działaniu, stworzoną w Zjednoczonym Królestwie, która identyfikuje palaczy, doradza im najlepszą metodę zaprzestania palenia tytoniu oraz wspiera w następnych próbach zaprzestania palenia tytoniu. Bardzo krótka porada składa się z trzech elementów:

- PYTAJ — określenie i odnotowanie statusu palenia tytoniu
- PORADŹ — doradź najlepsze metody zaprzestania palenia tytoniu
- POMÓŻ — zaoferuj pomoc

pion, wspomaga długoterminowe zaprzestanie palenia tytoniu ze skutecznością podobną do NRT [490].

Stosowanie warenikliny w dawce 1 mg dwa razy dziennie zwiększa częstość zaprzestania palenia tytoniu ponad dwukrotnie w porównaniu z placebo [494]. Ryzyko względne dla abstynencji vs NRT wynosi 1,25, a vs bupropion 1,4. Niższe lub zmienne dawki są także skuteczne i zmniejszają częstość działań niepożądanych. Stosowanie warenikliny dłużej niż standardowe 12 tygodni jest dobrze tolerowane. Wareniklina wdrożona w szpitalu po ACS jest skuteczna i bezpieczna [500].

Głównym działaniem niepożądanym warenikliny są nudności, które jednak zwykle ustępują. Związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem warenikliny a neuropsychiatrycznymi działaniami niepożądanymi jest mało prawdopodobny [501]. Wareniklina, bupropion oraz NRT nie zwiększają częstości poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas lub po leczeniu [502].

Cytyzyna jest skuteczna w zaprzestawaniu palenia tytoniu, jednak do chwili obecnej dostępność danych naukowych jest ograniczona [491].

#### 4.5.2.1. Papierosy elektroniczne

Papierosy elektroniczne (e-papierosy) symulują klasyczne papierosy poprzez podgrzewanie nikotyny i innych związków chemicznych do postaci pary. E-papierosy dostarczają nikotynę bez większości chemikaliów zawartych w tytoniu i są prawdopodobnie mniej szkodliwe niż tytoń.

Niedawno opublikowane dane sugerują, że e-papierosy są prawdopodobnie skuteczniejsze niż NRT w zakresie zaprzestania palenia tytoniu [503–505]. Długoterminowe działanie e-papierosów na zdrowie CV i płuc wymagają jednak dalszych badań [506]. Należy unikać jednoczesnego ich stosowania z papierosami. Co więcej, jako, że e-papierosy są uzależniające, ich stosowanie powinno podlegać podobnej kontroli marketingu jak standardowe papierosy, szczególnie postaci smakowe, które przemawiają do dzieci [507]. Pomimo niższej zawartości toksyn niż zwykłe papierosy, papierosy „podgrzewane, niepalone” zawierają tytoń i należy zniechęcać do ich stosowania.

## 4.6. Lipidy

W tym rozdziale omówiono zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia nieprawidłowych poziomów lipidów. Więcej szczegółów oraz porad odnośnie do złożonych przypadków/opieki trzeciego stopnia, w tym genetycznych

zaburzeń lipidowych, znajduje się w wytycznych ESC/EAS z 2019 roku dotyczących leczenia dyslipidemii [3].

Niedawno opublikowane dane potwierdziły, że kluczowym zdarzeniem inicjującym ateroszę jest odkładanie się LDL i innych lipoprotein bogatych w cholesterol w ścianach tętnic. Rola przyczynowa LDL-C oraz innych apo-B-lipoprotein w rozwoju ASCVD została stwierdzona poza jakąkolwiek wątpliwość w badaniach genetycznych, obserwacyjnych i interwencyjnych [20]. Metaanaliza badań klinicznych wykazała, że względna redukcja ryzyka CVD jest proporcjonalna do bezwzględnej redukcji LDL-C niezależnie od leku stosowanego w celu uzyskania tej zmiany, bez danych na istnienie dolnej granicy stężenia LDL-C oraz efektu krzywej J-kształtnej [21]. Bezwzględna korzyść z obniżania LDL-C zależy od bezwzględnego ryzyka ASCVD oraz bezwzględnej redukcji LDL-C, więc nawet niewielka bezwzględna redukcja LDL-C może przynieść znaczącą bezwzględną redukcję ryzyka u pacjenta w grupie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka [22]. Wyniki niedawnego badania RCT oparte na docelowym LDL-C u pacjentów po udarze niedokrwinnym mózgu lub przejściowym napadzie niedokrwinnym (TIA, *transient ischaemic attack*) wykazało, że docelowe stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl) osiągnięte dzięki stosowaniu statyn oraz w razie potrzeby ezetimibu wiązało się z niższym ryzykiem CVD w porównaniu z osobami z docelowym stężeniem w zakresie 2,3–2,8 mmol/l (90–110 mg/dl) [508]. Badania dotyczące bezpieczeństwa klinicznego (bardzo) niskich stężeń LDL-C nie przyniosły istotnych powodów do niepokoju, jednak wymagany jest monitoring w dłuższej obserwacji.

### 4.6.1. Pomiary lipidów i lipoprotein

#### 4.6.1.1. Pomiary na czczo oraz nie na czczo

Ocena parametrów lipidowych we krwi pobranej nie na czczo jest zalecana w ogólnych badaniach przesiewowych ryzyka, ponieważ ma tę samą wartość prognostyczną jak z próbek pobranych na czczo [509, 510]. U pacjentów z zespołem metabolicznym, DM lub hipertriglicerydemią wyliczane LDL-C z próbek pobranych nie na czczo powinno się interpretować z ostrożnością.

#### 4.6.1.2. Pomiar cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

Stężenie LDL-C można mierzyć bezpośrednio, jednak w większości badań oraz w wielu laboratoriach LDL-C oblicza się zgodnie z równaniem Friedewalda:

- W mmol/l: LDL-C = całkowity cholesterol – HDL-C – (0,45 × triglicerydy)
- W mg/dl: LDL-C = całkowity cholesterol – HDL-C – (0,2 × triglicerydy)

Obliczenie jest wiarygodne jedynie, gdy stężenie triglicerydów wynosi <4,5 mmol/l (~400 mg/dl), oraz nie jest precyzyjne, gdy LDL-C jest bardzo niskie (<1,3 mmol/l [50 mg/dl]). U pacjentów z bardzo niskim poziomem LDL-C i/lub hipertriglicerydemią (≤800 mg/dl) dostępne są al-

**Tabela 10.** Korespondujące stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości oraz poziomy apolipoproteiny B dla powszechnie stosowanych docelowych wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

LDL-C	Nie-HDL-C	Apolipoproteina B
2,6 mmol/l (100 mg/dl)	3,4 mmol/l (131 mg/dl)	100 mg/dl
1,8 mmol/l (70 mg/dl)	2,6 mmol/l (100 mg/dl)	80 mg/dl
1,4 mmol/l (55 mg/dl)	2,2 mmol/l (85 mg/dl)	65 mg/dl

Skróty: HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

ternatywne wzory [511, 512] lub można mierzyć poziom LDL-C bezpośrednio.

#### 4.6.1.3. Cholesterol frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości

Stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości jest obliczane poprzez odjęcie HDL-C od całkowitego stężenia cholesterolu. Nie-HDL-C, w przeciwieństwie do LDL-C, nie wymaga by stężenie triglicerydów było <4,5 mmol/l (400 mg/dl). Jego kolejną zaletą jest precyzja jego wyniku przy pobraniu krwi nie na czczo oraz możliwość uzyskania bardziej precyzyjnych wyników u pacjentów z DM. Istnieją dane naukowe wskazujące na rolę nie-HDL-C jako celu terapeutycznego, ponieważ pozwala on na uchwycenie informacji dotyczących wszystkich apo-B-lipoprotein [513]. Sugerujemy nie-HDL-C jako rozsądny alternatywny cel terapeutyczny dla wszystkich pacjentów, szczególnie tych z hipertriglicydemią lub DM. W tabeli 10 przedstawiono poziomy nie-HDL-C w odniesieniu do powszechnie stosowanych docelowych wartości LDL-C.

#### 4.6.1.4. Apolipoproteina B

Stężenie apolipoproteiny B określa bezpośrednio oszacowanie całkowitego stężenia aterogennych cząsteczek lipidów, szczególnie u pacjentów z podwyższonym stężeniem triglicerydów. Jednakże zazwyczaj informacja dostarczana przez apolipoproteinę B jest zbliżona do tej niesionej przez wyliczane stężenie LDL-C [514]. W tabeli 10 przedstawiono poziomy apolipoproteiny B w odniesieniu do powszechnie stosowanych docelowych wartości LDL-C.

### 4.6.2. Definiowanie docelowych stężeń lipidów

#### 4.6.2.1. Docelowe wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

**Zalecenia dotyczące docelowych wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości<sup>a</sup>**

Zalecenia	Klasa <sup>b</sup>	Poziom <sup>c</sup>
U pozornie zdrowych pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD, jak również u pacjentów z rozpoznaną ASCVD i/lub DM zaleca się podejście oparte na krokowej intensyfikacji z uwzględnieniem ryzyka CVD, korzyści z leczenia, czynników modyfikujących ryzyko, chorób towarzyszących oraz preferencji pacjenta	I	C

<sup>a</sup>Zalecenia z rozdziału 3.2; <sup>b</sup>klasa zaleceń; <sup>c</sup>poziom wiarygodności danych  
Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; DM, cukrzyca

Docelowe wartości LDL-C podsumowano w zaleceniach poniżej. Jako że nie wszystkie leki są tolerowane lub dostępne/osiągalne finansowo, leczenie powinno być skoncentrowane na osiąganiu wartości LDL-C jak najbardziej zbliżonych do wartości docelowych. Powinno również uwzględnić proces wspólnego podejmowania decyzji pomiędzy lekarzami i pacjentami.

Jak wyjaśniono wcześniej w tych wytycznych (rozdz. 3.2.3.1), proponuje się krokowe podejście do celów leczenia, również dla LDL-C (ryc. 6–8). To podejście może wydawać się nowe, lecz w rzeczywistości przypomina praktykę kliniczną, w której intensyfikacja leczenia jest rozważana na podstawie oczekiwanych korzyści, działań niepożądanych oraz, co ważne, preferencji pacjenta. Ostateczne cele dotyczące lipidów są takie same jak w wytycznych leczenia dyslipidemii ESC/EAS z 2019 roku [3]. Dane pochodzące z badań oceniających leczenie hipoglikemizujące wskazują na to, że krokowe leczenie nie zaburza osiągania celów leczenia i wiąże się z mniejszą ilością działań niepożądanych i lepszą satysfakcją pacjenta [66, 67]. W specyficznych przypadkach (przy bardzo wysokim ryzyku) lekarz może optować za połączeniem obu kroków i przejść bezpośrednio do niskich wartości docelowych LDL-C typowych dla kroku 2. U pozornie zdrowych osób, korzyść w perspektywie całego życia z obniżania LDL-C może odgrywać rolę we wspólnym podejmowaniu decyzji, z uwzględnieniem czynników modyfikujących ryzyko, chorób towarzyszących, preferencji pacjenta oraz kruchości. Rycina 12 może ułatwiać podejmowanie decyzji, ponieważ obrazuje oszacowaną korzyść w perspektywie całego życia pod postacią lat wolnych od CVD w kontekście całościowego profilu ryzyka CVD, a przedstawione na niej estymacje są skalibrowane dla krajów od niskiego do umiarkowanego ryzyka.

Po kroku 1 należy u wszystkich pacjentów rozważyć intensyfikację leczenia do kroku 2. Biorąc pod uwagę, że im niższe wartości tym lepiej, zachęca się do liberalnej intensyfikacji leczenia, szczególnie gdy stosowane są submaksymalne dawki (tanich) generycznych statyn oraz nie obserwuje się działań niepożądanych.

Docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (55 mg/dl) w kroku 2 u pacjentów z rozpoznaną ASCVD lub bez ASCVD, ale przy bardzo wysokim ryzyku jest niższe niż najniższa docelowa wartość docelowa LDL-C, wynosząca 1,8 mmol/l (70 mg/dl), wymieniana w wytycznych prewencji ESC z 2016 roku [3]. Tak niska wartość docelowa została ustalona na podstawie danych z niedawnych badań z randomizacją mendlowską, metaanaliz z the *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* [21], RCTs, takich jak badanie *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International* (Trial IMPROVE-IT) [515] oraz niedawno opublikowanych wyników badań klinicznych z inhibitorem konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin 9*) [516–518]. Klasa i stopień wiarygodności danych uzasadniających docelowe stężenie

LDL-C na poziomie  $<1,4$  mmol/l (55 mg/dl) u pacjentów z ASCVD są identyczne, jak opublikowane w niedawnych wytycznych ESC/EAS postępowania w dyslipidemiach [3]. Klasa zalecenia jest jednak niższa w przypadku prewencji pierwotnej u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka (klasa I w wytycznych postępowania w dyslipidemii, klasa IIa w obecnych wytycznych), ponieważ Grupa Robocza była mniej jednogłośna w odniesieniu do tak niskiej docelowej wartości LDL-C w kontekście prewencji pierwotnej.

U pacjentów z ASCVD, którzy doświadczają drugiego epizodu naczyniowego w ciągu 2 lat (niekoniecznie tego samego typu co pierwszy epizod) podczas przyjmowania maksymalnej tolerowalnej terapii opartej na statynach, można rozważyć nawet niższą docelową wartość LDL-C wynoszącą  $<1,0$  mmol/l (40 mg/dl). Co ważne, nie istnieją różnice w redukcji RR pomiędzy mężczyznami i kobietami, jak również pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami (przynajmniej do wieku 75 lat) lub pomiędzy pacjentami z i bez DM [3].

#### 4.6.2.2. *Lipoproteiny bogate w triglicerydy oraz ich remnanty*

Nie istnieją docelowe wartości dla triglicerydów, lecz uważa się, że stężenie  $<1,7$  mmol/l (150 mg/dl) sugeruje niższe ryzyko, podczas gdy wyższe stężenia wskazują na konieczność poszukiwania innych czynników ryzyka.

#### 4.6.2.3. *Cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości*

Na chwilę obecną nie określono w badaniach klinicznych specyficznych docelowych wartości stężeń HDL-C, chociaż niskie wartości HDL-C są związane z (rezidualnym) ryzykiem u pacjentów z ASCVD. Aktywność fizyczna i inne czynniki związane ze stylem życia, w większym stopniu niż leczenie farmakologiczne, pozostają istotnymi sposobami na zwiększenie stężenia HDL-C.

### 4.6.3. Strategie kontroli dyslipidemii

Należy wykluczyć obecność dyslipidemii wtórnej do innych schorzeń przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ leczenie choroby wyjściowej może złagodzić hiperlipidemię bez konieczności stosowania leczenia hipolipemizującego. Jest to szczególnie prawdziwe w odniesieniu do niedoczynności tarczycy. Dyslipidemie wtórne mogą być także powodowane przez nadużywanie alkoholu, DM, zespół Cushinga, choroby wątroby i nerek, jak również przez leki (np. glikokortykosteroidy). Ponadto optymalizacja stylu życia ma kluczowe znaczenie u wszystkich pacjentów ze stężeniami lipidów wyższymi niż optymalne.

#### 4.6.3.1. *Strategie kontroli cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości*

4.6.3.1.1. Dieta i modyfikacja stylu życia. Czynniki dietetyczne wpływają na rozwój ASCVD, albo pośrednio, albo przez ich wpływ na tradycyjne czynniki ryzyka, takie jak stężenie lipidów, BP lub glikemia. Spójne dane z badań epidemiologicznych wskazują, że wyższe spożycie owoców, warzyw bezskrobiowych, orzechów, roślin strączkowych,

ryb, olejów roślinnych, jogurtów oraz produktów pełnoziarnistych wraz z mniejszym spożyciem czerwonego i przetworzonego mięsa, pokarmów bogatych w rafinowany cukier i sól jest związane z niższą częstością występowania zdarzeń CV [519]. Ponadto zastąpienie tłuszczów zwierzęcych, w tym tłuszczów mlecznych, roślinnymi źródłami tłuszczów i PUFAs może zmniejszać ryzyko ASCVD [407]. Więcej szczegółów dotyczących zaleceń odnośnie do stylu życia znajduje się we wcześniejszych fragmentach tego rozdziału.

4.6.3.1.2. Leki stosowane w leczeniu dyslipidemii. Obecnie dostępne leki hipolipemizujące obejmują inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (statyny), fibraty, sekwestranty kwasów żółciowych, selektywne inhibitory absorpcji cholesterolu (np. ezetimib) oraz od niedawna inhibitory PCSK9. Kwas bempediowy, doustny inhibitor syntezy cholesterolu, został niedawno zatwierdzony w kilku krajach. Przeznaczony jest głównie do stosowania w połączeniu z ezetimibem u pacjentów z nietolerancją statyn. Badania z punktami końcowymi obejmującymi ASCVD nie są przewidziane przed końcem 2022 roku. Ponadto inclisiran, nowy mały interferujący kwas rybonukleinowy, obniżał LDL-C o 50%–55% przy podawaniu podskórnym dwa razy rocznie. Wyniki te uzyskano przy jednoczesnym stosowaniu statyn lub bez innych leków hipolipemizujących, jednocześnie nie obserwując niemal żadnych działań niepożądanych. Inclisiran został zatwierdzony w kilku krajach europejskich. Wyniki badań z punktami końcowymi obejmującymi ASCVD są przewidziane na rok 2023.

Spodziewana redukcja LDL-C w odpowiedzi na leczenie została podsumowana na rycinie 13 i może wykazywać zróżnicowanie indywidualne. Zatem zaleca się monitorowanie wpływu na poziom LDL-C z oceną poziomu LDL-C po 4–6 tygodniach po rozpoczęciu lub zmianie jakiegokolwiek strategii leczenia.

4.6.3.1.3. Statyny. Statyny obniżają stężenie LDL-C, tym samym redukując zachorowalność i śmiertelność związane z ASCVD, jak również konieczność przeprowadzania interwencji w obrębie tętnic wieńcowych. Statyny obniżają także stężenie triglicerydów oraz mogą redukować ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki. Zatem statyny pozostają lekiem z wyboru u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ASCVD [3].

4.6.3.1.3.1. Działania niepożądane, interakcje oraz stosowanie się do terapii statynami. Najczęstszym działaniem niepożądanym leczenia statynami jest miopatia, jednak występuje rzadko. Wniki metaanalizy wykluczyły jakikolwiek wpływ na zwiększenie śmiertelności nie-CV [522]. Po rozpoczęciu leczenia mogą być obserwowane zwiększona glikemia oraz poziom HbA1c (tzn. zwiększone ryzyko DM typu 2) i zjawisko to jest dawkozależne, po części związane z niewielkim wzrostem masy ciała, lecz korzyści z leczenia statynami przewyższają ryzyko u większości pacjentów [527]. Stosowanie się do zmian stylu życia podczas stosowania statyn powinno zmniejszać



Intensywność leczenia hipolipemizującego	
Leczenie	Średnia redukcja LDL-C
Statyna w pośredniej dawce	≈ 30%
Statyna w wysokiej dawce	≈ 50%
Statyna w wysokiej dawce plus ezetimib	≈ 65%
Inhibitor PCSK9	≈ 60%
Inhibitor PCSK9 plus statyna w wysokiej dawce	≈ 75%
Inhibitor PCSK9 plus statyna w wysokiej dawce plus ezetimib	≈ 85%

**Rycina 13.** Spodziewana redukcja stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości dla różnych terapii

Adaptacja na podstawie [3]

Skróty: LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; PCSK9, konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9

ryzyko DM. Podczas terapii statynami może dochodzić do zwiększenia poziomów enzymów wątrobowych, jednak jest to zwykle zjawisko odwracalne. Rutynowe monitorowanie enzymów wątrobowych nie jest wskazane.

Chociaż 5%–10% przyjmujących statyny narzeka na bóle mięśniowe, zwykle nie jest to związane ze stosowaniem statyn [3]. Ryzyko miopatii (ciężkich objawów mięśniowych) może zostać zminimalizowane poprzez identyfikację szczególnie narażonych pacjentów i/lub

poprzez unikanie interakcji statyn z konkretnymi lekami. Rabdomioliza jest ekstremalnie rzadka. Jako że statyny są przepisywane długoterminowo, możliwe interakcje z innymi lekami wymagają szczególnej i ciągłej uwagi, ponieważ wielu pacjentów będzie stosowała farmakoterapię w związku ze schorzeniami towarzyszącymi. W praktyce postępowanie z pacjentem z bólem mięśni, lecz bez istotnego wzrostu kinazy kreatynowej bazuje na metodzie prób i błędów i zwykle obejmuje zmianę leku na inną statynę

**Zalecenia dotyczące farmakologicznego obniżania poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości u pacjentów w wieku <70 lat (zalecenia dotyczące osób w wieku ≥70 lat znajdują się w odpowiedniej tabeli z zaleceniami)**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się, by przepisywać statynę w wysokiej, maksymalnej tolerowanej dawce w celu osiągnięcia docelowych wartości LDL-C określonych dla specyficznych grup ryzyka [21, 520, 521]	I	A
Ostateczne stężenie docelowe LDL-C na poziomie <1,4 mmol/l (55 mg/dl) oraz redukcja LDL-C o ≥50% w porównaniu z wartością wyjściową należy rozważyć u pozornie zdrowych osób w wieku <70 lat w grupie bardzo wysokiego ryzyka [21, 22, 522]	IIa	C
Ostateczne stężenie docelowe LDL-C na poziomie <1,8 mmol/l (70 mg/dl) oraz redukcja LDL-C o ≥50% w porównaniu z wartością wyjściową należy rozważyć u pozornie zdrowych osób w wieku <70 lat w grupie wysokiego ryzyka [21, 22, 522]	IIa	C
U pacjentów z rozpoznaną ASCVD zaleca się leczenie hipolipemizujące z ostatecznym <sup>c</sup> stężeniem docelowym LDL-C na poziomie <1,4 mmol/l (55 mg/dl) oraz redukcją LDL-C o ≥50% w porównaniu z wartością wyjściową [21, 508, 515–517, 522]	I	A
Jeżeli nie udaje się osiągnąć celów terapeutycznych podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny, zaleca się zastosowanie połączenia z ezetimibem [515]	I	B
W ramach prewencji pierwotnej u pacjenta bardzo wysokiego ryzyka, lecz bez FH, jeżeli docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetimibu, można rozważyć kombinację obejmującą inhibitor PCSK9	IIb	C
W ramach prewencji wtórnej u pacjenta, u którego docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetimibu, zaleca się kombinację obejmującą inhibitor PCSK9 [516, 517]	I	A
U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka (z ASCVD lub innym poważnym czynnikiem ryzyka) z FH, u których docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetimibu, zaleca się terapię skojarzoną obejmującą inhibitor PCSK9	I	C
Jeżeli schemat leczenia oparty na statynie nie jest tolerowany w jakiegokolwiek dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć ezetimib [515, 523–525]	IIa	B
Jeżeli schemat leczenia oparty na statynie nie jest tolerowany w jakiegokolwiek dawce (nawet po ponownej próbie), można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetimibu [523, 524, 526]	IIb	C
Jeżeli nie udaje się osiągnąć celu terapeutycznego, można rozważyć połączenie statyny z sekwestrantem kwasów żółciowych	IIb	C
Terapia statyną jest niezalecana u kobiet w okresie przedmenopauzalnym, które planują ciążę lub nie stosują adekwatnej antykoncepcji	III	C

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>zaleca się krokowe podejście do docelowych wartości LDL-C; zob. rozdz. 3.2.3.1 oraz ryc. 6 i 7

Zaadaptowano na podstawie [3]

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; FH, rodzinna hipercholesterolemia; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; PCSK9, konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9

lub stosowanie bardzo niskich dawek kilka dni w tygodniu ze stopniowym zwiększaniem częstości i dawki jednostkowej. Algorytm postępowania może okazać się pomocny w leczeniu takich chorych [3].

**4.6.3.1.4. Inhibitory absorpcji cholesterolu (ezetimib).** Połączenie statyny z ezetimibem niesie ze sobą korzyść spójną z wynikami metaanalizy wykazującymi, że redukcja stężenia LDL-C jest korzystna niezależnie od zastosowanego podejścia [3, 21]. Korzystny wpływ ezetimibu jest także widoczny w badaniach genetycznych [528]. Wspólnie dane te uzasadniają stanowisko, że ezetimib powinien być uważany za terapię drugiej linii lub jako dodatek do statyn, gdy cel terapeutyczny nie zostaje osiągnięty albo gdy zastosowanie statyny nie jest możliwe

**4.6.3.1.5. Inhibitory konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9.** Inhibitory PCSK9 (przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9) obniżają LDL-C nawet o 60% jako monoterapia albo jako dodatek do maksymalnej tolerowanej dawki statyn i/lub innych terapii obniżających stężenie lipidów, takich jak ezetimib. Ich skuteczność wydaje się być w dużej mierze niezależna od terapii podstawowej. W połączeniu z wysokimi dawkami statyn lub ich maksymalnymi tolerowanymi dawkami alirocumab i evelocumab obniżają LDL-C o 46%–73% bardziej niż placebo oraz 30% bardziej niż ezetimib [516, 517]. Wśród chorych niemogących stosować statyn inhibicja PCSK9 obniżała poziom LDL-C podczas jednoczesnego stosowania z ezetimibem [529]. Zarówno alirocumab, jak i evolocumab skutecznie obniżały poziom LDL-C u pacjentów wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka CVD, w tym pacjentów z DM, z dużą redukcją częstości przyszłych epizodów ASCVD [516, 517]. Inhibitory PCSK9 obniżają także poziom triglicerydów, podwyższają poziom HDL-C oraz apolipoproteiny A-I oraz obniżają lipoproteinę (a), chociaż względny udział wspomnianych modyfikacji poziomów lipidów pozostaje niewiadomy. Terapia inhibitorami PCSK9 jest kosztowna, a jej efektywność kosztowa, bezpieczeństwo długoterminowe oraz skuteczność w ramach prewencji pierwotnej pozostają nieznane. Rekomenduje się rozważenie efektywności kosztowej w kontekście warunków regionalnych przed wdrożeniem zaleceń dotyczących ich stosowania. Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów PCSK9 są opisane w zaleceniach dotyczących farmakologicznego obniżania LDL-C. Inclisiran jest długodziałającym inhibitorem wątrobowej syntezy PCSK9, który także znacznie obniża stężenie LDL-C [530]. Jego wpływ na wyniki leczenia wymaga ustalenia.

#### 4.6.3.2. Strategie kontroli poziomu triglicerydów

Chociaż ryzyko CVD rośnie, gdy stężenie triglicerydów na czczo wynosi  $>1,7$  mmol/l (150 mg/dl) [531], to stosowanie leków w celu obniżenia ich poziomu można rozważyć jedynie u pacjentów wysokiego ryzyka, gdy stężenie triglicerydów wynosi  $>2,3$  mmol/l (200 mg/dl) i nie jest możliwe jego obniżenie z wykorzystaniem interwencji

w zakresie stylu życia. Dostępne interwencje farmakologiczne obejmują statyny, fibraty, inhibitory PCSK9 oraz n-3 PUFAs (w szczególności icosapent etylowy w dawce 2–4 g/dobę; zob. **rozdz. 4.3.2.4.4**).

Zalecenia dotyczące leczenia hipertriglicerydemii przedstawiono poniżej.

**4.6.3.2.1. Fibraty.** Fibraty są stosowane przede wszystkim w celu obniżenia stężenia triglicerydów oraz czasem w celu zwiększenia stężenia HDL-C. Dane naukowe uzasadniające stosowanie tych leków w celu redukcji częstości zdarzeń CVD są ograniczone, a biorąc pod uwagę silne dane wskazujące na wyższość statyn, rutynowe stosowanie fibratów w prewencji CVD nie jest zalecane [3]. W celu zapobiegania zapaleniu trzustki, gdy stężenie triglicerydów jest  $>10$  mmol/l (900 mg/dl), konieczne jest obniżenie ich poziomu nie tylko za pomocą farmakoterapii, ale również poprzez ograniczenie alkoholu, leczenie DM, wstrzymanie terapii estrogenowej itd. U pacjentów z ciężką pierwotną hipertriglicerydemią trzeba rozważyć skierowanie do specjalisty.

Oparte na danych naukowych podejście do stosowania nutraceutyków obniżających poziom lipidów mogłoby poprawić jakość leczenia, w tym stosowanie się do zaleceń oraz osiąganie docelowych wartości LDL-C w praktyce klinicznej. Jednakże należy jasno podkreślić, że do tej pory nie są dostępne badania dowodzące tego, że nutraceutyki mogą zapobiegać chorobowości lub śmiertelności CVD [532].

#### 4.6.4. Ważne podgrupy pacjentów

##### Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z hipertriglicerydemią

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Statyny są zalecanym lekiem pierwszego wyboru w redukcji ryzyka CVD u osób wysokiego ryzyka z hipertriglicerydemią (triglicerydy $>2,3$ mmol/l [200 mg/dl]) [533]	I	A
U pacjentów przyjmujących statyny, którzy osiągnęli docelowe stężenie LDL-C, przy triglicerydach $>2,3$ mmol/l (200 mg/dl) można rozważyć stosowanie fenofibratu lub bezafibratu [534–536]	IIb	B
U pacjentów wysokiego (lub wyższego) ryzyka z poziomem triglicerydów $>1,5$ mmol/l (135 mg/dl) pomimo leczenia statynami oraz podjęcia działań w zakresie stylu życia można rozważyć stosowanie n-3 PUFAs (icosapent etylowy 2 x 2 g/dobę) w połączeniu ze statyną [84]	IIb	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

Zaadaptowano na podstawie [3]

Skróty: CVD, choroba sercowo-naczyniowa; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; PUFA, wielonienasycone kwasy tłuszczowe

#### 4.6.4.1. Kobiety

Proporcjonalny spadek częstości poważnych zdarzeń naczyniowych, poważnych zdarzeń wieńcowych, rewaskularyzacji wieńcowej oraz udaru mózgu na mmol/l redukcji LDL-C jest zbliżony u kobiet i mężczyzn. Ponadto względne efekty stosowania leków niebędących statynami, które obniżają LDL-C (ezetimib i inhibitory PCSK9 stosowane jako dodatek do statyn w wysokich dawkach), są także podobne u kobiet i mężczyzn [3].

#### 4.6.4.2. Starsi pacjenci (≥70 r.ż.)

W porównaniu z wytycznymi ESC/EAS postępowania w dyslipidemii z 2019 roku [3] proponuje się pojedynczy punkt odcięcia identyfikujący osoby starsze jako osoby w wieku ≥70 lat w przeciwieństwie do 75 z powodu spójności z innymi częściami tych wytycznych. W efekcie klasa i poziom wiarygodności danych zostały zmodyfikowane w niektórych grupach wiekowych, szczególnie w kategorii chorych między 70. a 75. rokiem życia. Chociaż obecnie stosowany jest pojedynczy punkt odcięcia, ważne jest, by podkreślać, że wszystkie punkty odcięcia dla wieku są względnie arbitralne, a wiek biologiczny wpływa na ten punkt odcięcia w praktyce klinicznej. Przykładowo, bardzo sprawny 75-latek może kwalifikować się do leczenia normalnie zarezerwowanego dla pacjentów w wieku <70 lat, podczas gdy bardzo kruchy 65-latek powinien czasem zostać uznany za „starszego”. Ogólne zalecenia odnośnie leczenia obniżającego stężenie lipidów podsumowano poniżej.

Niedawno opublikowane dane naukowe wzmocniły rolę LDL-C jako czynnika ryzyka ASCVD u starszych pacjentów [537]. Dane pochodzące z badań naukowych wskazują, że statyny i inne leki obniżające stężenie lipidów powodują znaczną redukcję zdarzeń naczyniowych niezależnie od wieku [538, 539]. Jednakże istnieją mniej bezpośrednie dane na korzyść ze stosowania statyn u pacjentów bez danych wskazujących na ASCVD. Poniżej 70. roku życia statyny są zalecane w prewencji pierwotnej w zależności od poziomu ryzyka. Powyżej tego wieku rozpoczęcie leczenia statynami w ramach prewencji pierwotnej można rozważyć u pacjentów (bardzo) wysokiego ryzyka, jednak ESC wyraźnie zaleca, by brać także pod uwagę inne argumenty, takie jak modyfikatory ryzyka, kruchość, szacowaną korzyść w perspektywie całego życia, choroby towarzyszące oraz preferencje pacjenta (zob. rozdz. 3.2.3.3 oraz ryc. 12). W przypadku zaburzenia czynności nerek lub ryzyka interakcji lekowych wskazane jest ostrożne zwiększanie dawki statyny. W kwestii docelowych wartości LDL-C aktualnie brakuje danych naukowych uzasadniających cele terapeutyczne w prewencji pierwotnej u osób starszych. Chociaż konwencjonalny cel terapeutyczny dla LDL-C na poziomie <2,6 mmol/l (100 mg/dl) może wydawać się rozsądny, to trwa oczekiwanie na wyniki prowadzonego obecnie badania dotyczącego prewencji pierwotnej (badanie *STatin Therapy for Reducing Events in the Elderly* (STAREE); [clinicaltrials.gov: NCT02099123](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02099123)). Kruchość, polipragmazja oraz objawy mięśniowe stanowią czynniki wymagające uwzględnienia u starszych pacjentów.

#### Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób starszych (≥70 r.ż.)

Zalecenia	Klasa*	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się leczenie statynami u starszych osób z ASCVD w taki sam sposób jak u osób młodszych [538, 539]	I	A

Można rozważyć wdrożenie leczenia statynami w ramach prewencji pierwotnej u osób starszych w wieku ≥70 lat, jeżeli należą do grupy co najmniej wysokiego ryzyka [538, 539]

Zaleca się, by rozpoczynać leczenie statynami od niskiej dawki, jeżeli stwierdza się istotne zaburzenia czynności nerek i/lub potencjalne interakcje lekowe

\*Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych  
Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą

IIb	B
I	C

#### 4.6.4.3. Cukrzyca

Obniżanie poziomu LDL-C u pacjentów z DM jest spójnie związane z niższym ryzykiem CVD. Podobnie jak w przypadku prewencji u pozornie zdrowych osób ESC proponuje krokowe podejście do kontroli stężenia lipidów w zależności od ryzyka, oszacowanej korzyści w perspektywie całego życia, chorób towarzyszących oraz preferencji pacjenta (ryc. 8). Inhibitory PCSK9 mogą także być stosowane u chorych z DM nieosiągających docelowych wartości LDL-C z wykorzystaniem statyn i/lub ezetimibu.

#### Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii w cukrzycy

Zalecenia	Klasa*	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z DM typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem (np. z rozpoznaną ASCVD i/lub ciężkim TOD <sup>c</sup> ) zaleca się intensywną terapię hipolipemizującą, ostatecznie <sup>d</sup> nakierowaną na redukcję LDL-C o ≥50% oraz docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (55 mg/dl) [21, 22, 522, 540, 541]	I	A
U pacjentów z DM typu 2 w wieku >40 lat z wysokim ryzykiem zaleca się leczenie hipolipemizujące z ostatecznym celem redukcji LDL-C o ≥50% oraz docelowe stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl) [540, 541]	I	A
Leczenie statyną można rozważyć u osób w wieku ≤40 lat z DM typu 1 lub typu 2 z danymi wskazującymi na TOD i/lub poziomem LDL-C >2,6 mmol/l (100 mg/dl), pod warunkiem, że nie jest planowana ciąża	IIb	C
Jeżeli docelowe stężenie LDL-C nie zostanie osiągnięte, należy rozważyć połączenie statyny z ezetimibem	IIa	B

\*Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>ciężkie TOD w tym kontekście obejmuje eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; eGFR 46–79 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> plus mikroalbuminurię; białkomocz; obecność choroby mikronaczyniowej w co najmniej trzech lokalizacjach (np. albuminuria plus retinopatia plus neuropatia). Szczegóły w tabeli 4; <sup>d</sup>zalecane jest krokowe podejście do docelowych wartości LDL-C; zob. rozdz. 3.2.3.1 oraz ryc. 8

Zaadaptowano na podstawie [3]

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; DM, cukrzyca; eGFR, oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; TOD, uszkodzenie narządu końcowego

#### 4.6.4.4. Przewlekła choroba nerek

Pacjenci z CKD należą do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka ASCVD i charakteryzują się typową dyslipidemią (wysokie triglicerydy, prawidłowy LDL-C oraz niski HDL-C). Leczenie statynami lub połączenie statyn i ezetimibu (pozwalające na większą redukcję LDL-C bez zwiększania dawki statyny) ma korzystny wpływ na punkty końcowe związane z ASCVD w CKD [543]. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek zalecamy, by nie wdrażać leczenia hipolipemizującego (zob. zalecenia poniżej). Jeżeli pacjent z CKD stosujący leczenie hipolipemizujące wchodzi w fazę schyłkowej choroby nerek, leczenie to może zostać utrzymane.

### Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą chorobą nerek (stopnie 3–5 wg *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Stosowanie statyn lub połączenia statyny i ezetimibu jest zalecane u pacjentów z niewymagającą dializ CKD w stopniu 3–5 [525, 544, 545]	I	A
U pacjentów już stosujących statyn, ezetimib lub połączenie statyny i ezetimibu w momencie wdrażania dializ należy rozważyć kontynuację stosowania tych leków, szczególnie u chorych z ASCVD	IIa	C
U pacjentów z CKD bez ASCVD wymagających dializ nie zaleca się wdrażania leczenia statynami	III	A

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

Zaadaptowano na podstawie [3]

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; DM, cukrzyca; eGFR, oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; TOD, uszkodzenie narządu końcowego

#### 4.6.4.5. Rodzinna hipercholesterolemia

Pacjenci z dyslipidemią genetyczną, takimi jak heterozygotyczna FH, mogą zostać zidentyfikowani na podstawie ekstremalnych nieprawidłowości lipidowych i/lub wywiadu rodzinnego (tab. 11). Stężenie LDL-C >4,9 mmol/l (190 mg/dl) u nieleczonych pacjentów wymaga ostrożnej oceny w kierunku rodzinnej FH. Jednakże w obecności przedwczesnej ASCVD lub wywiadu rodzinnego należy rozważyć rodzinną FH nawet przy niższych poziomach LDL-C. Poza testami genetycznymi (nie zawsze osiągalne)

**Tabela 11.** Kryteria diagnostyczne rodzinnej hipercholesterolemii opracowane przez *Dutch Lipid Clinic Network*

Kryteria (wybierz tylko jedną z opcji w grupie, najwyższą odpowiadającą pacjentowi; diagnoza uwzględnia całkowitą liczbę punktów)	Punkty
<b>Wywiad rodzinny</b>	
Krewny pierwszego stopnia z przedwczesną (mężczyźni <55. r.ż.; kobiety <60. r.ż.) chorobą naczyń lub chorobą naczyń wieńcowych lub pierwszego stopnia krewny ze stężeniem LDL-C powyżej 95. percentyla	1
Pierwszego stopnia krewny z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówki lub dzieci w wieku <18 lat ze stężeniem LDL-C powyżej 95. percentyla	2
<b>Wywiad kliniczny</b>	
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni <55 r.ż.; kobiety <60 r.ż.) CAD	2
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni <55 r.ż.; kobiety <60 r.ż.) chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych	1
<b>Badanie przedmiotowe</b>	
Żółtaki ścięgien	6
Rąbek rogówki przed 45. r.ż.	4
<b>Stężenie LDL-C (bez leczenia)</b>	
LDL-C ≥8,5 mmol/l (326 mg/dl)	8
LDL-C 6,5–8,4 mmol/l (251–325 mg/dl)	5
LDL-C 5,0–6,4 mmol/l (191–250 mg/dl)	3
LDL-C 4,0–4,9 mmol/l (155–190 mg/dl)	1
<b>Analiza DNA</b>	
Mutacja czynnościowa w genach LDLR, apolipoproteiny B lub PCSK9	8
<b>„Pewne” rozpoznanie FH wymaga &gt;8 punktów</b>	
<b>„Prawdopodobne” rozpoznanie FH wymaga 6–8 punktów</b>	
<b>„Możliwe” rozpoznanie FH wymaga 3–5 punktów</b>	

Skróty: CAD, choroba niedokrwienna serca; DNA, kwas deoksyrybonukleinowy; FH, rodzinna hipercholesterolemia; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; LDLR, receptor lipoprotein o niskiej gęstości; PCSK9, konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9

zaleca się stosowanie kryteriów *Dutch Clinical Lipid Network* (tab. 11) w celu identyfikacji możliwej FH. Homozygotyczna FH jest rzadka i powinna każdorazowo zostać oddana pod opiekę ekspertów w dziedzinie zaburzeń lipidowych.

Wytyczne leczenia osób z FH można znaleźć w wytycznych ESC/EAS postępowania w dyslipidemiach z 2019 roku [3].

### 4.7. Ciśnienie tętnicze

#### Podsumowanie wytycznych dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Klasyfikacja BP</b>		
Zaleca się, by klasyfikować BP jako optymalne, prawidłowe, wysokie prawidłowe lub nadciśnienie tętnicze stopnia 1–3., zgodnie z BP zmierzonym w gabinecie lekarskim	I	C
<b>Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego</b>		
Zaleca się, by rozpoznanie nadciśnienia tętniczego stwierdzać na podstawie: Powtarzanych pomiarów gabinetowych podczas więcej niż jednej wizyty, poza sytuacjami, w których nadciśnienie tętnicze jest ciężkie (np. 3. stopnia oraz szczególnie u chorych wysokiego ryzyka) Lub Pozagabinetowych pomiarów BP z ABPM i/lub HBPM, gdy to możliwe	I	C
<b>Ocena HMOD</b>		
W celu oceny obecności HMOD zaleca się pomiar kreatyniny w surowicy, eGFR, poziomu elektrolitów oraz ACR u wszystkich pacjentów. 12-odprowadzeniowe EKG jest zalecane u wszystkich pacjentów, a badanie echokardiograficzne jest zalecane u pacjentów z nieprawidłowościami w EKG lub objawami dysfunkcji LV. Badanie dna oka lub obrazowanie siatkówki jest zalecane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. lub 3. stopnia oraz u wszystkich pacjentów z DM [548–551]	I	B
<b>Punkty odcięcia dla wdrożenia farmakoterapii nadciśnienia tętniczego</b>		
W przypadku nadciśnienia tętniczego 1. stopnia zaleca się rozpoczęcie leczenia na podstawie całkowitego ryzyka CVD, szacowanej korzyści w perspektywie całego życia oraz obecności HMOD [552, 553]	I	C
W przypadku nadciśnienia tętniczego 2. stopnia lub wyższego zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii [4, 552]	I	A
<b>Docelowe wartości BP w pomiarach gabinetowych</b>		
Zaleca się, by pierwszym celem leczenia było obniżenie BP do <140/90 mm Hg u wszystkich pacjentów oraz by dalsze cele terapeutyczne BP były dostosowane do wieku i konkretnych schorzeń towarzyszących [552, 554]	I	A
U leczonych pacjentów w wieku 18–69 lat zaleca się, by ostatecznie obniżyć SBP do zakresu docelowego 120–130 mm Hg u większości z nich [552, 554–556]	I	A
U leczonych pacjentów w wieku ≥70 lat zaleca się, by docelowa wartość SBP wynosiła zasadniczo <140 mm Hg oraz 130 mm Hg pod warunkiem dobrej tolerancji [552, 554–557]	I	A
U wszystkich leczonych pacjentów zaleca się obniżanie DBP do poziomu <80 mm Hg [555, 558, 559]	I	A
<b>Leczenie nadciśnienia tętniczego: interwencje w zakresie stylu życia</b>		
Interwencje w zakresie stylu życia są zalecane dla pacjentów z wysokim prawidłowym i wyższym BP <sup>c</sup>	I	A
<b>Leczenie nadciśnienia tętniczego: leczenie farmakologiczne</b>		
Zaleca się, by rozpocząć leczenie nadciśnienia tętniczego za pomocą połączenia dwóch leków u większości pacjentów, preferencyjnie pod postacią jednej tabletki. Do wyjątków należą kruche starsze osoby oraz pacjenci z niskiego ryzyka nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia (szczególnie jeżeli SBP <150 mm Hg) [560–565]	I	B

Zaleca się, by preferowane połączenia zawierały blokery RAS (tzn. inhibitory ACE lub ARB) z CCB lub diuretykami, jednak mogą być stosowane inne połączenia pięciu głównych klas (inhibitory ACE, ARB, beta-adrenolityki, CCB, diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne) [566–569]

Zaleca się, by w razie utrzymywania się braku kontroli BP podczas stosowania połączenia dwóch leków zintensyfikować leczenie do trójkowego, zwykle połączenia blokera RAS z CCB i diuretykiem, preferencyjnie pod postacią jednej tabletki [563, 570, 571]

Zaleca się, by w razie utrzymywania się braku kontroli BP podczas stosowania połączenia trzech leków zintensyfikować leczenie poprzez dodanie spironolaktonu lub w razie braku tolerancji innych diuretyków, alfa-adrenolityku lub beta-adrenolityku, lub klonidyny [555, 572–574]

Połączenie dwóch blokerów RAS nie jest zalecane [575, 576]

I	A
I	A
I	B
III	A

#### Optimalizacja ryzyka CVD u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Leczenie statynami jest zalecane u wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym<sup>d</sup>

Rozdział 4.6

Leczenie przeciwplatek jest zalecane w ramach prewencji wtórnej u wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym<sup>e</sup>

Rozdział 4.9

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>szczegóły w rozdziale 4.3; <sup>d</sup>szczegóły w rozdziale 4.6; <sup>e</sup>szczegóły w rozdziale 4.9

Zaadaptowano na podstawie [3]

Skróty: ABPM, całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi; ACE, enzym konwertujący angiotensynę; ACR, stosunek albumina/kreatynina; ARB, bloker receptora angiotensyny; ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; BP, ciśnienie tętnicze krwi; CCB, antagonisty wapnia; DBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze; DM, cukrzyca; ECG, elektrokardiogram; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; HBPM, domowy monitoring ciśnienia tętniczego krwi; HMOD, uszkodzenie narządów mediowane nadciśnieniem tętniczym; LV, lewa komora serca; RAS, układ renina-angiotensyna; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych, możliwych do zapobieżenia, przyczyn przedwczesnej chorobowości i śmiertelności. Dotyka ponad 150 milionów osób w Europie, ponad miliard ludzi na świecie, z częstością występowania wynoszącą 30%–45% osób dorosłych, rosnącą z wiekiem nawet do 60% osób w wieku >60 lat oraz odpowiada za ~10 milionów zgonów rocznie na świecie [577]. Pomimo licznych danych naukowych na skuteczność leczenia obniżającego BP w redukowaniu ryzyka i zgonów CVD, wykrywanie, leczenie i kontrola BP w Europie i na świecie pozostają suboptymalne [578].

Ten rozdział omawia zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego stosowanych w rutynowej opiece podstawowej i specjalistycznej. Więcej szczegółów i zaleceń na temat złożonych przypadków/opieki w ośrodkach referencyjnych można znaleźć w wytycznych ESC i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym z 2018 roku [4].

#### 4.7.1. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego

BP jest klasyfikowane zgodnie z gabinetowym BP w pozycji siedzącej (tab. 12), z przybliżonymi odpowiadającymi im wartościami zgodnie z ABPM lub średnimi wartościami domowych pomiarów BP przedstawionymi w tabeli 13.

#### 4.7.2. Pomiary ciśnienia tętniczego krwi

##### 4.7.2.1. Gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi

Gabinetowy pomiar BP powinno się dokonywać w standaryzowanych warunkach z wykorzystaniem urządzeń auskultacyjnych lub (pół)automatycznych, tak jak opisano w tabeli 14.

##### 4.7.2.2. Nienadzorowany automatyczny gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi

Powtarzane automatyczne gabinetowe pomiary BP mogą poprawić powtarzalność pomiarów BP. Jeżeli pacjent siedzi sam i nie jest obserwowany, nienadzorowany automatyczny gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi może redukować lub eliminować efekt białego fartucha, a nienadzorowane automatyczne gabinetowe pomiary ciśnienia tętniczego krwi zwykle wskazują na niższe wartości niż konwencjonalne gabinetowe pomiary BP oraz są bardziej zbliżone do ambulatoryjnych pomiarów BP w ciągu dnia lub domowych wartości BP. Istnieją ograniczone dane na temat wartości prognostycznej nienadzorowanego automatycznego gabinetowego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi [4].

##### 4.7.2.3. Całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego

Całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego jest średnią powtarzanych automatycznych pomiarów BP w ciągu dnia, nocy oraz w ciągu 24 godzin. Ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi jest lepszym predyktorem uszkodzenia narządów mediowanego nadciśnieniem tętniczym (HMOD, *hypertension-mediated organ damage*) i wyników klinicznych niż gabinetowe pomiary BP oraz identyfikuje nadciśnienie tętnicze „białego fartucha” oraz maskowane nadciśnienie tętnicze (zob. poniżej). Progi diagnostyczne dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego są niższe dla ABPM niż gabinetowego BP (tab. 12) [4].

##### 4.7.2.4. Domowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi

Domowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi jest średnią wszystkich pomiarów BP wykonanych walidowanym pół-automatycznym monitorem przez co najmniej 3 kolejne dni (idealnie 6–7 dni) z pomiarami wykonywanymi rano i wieczorem w pozycji siedzącej po 5 minutach odpoczynku. Progi diagnostyczne nadciśnienia tętniczego dla domowego monitoringu ciśnienia tętniczego krwi (HBPM, *home BP monitoring*) są niższe niż dla gabinetowego BP (tab. 12). Automonitoring pacjenta może mieć korzystny wpływ na stosowanie się do leczenia oraz kontrolę BP [4]. Wskazania kliniczne do stosowania ambulatoryjnego lub domowego monitoringu przedstawiono w tabeli 15.

#### 4.7.3. Badania przesiewowe oraz diagnostyka nadciśnienia tętniczego

W idealnych warunkach, wszystkie osoby dorosłe powinny podlegać badaniom przesiewowym w kierunku obecności nadciśnienia tętniczego [578, 579], lecz w większości krajów brakuje niezbędnych zasobów oraz infrastruktury.

**Tabela 12.** Kategorie konwencjonalnie mierzonego gabinetowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej<sup>a</sup>

Kategoria	SBP (mm Hg)		DBP (mm Hg)
Optymalne	<120	oraz	<80
Prawidłowe	120–129	oraz/lub	80–84
Wysokie prawidłowe	130–139	oraz/lub	85–89
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140–159	oraz/lub	90–99
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	160–179	oraz/lub	100–109
Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia	≥180	oraz/lub	≥110
Izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze	≥140	oraz	<90

<sup>a</sup>Kategoria BP jest definiowana według BP mierzonego w pozycji siedzącej oraz według najwyższego poziomu BP, skurczowego lub rozkurczowego; <sup>b</sup>izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze uzyskuje stopień 1., 2. lub 3. zgodnie z wartościami SBP we wskazanych zakresach  
Skróty: BP, ciśnienie tętnicze krwi; DBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

**Tabela 13.** Definicje nadciśnienia tętniczego według gabinetowych, całodobowych i domowych pomiarów ciśnienia tętniczego krwi

Kategoria	SBP (mm Hg)		DBP (mm Hg)
Gabinetowe BP <sup>a</sup>	≥140	oraz/lub	≥90
Całodobowe BP			
Średnia w ciągu dnia (czuwania)	≥135	oraz/lub	≥85
Średnia w ciągu nocy (snu)	≥120	oraz/lub	≥70
Średnia z 24 godzin	≥130	oraz/lub	≥80
Średnie domowe BP	≥135	oraz/lub	≥85

<sup>a</sup>Odnosi się do konwencjonalnego gabinetowego BP, a nie nienadzorowanego gabinetowego BP  
Skróty: BP, ciśnienie tętnicze krwi; DBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

Formalnie te wytyczne zalecają okazjonalne badanie przesiewowe co najmniej u osób narażonych, takich jak osoby z nadwagą lub wywiadem rodzinnym nadciśnienia tętniczego (rozdz. 3.1).

Gdy istnieje podejrzenie nadciśnienia tętniczego, jego rozpoznanie należy potwierdzić poprzez powtarzane gabinetowe pomiary BP w ciągu kilku wizyt lub poprzez ABPM lub HBPM (ryc. 14).

#### 4.7.3.1. Nadciśnienie tętnicze białego fartucha oraz maskowane

Nadciśnienie tętnicze białego fartucha odnosi się do BP, które jest podwyższone w gabinecie lekarskim, jednak jest prawidłowe w ABPM lub HBPM. Występuje u nawet 30%–40% pacjentów. Ryzyko związane z nadciśnieniem tętniczym białego fartucha jest niższe niż w utrwalonym nadciśnieniu tętniczym, lecz może być wyższe niż przy prawidłowym ciśnieniu tętniczym. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym białego fartucha powinni otrzymać poradnictwo na temat stylu życia w celu redukcji ryzyka CV oraz należy u nich wykonywać pomiary BP co najmniej co 2 lata za pomocą ABPM lub HBPM z uwagi na wysoką częstość przejścia w utrwalone nadciśnienie tętnicze. Rutynowe leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego białego fartucha nie jest wskazane.

Nadciśnienie tętnicze maskowane występuje u chorych z prawidłowym BP w pomiarach gabinetowych, lecz podwyższonym BP w ABPM oraz HBPM. U tych pacjentów często występuje HMOD oraz charakteryzują się oni ryzykiem CV na poziomie co najmniej równym nadciśnieniu utrwalonemu. Występuje ono częściej u osób młodszych oraz u osób z wysokim prawidłowym BP w pomiarach

gabinetowych. W nadciśnieniu tętniczym maskowanym zaleca się wdrożenie zmian stylu życia, a leczenie farmakologiczne należy rozważyć w celu uzyskania kontroli „pozagabinetowego” BP z okresowym monitoringiem BP, zwykle z wykorzystaniem HBPM.

#### 4.7.4. Ocena kliniczna oraz stratyfikacja ryzyka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Rutynową ocenę pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podsumowano w tabeli 16. Poza oceną kliniczną opiera się ona na:

- ocenie czynników ryzyka ASCVD (rozdz. 3.2) lub obecności chorób serca, naczyń lub nerek;
- wykrywaniu danych wskazujących na HMOD, na przykład przerostu LV, choroby nerek lub retinopatii;
- rozważeniu potencjalnych wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego, takich jak choroby nerkowo-naczyniowe, hiperaldosteronizm lub pheochromocytoma (tab. 17). Równie uważnie należy ocenić nadużywanie substancji (np. kokainy), stosowanie leków podwyższających BP (np. cyklosporyna, sympatykomimetyki), lukrecję itd. Więcej szczegółów na temat oceny podejrzewanych wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego można znaleźć w oddzielnym piśmiennictwie [4].

Badanie echokardiograficzne zaleca się u pacjentów z nieprawidłowościami w EKG i należy je rozważyć, gdy jego wynik może wpłynąć na decyzje kliniczne. Badanie dna oka jest zalecane w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia oraz u wszystkich pacjentów z DM. Rutynowy pomiar innych biomarkerów oraz stosowanie obrazowania naczyń nie są zalecane [548–551].

**Tabela 14.** Rozważania dotyczące pomiaru ciśnienia tętniczego krwi

Pacjent powinien siedzieć wygodnie w cichym otoczeniu przez 5 minut przed pomiarem BP.
Należy przeprowadzić 3 pomiary BP w odstępie 1–2 minut oraz dodatkowe pomiary, jeżeli pierwsze dwa pomiary różniły się o >10 mm Hg. Ostateczny pomiar stanowi średnią dwóch ostatnich pomiarów BP.
Dodatkowe pomiary mogą być konieczne u pacjentów z niestabilnymi wartościami BP w następstwie arytmii, na przykład u pacjentów z AF, u których powinno się stosować ręczne metody osłuchowe, jako że większość urządzeń automatycznych nie zostało zwalidowanych do pomiaru BP w przypadku AF.
Należy stosować standardowy mankiety (szerokości 12–13 cm oraz długości 35 cm) u większości pacjentów, lecz większe i mniejsze mankiety u chorych z większymi (obwód ramienia >32 cm) i mniejszymi (obwód ramienia <26 cm) ramionami.
Mankiety należy umieścić na wysokości serca z zapewnieniem podparcia dla pleców i ramienia w celu uniknięcia skurczów mięśni i wzrostu BP zależnego od wysiłku izometrycznego.
Podczas stosowania metod osłuchowych należy identyfikować SBP i DBP za pomocą tonów Korotkowa kolejno fazy I i V (gwałtowna redukcja/zaniknięcie).
Należy mierzyć BP na obu ramionach podczas pierwszej wizyty w celu wykrycia możliwych różnic między ramionami. Ramię z wyższą wartością powinno być wykorzystywane jako referencyjne.
Należy mierzyć BP po 1 i 3 minutach po powstaniu z pozycji siedzącej u wszystkich pacjentów przy pierwszym pomiarze w celu wykluczenia hipotensji ortostatycznej. Pomiary BP w pozycji leżącej i stojącej należy także rozważyć podczas kolejnych wizyt u osób starszych, osób z DM oraz z innymi schorzeniami, w których hipotensja ortostatyczna jest częstym zjawiskiem. Początkowa hipotensja ortostatyczna może występować <1 minuty po powstaniu i może być trudna do wykrycia z wykorzystaniem konwencjonalnych metod pomiaru.
Należy odnotowywać częstotliwość akcji serca oraz wykorzystywać badanie palpacyjne tętna w celu wykluczenia arytmii.

Skróty: BP, ciśnienie tętnicze krwi; DBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze; DM, cukrzyca; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

**Tabela 15.** Wskazania do domowych pomiarów lub całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego

Sytuacje, w których nadciśnienie białego fartucha jest bardziej powszechne, na przykład:
• Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia w gabinetowym pomiarze BP
• Wyraźny wzrost BP w gabinetowym pomiarze bez HMOD
Sytuacje, w których nadciśnienie maskowane jest bardziej powszechne, na przykład:
• Wysokie prawidłowe BP w pomiarze gabinetowym
• Prawidłowe BP w pomiarze gabinetowym u pacjentów z HMOD lub z wysokim całkowitym ryzykiem CV
Nadciśnienie tętnicze pozycyjne lub popołudniowe u nieleczonych lub leczonych pacjentów
Ocena opornego nadciśnienia tętniczego
Ocena kontroli BP, szczególnie u leczonych pacjentów wyższego ryzyka
Nadmierna zmiana BP w odpowiedzi na wysiłek fizyczny
Duża zmienność BP w pomiarze gabinetowym
Ocena objawów odpowiadających hipotensji podczas leczenia
Specyficzne wskazania do wykorzystania ABPM zamiast HBPM
Ocena nocnych wartości BP oraz statusu dippingu (np. podejrzenie nadciśnienia tętniczego w godzinach nocnych, tak jak w bezdechu sennym, CKD, DM, nadciśnienia wtórnego do schorzeń endokrynologicznych lub dysfunkcji autonomicznej)

Skróty: ABPM, całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego; BP, ciśnienie tętnicze krwi; CKD, przewlekła choroba nerek; CV, sercowo-naczyniowy; DM, cukrzyca; HBPM, domowe pomiary ciśnienia tętniczego; HMOD, uszkodzenie narządów zależne od nadciśnienia tętniczego

#### 4.7.5. Leczenie nadciśnienia tętniczego

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje interwencje w zakresie stylu życia u wszystkich pacjentów oraz leczenie farmakologiczne u większości pacjentów.

##### 4.7.5.1. Interwencje w zakresie stylu życia nakierowane na obniżenie ciśnienia tętniczego i/lub redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego

Interwencje w zakresie stylu życia są zalecane u wszystkich pacjentów z wysokim prawidłowym BP lub nadciśnieniem tętniczym, ponieważ mogą one opóźnić konieczność włączenia leczenia farmakologicznego lub dopełniać efekt obniżający BP leków. Co więcej, większość interwencji w zakresie stylu życia niesie ze sobą dodatkowe korzyści zdrowotne poza ich wpływem na BP. Styl życia omówiono szczegółowo w rozdziale 4.3.

##### 4.7.5.2. Wdrożenie leczenia farmakologicznego

Decyzje dotyczące leczenia farmakologicznego w prewencji CVD są głównie oparte na całkowitym ryzyku CVD, modyfikatorach ryzyka, chorobach współistniejących, oszacowanej korzyści leczenia, kruchości oraz preferencjach pacjenta. Odnosi się to również do nadciśnienia tętniczego. Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego 1. stopnia (SBP 140–159 mm Hg) posiada wiarygodności danych A w kontekście redukcji ryzyka CVD. Jednakże u młodszych pacjentów całkowite 10-letnie ryzyko CVD jest często niskie i korzyści z leczenia w perspektywie całego życia należy rozważać i przedstawiać pacjentowi przed jego wdrożeniem (ryc. 6 oraz rozdz. 3.2.3.6). W wielu takich przypadkach całkowita korzyść w perspektywie całego życia z każdych zredukowanych 10 mm Hg SBP jest co najmniej umiarkowana do wysokiej (ryc. 15 [korzyść w perspektywie całego życia zwalidowana dla krajów niskiego i umiarkowanego ryzyka]). Ponadto obecność HMOD wymusza leczenie nadciśnienia tętniczego 1. stopnia. W przypadku nadciśnienia tętniczego 2. lub wyższego stopnia (SBP >160 mm Hg) leczenie jest zalecane, nie tylko z uwagi na niemal uniwersalnie wysoką korzyść w perspektywie całego życia z redukcji BP u tych pacjentów, ale również z uwagi na znaczenie redukcji ryzyka HMOD prowadzącego do innych chorób, takich jak choroby nerek, krwotoczne choroby mózgowo-naczyniowe oraz HF.

##### 4.7.5.3. Cele terapeutyczne leczenia nadciśnienia tętniczego

Celem stosowania leków przeciwnadciśnieniowych jest utrzymanie BP w zakresie wartości docelowych w ciągu 3 miesięcy. Aktualne dane naukowe wskazują, że docelowe wartości BP w poprzedniej edycji tych wytycznych [2] były zbyt konserwatywne, szczególnie w odniesieniu do osób starszych. Zgodnie z podejściem krokowym (rozdz. 3.2.3.1) obecnie zaleca się, by celem w pierwszym kroku u wszystkich leczonych pacjentów było osiągnięcie SBP <140 mm Hg oraz rozkurczowego BP (DBP, diastolic blood pressure) <80 mm Hg [552, 554]. Zalecana ostateczna do-

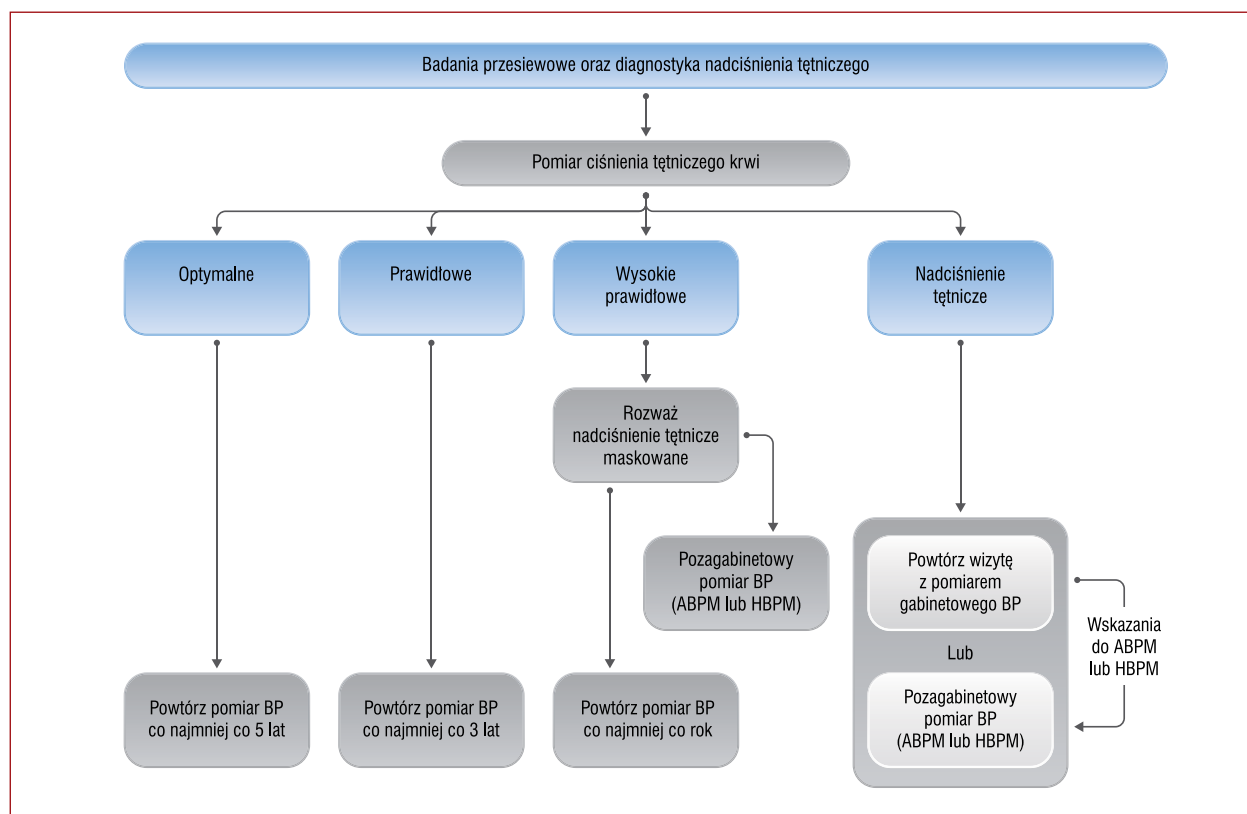
celowa wartość SBP u młodszych pacjentów (18–69 lat) wynosi 120–130 mm Hg, chociaż część pacjentów może osiągnąć niższe wartości SBP i w takiej sytuacji w razie dobrej tolerancji nie ma potrzeby redukcji dawki leków [552, 554–556]. Ostateczna docelowa wartość SBP u pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat wynosi  $<140$  mm Hg, a nawet 130 mm Hg pod warunkiem tolerancji [552, 554, 557, 580]. Ta zmiana celów terapeutycznych u osób starszych w porównaniu z wytycznymi ESC prewencji chorób sercowo-naczyniowych z 2016 roku [2] jest oparta na danych naukowych, że te cele terapeutyczne są bezpiecznie osiągalne u wielu starszych chorych i wiążą się ze znaczną redukcją ryzyka udaru mózgu, HF oraz zgonu z przyczyn CV [557, 580]. Wzięto także pod uwagę, że nawet niższe SBP w grupie chorych leczonych intensywnie w badaniu *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) (średnia 124 mm Hg) prawdopodobnie odpowiada zakresowi konwencjonalnego gabinetowego SBP 130–139 mm Hg [555]. Wiadomo jednak, że dane naukowe uzasadniające bardziej surowe cele terapeutyczne są słabsze u osób starszych ( $>80$  r.ż.) oraz u osób kruchych. Co więcej, u osób starszych oraz w szczególności pacjentów kruchych osiągnięcie zalecanych wartości docelowych BP może być trudne z uwagi na złą tolerancję lub działania niepożądane, w związku z czym wysokiej jakości pomiary oraz monitorowanie

tolerancji i występowania działań niepożądanych są szczególnie ważne w tych grupach chorych [580].

W porównaniu z poprzednimi wytycznymi ESC/ESH postępowania w nadciśnieniu tętniczym [4] zmieniono punkt odcięcia dla identyfikacji pacjenta „starszego” z 65 do 70 lat w celu zapewnienia spójności z innymi częściami obecnych wytycznych. Choć podano jeden punkt odcięcia, kluczowe jest podkreślenie, że wiek biologiczny wpływa na ten próg w praktyce klinicznej. Przykładowo bardzo sprawny 75-latek może kwalifikować się do leczenia zwykle zarezerwowanego dla osób w wieku  $<70$  lat i *vice versa* — bardzo kruchy 65-latek powinien czasem zostać uznany za „starszego”.

Docelowe wartości BP w różnych podgrupach pacjentów z różnymi schorzeniami towarzyszącymi przedstawiono w tabeli 18.

4.7.5.3.1. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi według domowego i ambulatoryjnego monitoringu ciśnienia tętniczego krwi. Nie są dostępne badania naukowe oceniające kliniczne punkty końcowe, w których stosowano ABPM lub HBPM jako narzędzie kierujące leczeniem. Zatem docelowe wartości BP dla ABPM i HBPM ekstrapolowano z badań obserwacyjnych. Gabinetowe SBP u osoby leczonej wynoszące 130 mm Hg najpewniej odpowiada 24-godzinnemu SBP wynoszącemu 125 mm Hg oraz domowemu SBP wynoszącemu  $<130$  mm Hg [4].



**Rycina 14.** Badania przesiewowe oraz diagnostyka nadciśnienia tętniczego

Skróty: ABPM, całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego; BP, ciśnienie tętnicze krwi; HBPM, domowe pomiary ciśnienia tętniczego

**Tabela 16.** Rutynowe badania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Badania rutynowe
Hemoglobina i/lub hematokryt
Stężenie glukozy na czczo i/lub HbA1c
Lipidogram: cholesterol całkowity, LDL-C, HDL-C, triglicerydy
Potas i sód we krwi
Kwas moczowy we krwi
Stężenie kreatyniny we krwi i eGFR
Markery wątrobowe
Badanie ogólne moczu: mikroskopowe, ocena białka w moczu testem paskowym lub w idealnych warunkach ACR
12-odprowadzeniowe EKG

Skróty: ACR, stosunek albumina/kreatynina; EKG, elektrokardiogram; eGFR, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; HbA1c, hemoglobina glikowana; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

#### 4.7.5.4. Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego

Najważniejszym czynnikiem determinującym korzyść z leczenia jest stopień obniżenia BP. Terapia jednolekowa rzadko prowadzi do uzyskania optymalnej kontroli BP.

**Początkowe leczenie za pomocą połączenia dwóch leków** należy uważać za standardowe postępowanie w nadciśnieniu tętniczym [560–563, 565, 581]. Jedynymi wyjątkami są pacjenci z wyjściowym BP zbliżonym do zalecanych wartości docelowych, którzy mogą je osiągnąć za pomocą jednego leku lub osoby w bardzo podeszłym wieku (>80 r.ż.), lub pacjenci z zespołem kruchości, którzy mogą lepiej tolerować bardziej delikatną redukcję BP. Początkowe leczenie połączeniem leków, nawet w niskich dawkach, jest bardziej skuteczne w obniżaniu BP niż monoterapia [560, 561, 565] i prowadzi do szybszego obniżenia BP oraz mniejszej heterogenności odpowiedzi na leczenie [560, 565]. Ponadto wstępne leczenie z wykorzystaniem dwóch leków nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych [560–563, 565]. Początkowa terapia dwoma lekami pomaga uniknąć bezwładności w leczeniu, gdy pacjenci pozostają na terapii jednolekowej pomimo nieodpowiedniej kontroli BP [562].

**Strategia leczenia nadciśnienia tętniczego jedną tabletką:** niestosowanie się do zalecanych leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi jest główną przyczyną słabej kontroli BP i jest bezpośrednio związane z ilością tabletek [581]. Terapia łączona w jednej tabletkie (jeżeli tylko jest dostępna) jest preferowaną strategią. Strategia ta doprowadza do kontroli BP u większości pacjentów [560–565].

**Zalecane leczenie farmakologiczne i algorytm leczenia:** istnieje pięć głównych klas leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi, które prowadzą do korzyści w zakresie redukcji zdarzeń CV: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), blokery receptora angiotensyny (ARBs, *angiotensin receptor blockers*), beta-adrenolityki, blokery kanału wapniowego (CCBs, *calcium channel blockers*) oraz diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne [582]. Zalecany algorytm terapeutyczny, oparty na najlepszych dostępnych danych naukowych, aspektach praktycznych (np. dostępność preparatów

**Tabela 17.** Cechy pacjentów, które powinny zwiększać czujność w kierunku wtórnego nadciśnienia tętniczego

Cechy pacjentów
Młodszy pacjenci (<40. r.ż.) z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia lub początkiem nadciśnienia tętniczego w dzieciństwie
Nagle pogorszenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z dotychczas udokumentowaną przewlekłą prawidłową kontrolą BP
Oporne nadciśnienie tętnicze (niekontrolowane BP pomimo leczenia optymalnymi lub najlepiej tolerowanymi dawkami co najmniej trzech leków, w tym diuretyku, oraz potwierdzone za pomocą ABPM lub HBPM)
Ciężkie (3. stopnia) nadciśnienie tętnicze lub stan pilny związany z nadciśnieniem tętniczym
Obecność zaawansowanego HMOD
Cechy kliniczne lub poziom biomarkerów sugerujące endokrynologiczne przyczyny nadciśnienia tętniczego lub CKD
Cechy kliniczne sugerujące OSA
Objawy sugerujące pheochromocytoma lub pheochromocytoma w wywiadzie rodzinnym

Zaadaptowano na podstawie [4]

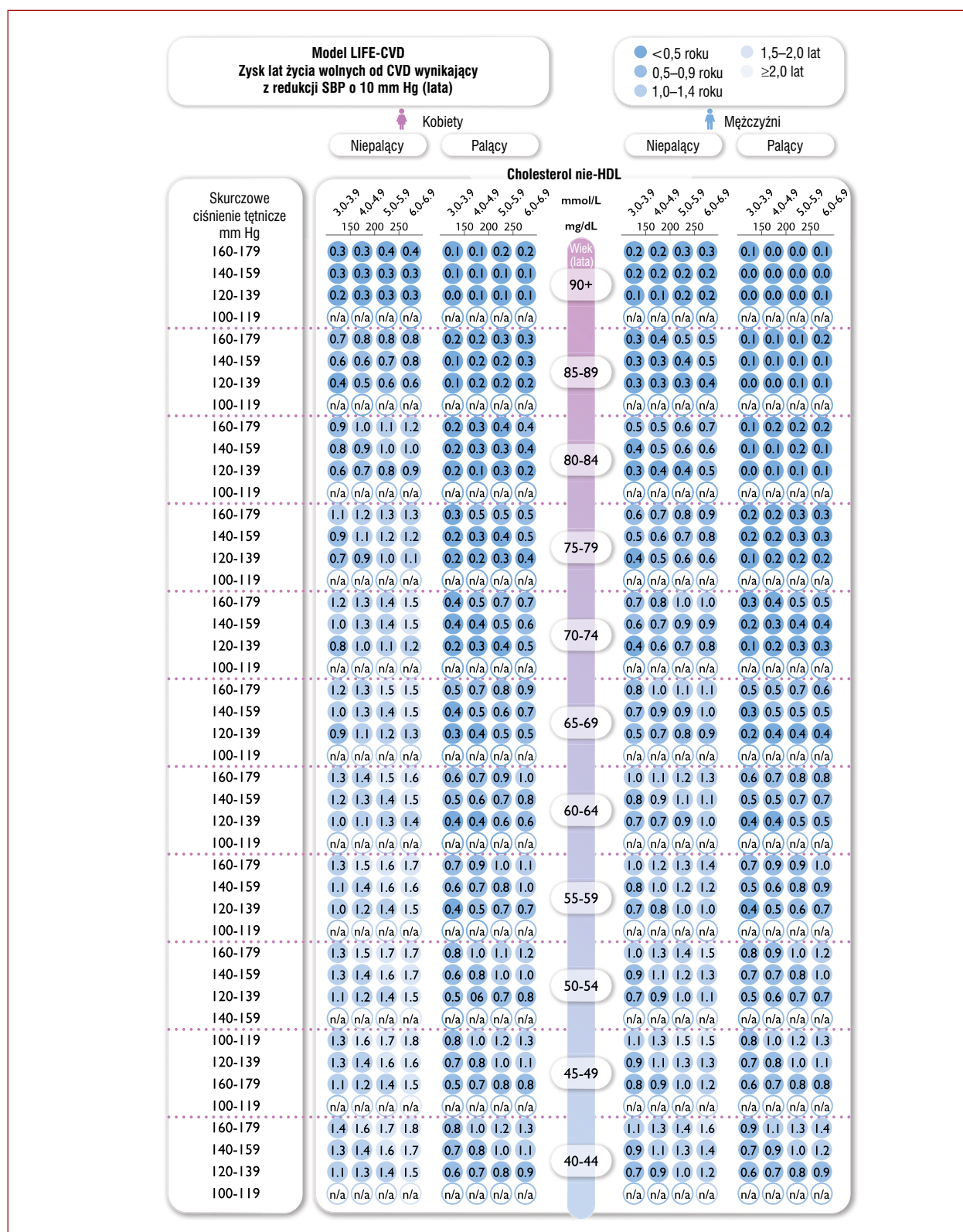
Skróty: ABPM, całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego; BP, ciśnienie tętnicze krwi; CKD, przewlekła choroba nerek; HBPM, domowe pomiary ciśnienia tętniczego; HMOD uszkodzenie narządowe zależne od nadciśnienia tętniczego; OSA, obturacyjny bezdech senny

łączonych) oraz rozumowaniu patofizjologicznemu, przedstawiono na **rycinie 16** [4]. Połączenie inhibitora ACE lub ARB z CCB lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym jest preferowaną początkową terapią u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [566–569]. U pacjentów wymagających eskalacji leczenia do terapii trójkowej należy stosować połączenie inhibitora ACE lub ARB z CCB oraz diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym [563, 570, 571]. Beta-adrenolityki należy stosować w razie istnienia konkretnych wskazań (np. dławica piersiowa, stan po zawale serca, arytmia, HFrEF lub jako alternatywa dla inhibitora ACE lub ARB u kobiet z potencjałem rozrodczym) [582]. Połączenie inhibitora ACE oraz ARB nie są zalecane z powodu braku dodatkowej korzyści i zwiększonego ryzyka szkody [575, 576].

Specyficzne modyfikacje algorytmu leczenia są zalecane u pacjentów z CHD, CKD, HF oraz AF [4].

#### 4.7.6. Oporne nadciśnienie tętnicze

Oporne nadciśnienie tętnicze jest definiowane jako BP niekontrolowane pomimo leczenia optymalnymi lub najlepiej tolerowanymi dawkami co najmniej trzech leków, w tym diuretyku, oraz potwierdzone przez ABPM lub HBPM. Częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego wynosi najpewniej <10% wśród leczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Spironolakton jest najskuteczniejszym lekiem obniżającym BP w opornym nadciśnieniu tętniczym po jego dodaniu do stosowanego leczenia. Jednakże ryzyko hiperkaliemii rośnie istotnie u pacjentów z CKD oraz eGFR <45 ml/min/m<sup>2</sup> oraz stężeniem potasu w surowicy >4,5 mmol/l [555, 572]. Leki wiążące potas obniżają ryzyko hiperkaliemii [573]. W razie nietolerancji spironolaktonu istnieją inne leki z danymi naukowymi uzasadniającymi ich stosowanie: amilorid, alfa-adrenolityki, beta-adrenolityki lub leki działające



**Rycina 15.** Korzyść w perspektywie całego życia wynikająca z obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mm Hg u pozornie zdrowych osób na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, aktualne palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze, cholesterol frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości. Model jest obecnie zwalidowany dla krajów niskiego i umiarkowanego ryzyka. Korzyść w perspektywie całego życia jest wyrażana jako „lata mediany spodziewanego czasu przeżycia wolnego od zawału mięśnia sercowego lub udaru” uzyskane dzięki obniżeniu SBP o 10 mm Hg. Korzyść w perspektywie całego życia jest obliczana poprzez oszacowanie ryzyka CVD w perspektywie całego życia za pomocą modelu LIFE-CVD pomnożonego przez HR (0,80) z metaanalizy skutków obniżania BP. Obniżenie SBP o 20 mm Hg wiąże się ze średnio dwukrotnie większym efektem, i tak dalej. W celu oszacowania zindywidualizowanych estymacji korzyści w perspektywie całego życia można używać powyższej tabeli lub elektronicznej wersji LIFE-CVD dostępnej przez aplikację *ESC CVD risk* lub pod adresem <https://u-prevent.com/>. Skróty: BP, ciśnienie tętnicze krwi; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej

**Tabela 18.** Zalecane docelowe zakresy ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych. Pierwszym krokiem we wszystkich grupach jest redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego <140 mm Hg. Kolejne optymalne wartości docelowe przedstawiono poniżej

Grupa wiekowa	Zalecane docelowe zakresy ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych				
	Nadciśnienie tętnicze	+DM	+CKD	+CAD	+Udar/TIA
18–69 lat	120–130	120–130	<140–130	120–130	120–130
≥70 lat	Niższe SBP akceptowalne pod warunkiem tolerancji				
	<140 mm Hg, do 130 mm Hg pod warunkiem tolerancji				
	Niższe SBP akceptowalne pod warunkiem tolerancji				
	<80 mm Hg u wszystkich leczonych pacjentów				
Docelowa wartość DBP, mm Hg					

Skróty: CAD, choroba wieńcowa; CKD, przewlekła choroba nerek; DBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze; DM, cukrzyca; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze; TIA, przejściowy napad niedokrwienny

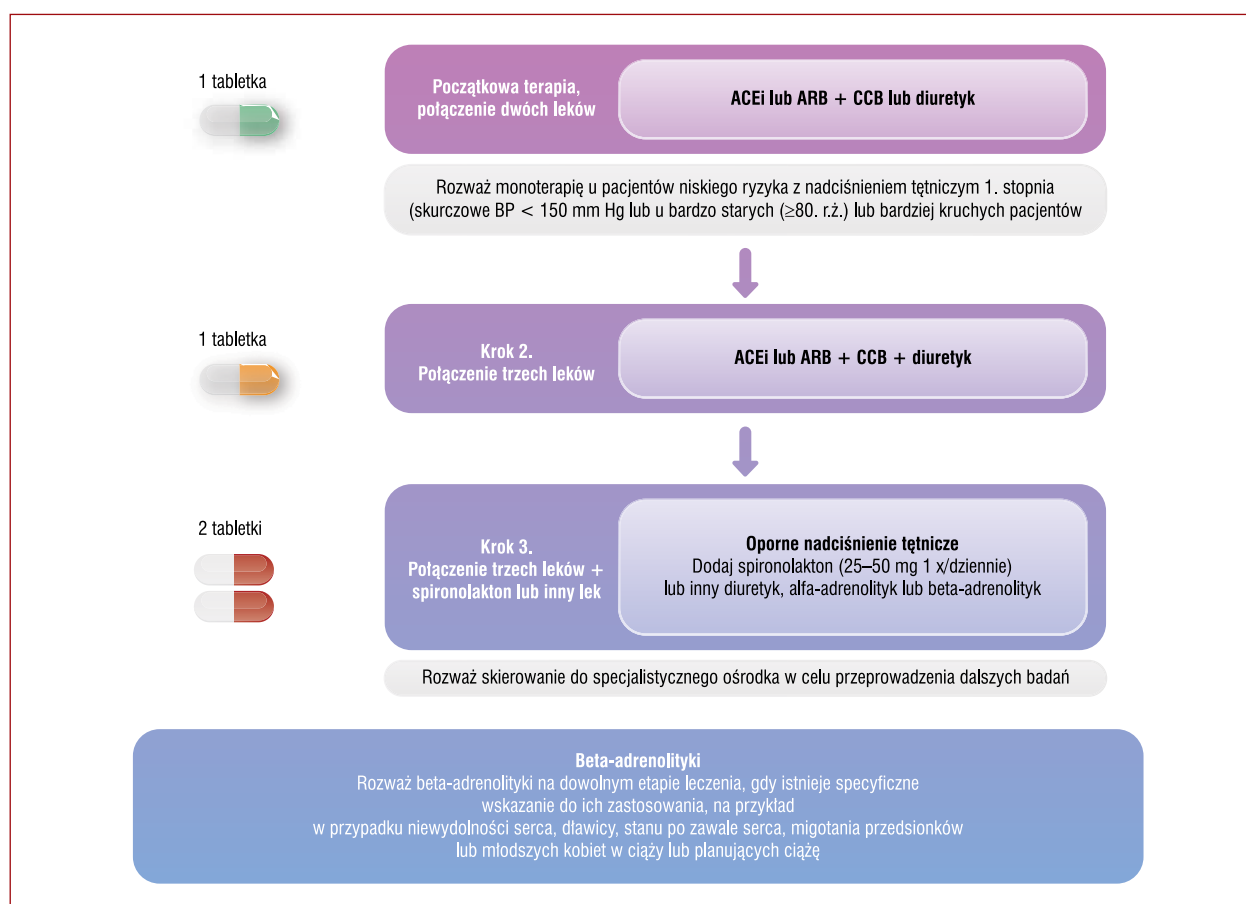
ośrodkowo, takie jak klonidyna [555, 572, 574]. Można także rozważyć denerwację nerek oraz terapie oparte na urządzeniach w szczególnych przypadkach, co zostało omówione w wytycznych ESC/ESH postępowania w nadciśnieniu tętniczym z 2018 roku.

#### 4.7.7. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet

Diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet jest podobne jak u mężczyzn z wyjątkiem kobiet w wieku rozrodczym lub w ciąży z uwagi na potencjalne działania niepożądane niektórych leków na płód, szczególnie w pierwszym trymestrze. Ponadto należy rozważyć wpływ stosowania doustnej antykoncepcji na ryzyko rozwoju lub nasilenia nadciśnienia tętniczego [4].

#### 4.7.8. Czas leczenia i obserwacja

Leczenie nadciśnienia tętniczego jest zwykle prowadzone do końca życia, ponieważ zakończenie leczenia zwykle wiąże się z powrotem BP do wartości sprzed leczenia. U części pacjentów, którzy dokonali zmian stylu życia, można podjąć próbę stopniowej redukcji dawek lub liczby leków. Po uzyskaniu stabilizacji i kontroli BP należy przeprowadzać wizyty kontrolne co najmniej raz na rok oraz uwzględnić kontrolę innych czynników ryzyka, czynności nerek oraz HMOD, jak również wzmacniać doradztwo względem stylu życia. Gdy dochodzi do utraty kontroli BP u dotychczas dobrze kontrolowanego pacjenta, należy rozważyć niesto-



**Rycina 16.** Główna strategia leczenia nadciśnienia tętniczego. Ten algorytm jest odpowiedni dla większości pacjentów z uszkodzeniem narządu mediowanym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, chorobą mózgowo-naczyniową oraz chorobą tętnic obwodowych. Skróty: ACE, enzym konwertujący angiotensynę; AF, migotanie przedsionków; ARB, bloker receptora dla angiotensyny; BP, ciśnienie tętnicze; CCB, antagonisty wapnia; HF, niewydolność serca

sowanie się do zalecanej terapii. Samodzielny pomiar BP z wykorzystaniem HBPM pomaga zaangażować pacjenta w jego własne leczenie oraz może poprawić kontrolę BP. Domowy monitoring ciśnienia tętniczego jest niezbędny w kontroli BP u pacjentów z istotnym „efektem białego fartucha” lub nadciśnieniem tętniczym maskowanym. Nadzór nad obserwacją pacjenta coraz bardziej dotyczy pielęgniarek oraz farmaceutów i prawdopodobnie w coraz większym stopniu będzie wspierany przez telemedycynę oraz technologie wykorzystujące aplikacje.

#### 4.8. Cukrzyca

##### Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Badania przesiewowe</b>		
W badaniach przesiewowych w kierunku DM u osób z lub bez ASCVD należy rozważyć ocenę HbA1c (może być wykonana nie na czczo) lub stężenie glukozy na czczo [583]	Ila	A
<b>Styl życia</b>		
Zalecane są zmiany stylu życia obejmujące zaprzestanie palenia tytoniu, dietę opartą na nienasyconych kwasach tłuszczowych i bogatą w błonnik, aerobową PA oraz trening siłowy [584]	I	A
Zaleca się redukcję podaży energii, by pomóc w osiągnięciu niższej masy ciała, lub zapobiec przyrostowi masy ciała lub go zwolnić [584]	I	B
U zmotywowanych pacjentów należy rozważyć istotną redukcję masy ciała za pomocą diet niskokalorycznych z następowym przywróceniem pokarmów oraz fazami utrzymywania masy ciała, które wdrożone wcześniej po rozpoznaniu DM mogą prowadzić do remisji choroby [585, 586]	Ila	A
<b>Docelowe wartości glikemii</b>		
U większości dorosłych z cukrzycą typu 1 lub typu 2 zaleca się docelową wartość HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) w celu redukcji ryzyka CVD oraz powikłań mikronaczyniowych DM [587, 588].	I	A
U pacjentów z długo trwającą DM oraz u starszych lub z zespołem kruchości należy rozważyć mniej restrykcyjne wartości docelowe [588]	Ila	B
W momencie rozpoznania DM typu 2 lub na wczesnym etapie przebiegu choroby u osób bez zespołu kruchości oraz bez rozpoznanej ASCVD należy rozważyć docelową HbA1c ≤6,5% (48 mmol/mol) [587, 588]	Ila	B
<b>Leczenie hiperglikemii oraz ryzyka ASCVD/sercowo-nerkowego</b>		
Metformina jest zalecana jako leczenie pierwszego wyboru po ocenie czynności nerek u większości pacjentów bez rozpoznanej wcześniej ASCVD, CKD lub HF [589]	I	B
U osób z DM typu 2 z ASCVD należy rozważyć stosowanie metforminy, chyba że istnieją przeciwwskazania [5, 590–592]	Ila	B
Należy rozważyć unikanie hipoglikemii oraz nadmiernego przyrostu masy ciała [559, 588, 593]	Ila	B
U osób z DM typu 2 oraz ASCVD zaleca się stosowanie GLP-1RA lub inhibitora SGLT2 z udowodnioną skutecznością w zakresie poprawy wyników leczenia w celu redukcji zdarzeń CV i/lub sercowo-nerkowych [590–592]	I	A
U osób z DM typu 2 oraz TOD <sup>c</sup> można rozważyć stosowanie inhibitora SGLT2 lub GLP-1RA z udowodnioną skutecznością w zakresie poprawy wyników leczenia w celu redukcji przyszłej śmiertelności CV i całkowitej [594–597]	Ila	B
U osób z DM typu 2 oraz CKD zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu poprawy wyników leczenia sercowo-nerkowych oraz w zakresie ASCVD [598, 599]	I	A

U osób z DM typu 2 oraz HFrEF zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 z udowodnioną skutecznością w zakresie poprawy wyników leczenia w celu redukcji ilości hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów CV [600–601]

U pacjentów z DM typu 2 bez ASCVD, HF lub CKD należy rozważyć stosowanie inhibitora SGLT2 lub GLP-1RA, uwzględniając oszacowane przyszłe ryzyko (np. za pomocą skali ryzyka ADVANCE lub modelu DIAL) niekorzystnych zdarzeń CVD lub sercowo-nerkowych z profilu czynników ryzyka [602]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych; ‘szczegóły w tabeli 4

Skróty: ACR, współczynnik albumina/kreatynina; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular disease-preterAx and diamicron-MR Controlled Evaluation; ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; CKD, przewlekła choroba nerek; CV, sercowo-naczyniowa; DIAL, diabetes lifetime-perspective prediction; DM, cukrzyca; eGFR, oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; GLP-1RA, agonista receptora peptydu glukagonopodobnego 1; HbA1c, hemoglobina glikowana; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; PA, aktywność fizyczna; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy 2; TOD, uszkodzenie narządu końcowego

I	A
Ila	B

##### 4.8.1. Koncepcja kluczowych czynników ryzyka oraz nowsze paradygmaty

Poza kontrolą glikemii prewencja ASCVD podlega tym samym zasadom co u osób bez DM typu 2. Osiąganie docelowych wartości BP oraz stężeń lipidów jest szczególnie ważne. W niedawnych badaniach wykazano, że leki należące do klas inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose cotransporter 2*) lub agonistów receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1RA, *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*) obniżają ryzyko ASCVD, HF oraz chorób nerek niezależnie od wyjściowego HbA1c oraz od statusu stosowania metforminy. Ta korzyść jest szczególnie wyraźna u pacjentów z rozpoznaną ASCVD, HF lub CKD, lecz wydaje rozszerzać się na grupy wysokiego ryzyka. Doprowadziło to do powstania nowszych algorytmów leczenia.

##### 4.8.1.1. Interwencje w zakresie stylu życia

Postępowanie dotyczące stylu życia jest pierwszym priorytetem w prewencji ASCVD oraz leczeniu DM. Większość pacjentów z DM to osoby otyłe, więc kontrola masy ciała ma kluczowe znaczenie. Możliwa jest adaptacja kilku wzorców odżywiania się, w których dominacja owoców, warzyw, pełnoziarnistych płatków zbożowych oraz niskotłuszczowych źródeł białka jest ważniejsza niż dokładne proporcje głównych makroskładników w całkowitej podaży energii. Należy ograniczyć spożycie soli. Dokładne zalecenia obejmują ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych i trans oraz alkoholu, monitorowanie spożycia wodorowęglanów oraz zwiększenia ilości błonnika w diecie. Dieta śródziemnomorska, w której źródła tłuszczów pochodzą przede wszystkim z jednonienasyconych olejów ma działanie ochronne przed ASCVD. Więcej szczegółów zawarto w rozdziale 4.3.2.

Połączenie treningu aerobowego i oporowego jest skuteczne w zapobieganiu progresji DM typu 2 oraz w uzyskiwaniu kontroli glikemii. Palaczom należy oferować wsparcie w zaprzestaniu palenia tytoniu (rozdz. 4.5). Interwencje w zakresie stylu życia obniżają przyszłe ryzyko mikronaczyniowe i makronaczyniowe, jak rów-

niez śmiertelność w długoterminowej obserwacji [603]. Intensywne zmiany stylu życia z niskokaloryczną dietą oraz średnią redukcją masy ciała w okolicy 10 kg prowadzi do remisji DM typu 2 u około 46% przypadków po roku oraz 36% po 2 latach [585]. U osób ze stanem przedcukrzycowym należy ocenić inne czynniki ryzyka ASCVD zarówno przed (zachęta do poprawy), jak i po zmianie stylu życia [604].

#### 4.8.1.2. Kontrola glikemii

Wyniki badania UKPDS [587] potwierdziły znaczenie intensywnego obniżania stężenia glukozy w kontekście redukcji ryzyka CVD u osób ze świeżo rozpoznaną DM, z lepszymi danymi naukowymi uzasadniającymi stosowanie metforminy, która pozostaje lekiem pierwszego wyboru u większości pacjentów, u których rozpoznano DM. Przeprowadzono trzy badania, by ocenić, czy częstość zdarzeń CV może zostać dalej zredukowana przy bardziej intensywnej kontroli glikemii [559, 588, 593]. Jednakże obserwowano niespodziewany wzrost śmiertelności całkowitej oraz związanej z ASCVD w badaniu *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) [559] oraz podobny trend w badaniu *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) [593]. Wyniki te wzbudziły wątpliwości w sprawie dążenia do ścisłej kontroli glikemii, szczególnie u osób starszych z DM oraz u pacjentów z rozpoznaną ASCVD. Dalsze metaanalizy odpowiednich badań wykazały redukcję częstości AMI niezakończono zgonem oraz epizodów CAD, lecz bez wpływu na częstość udaru mózgu lub całkowitą śmiertelność [605, 606]. Metaanalizy sugerowały, że korzyści w zakresie CVD wynikające ze średniej redukcji HbA1c o 0,9% w ciągu 5 lat były mniejsze niż te wynikające z kontroli stężenia cholesterolu oraz BP. Docelowe wartości HbA1c powinny być indywidualizowane w odniesieniu do charakterystyki i preferencji pacjenta.

Wyniki czterech badań dotyczących zastosowania inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 [607–610] u pacjentów z DM i współistniejącą ASCVD lub z grupy wysokiego ryzyka wykazały równowagę (tzn. bezpieczeństwo), ale nie wyższość w odniesieniu do ryzyka CVD. Jednakże stwierdzono wzrost częstości hospitalizacji z powodu HF podczas stosowania saksagliptyny w badaniu *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Thrombolysis in Myocardial Infarction* (SAVOR-TIMI 53) [608].

#### 4.8.1.3. Nowsze klasy leków przeciwcukrzycowych: korzyści w zakresie chorób sercowo-naczyniowych

Wyniki niedawnych badań dotyczących dwóch klas leków (inhibitory SGLT2 oraz GLP-1RA) wykazały korzyści w zakresie CVD, które wydają się być niezależne od kontroli glikemii oraz, gdy było to oceniane, od wyjściowego stosowania metforminy [596, 597, 611]. Ich wyniki zostały niedawno zebrane w metaanalizie (ryc. uzupełn. 1–4) [590, 591].

Jeżeli chodzi o inhibitory SGLT2, w trzech badaniach wykazano korzyści CV ze stosowania empagliflozyny, kanagliflozyny oraz dapagliflozyny [611–613]. Częstość poważnych zdarzeń CV (MACE, *major adverse CV events*) uległa umiarkowanej redukcji (o 14%) bez ewidentnego wpływu na udary mózgu oraz niejasny wpływ na częstość zawału serca [590]. Jednakże stwierdzono redukcję częstości hospitalizacji z powodu HF/zgonów z powodu CVD o 24% oraz nerkowych punktów końcowych o 44% [590]. Korzyści w zakresie MACE były widoczne jedynie u pacjentów z wyjściową ASCVD, ale korzyści dotyczące HF oraz nerek wydawały się dotyczyć również pacjentów z DM typu 2 z licznymi czynnikami ryzyka. Wyniki niedawnego badania przeprowadzonego na grupie pacjentów z DM typu 2 oraz ASCVD wykazały jednak, że ertugliflozyna jest równoważna placebo w kontekście częstości MACE [614]. Nie jest zatem jasne, czy wyniki te odzwierciedlają efekt klasy leków. W kolejnych czterech badaniach dotyczących inhibitorów SGLT2 zademonstrowano korzyści wynikające ze stosowania kanagliflozyny [598] oraz dapagliflozyny [599] u pacjentów z CKD (w badaniu *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease* [DAPA-CKD] wykazano podobne korzyści u pacjentów bez DM), jak również dapagliflozyny [600] oraz empagliflozyny [601] u pacjentów z HFrEF, przy czym wyniki obu badań wykazały podobne korzyści u pacjentów bez DM.

Specyficzny wzorec wyników badań (np. wczesna separacja krzywych dla częstości hospitalizacji z powodu HF) sugeruje, że korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT2 mogą mieć większy związek z sercowo-nerkowymi efektami hemodynamicznymi niż z miazdżycą [600]. Poza infekcjami w obrębie układu moczowo-płciowego częstość działań niepożądanych (w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej) była zasadniczo niska. W jednym z badań wykazano nadmiar stwierdzanych amputacji i złamań [612], lecz w żadnym z pozostałych badań nie potwierdzono podobnej nierównowagi. Pacjentów należy przeszkolić w zakresie znaczenia higieny układu moczowo-płciowego przed wdrożeniem leczenia tymi preparatami.

Leki GLP-1RA obniżają częstość MACE, zgonów CV oraz zgonów z dowolnej przyczyny o około 12% z około 9-procentową redukcją częstości zawału serca oraz 16-procentową redukcją częstości udaru mózgu [591]. Co więcej, obserwuje się redukcję HF o 9% oraz złożonego nerkowego punktu końcowego o 17%. Wyniki te nie mogą być wytłumaczone przez obniżenie glikemii, a wyniki wielu badań dotyczących inhibitorów SGLT2 oraz GLP-1RA wykazały w analizach podgrup, że korzyść ta może być niezależna od stosowania metforminy [594–597]. Większość badań prowadzono wśród pacjentów z ASCVD lub jak w badaniu *Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes* (REWIND), z istotną proporcją pacjentów z wysokim ryzykiem CVD [615]. Działania niepożądane tej klasy leków obejmują przede wszystkim

nudności i wymioty, które mogą zmniejszać stopniowe zwiększanie dawki. Ryzyko hipoglikemii można obniżyć poprzez obniżanie dawek pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny.

Bardzo pozytywne wyniki leczenia tymi dwoma klasami leków (inhibitory SGLT2 oraz GLP-1RA) doprowadziły do błyskawicznych zmian algorytmów leczenia DM, lecz z pewnymi różnicami w interpretacji [602]. Większość wytycznych DM, w tym konsensus wydany w 2020 roku przez *American Diabetes Association* (ADA)/*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) [592], zaleca, by metformina była lekiem pierwszego wyboru, podczas gdy wytyczne ESC [5] twierdziły w 2019 roku, że inhibitory SGLT2 oraz GLP-1RA mogą być stosowane bez metforminy u osób z DM oraz CVD lub z wysokim ryzykiem CVD [602]. Część grup piszących konsensus ADA/EASD oraz wytyczne ESC [616] spotkała się jako panel ekspercki. Podkreślał on zasadnicze podobieństwo podejścia oraz konieczność zapewnienia, by osoby z DM typu 2, CVD, HF lub CKD były leczone odpowiednio za pomocą inhibitorów SGLT2 lub GLP-1RA. Eksperci skłaniali, że takie postępowanie powinno być wdrażane niezależnie od wyjściowej terapii, kontroli glikemii lub zindywidualizowanych celów terapeutycznych [616]. Według ESC należy rozważyć metforminę, jednak nie jest ona obowiązkowym lekiem pierwszej linii u pacjentów z ASCVD lub danymi wskazującymi na TOD. Z pewnością wdrożenie metforminy u takich pacjentów nie powinno doprowadzać do rezygnacji lub opóźnienia wdrożenia inhibitorów SGLT2 lub GLP-1RA o udowodnionym działaniu. Ocena ryzyka z wykorzystaniem odpowiednich skal oraz analiza efektywności kosztowej byłyby przydatne w ocenie, u których pacjentów bez ASCVD lub danych wskazujących na TOD można zalecić stosowanie nowszych leków. Poza tym aktualnie brakuje danych naukowych na związek między płcią a obserwowanymi korzyściami. W końcu, pacjenci z DM typu 2 powinni uczestniczyć w procesie podejmowania decyzji po wyjaśnieniu potencjalnych korzyści oraz działań niepożądanych leków.

#### 4.8.2. Cukrzyca typu 1

W badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) udowodniono znaczenie ścisłej kontroli glikemii w celu redukcji ryzyka chorób mikronaczyniowych i makronaczyniowych u kobiet i mężczyzn z DM typu 1 [617]. W badaniu tym trwająca 27 lat obserwacja wykazała, że 6,5 roku intensywnej terapii DM wiązało się z umiarkowanie niższą śmiertelnością z dowolnej przyczyny [617]. Docelowa wartość HbA1c wynosząca 6,5%–7,5% (48–58 mmol/mol) wydaje się być dobrze zrównoważonym wyborem w leczeniu długoterminowym.

Niedawno wykazano, że metformina nie spowalnia progresji IMT tętnic szyjnych u osób z DM typu 1 z wyższym ryzykiem CVD [618]. Jej stosowanie nie jest zalecane w DM typu 1 w tym wskazaniu. Inhibitory SGLT2 poprawiają

kontrolę metaboliczną w DM typu 1 i mogą uzupełniać insulinoterapię u wybranych pacjentów.

### 4.9. Leczenie przeciwzakrzepowe

#### Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg dziennie jest zalecany w prewencji wtórnej CVD [619]	I	A
Klopidogrel w dawce 75 mg dziennie jest zalecany jako alternatywa dla kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej CVD u pacjentów z nietolerancją kwasu acetylosalicylowego [620]	I	B
Można rozważyć klopidogrel w dawce 75 mg dziennie jako lek preferowany w stosunku do kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z rozpoznaną ASCVD [620, 621]	IIb	A
Jednoczesne stosowanie inhibitora pompy protonowej jest zalecane u pacjentów przyjmujących lek przeciwplatetkowy z wysokim ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego [622, 623]	I	A
U pacjentów z DM lub bardzo wysokim ryzykiem CVD można rozważyć kwas acetylosalicylowy w niskiej dawce w ramach prewencji pierwotnej w razie braku jasnych przeciwwskazań [5, 624, 625]	IIb	A
Leczenie przeciwplatetkowe nie jest zalecane u osób z niskim/umiarkowanym ryzykiem CV z powodu zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia [624, 626–630]	III	A

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych  
Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą;  
CV, sercowo-naczyniowa; DM, cukrzyca

#### 4.9.1. Leczenie przeciwzakrzepowe u osób bez choroby związanej z miażdżycą

W 2009 roku metaanaliza danych pacjentów z niskim ryzykiem CVD wykazała 12-procentową redukcję ASCVD podczas stosowania kwasu acetylosalicylowego, jednak przy znamienym wzroście częstości poważnego krwawienia [619]. Redukcja ryzyka CVD oraz ryzyko krwawienia były podobne u mężczyzn i kobiet [631]. Wyniki bardziej aktualnych badań dotyczących prewencji pierwotnej wykazały brak lub niewielką korzyść u pacjentów bez ASCVD oraz spójny wzrost częstości krwawień [624, 626, 627]. Zaktualizowana metaanaliza nie wykazała zmniejszenia śmiertelności CV oraz całkowitej podczas stosowania kwasu acetylosalicylowego, jednak zademonstrowała niższe ryzyko zawału serca niezakończonych zgonem (RR, 0,82) oraz udaru niedokrwiennego mózgu (RR, 0,87) [628]. Odwrotnie, kwas acetylosalicylowy był związany z wyższym ryzykiem poważnego krwawienia (RR, 1,50), krwawienia wewnątrznaczyniowego (RR, 1,32) oraz poważnego krwawienia do przewodu pokarmowego (RR, 1,52), bez różnic w ryzyku krwawienia zakończonego zgonem (RR 1,09). Ryzyko krwawienia było szczególnie podwyższone u osób starszych. Inne niedawno opublikowane metaanalizy przyniosły podobne rezultaty [629, 630]. Ogólnie rzecz biorąc, chociaż kwas acetylosalicylowy nie powinien być stosowany rutynowo u pacjentów bez stwierdzonej ASCVD nie możemy wykluczyć, że u części pacjentów wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka CVD korzyści mogą przewyższać ryzyko [632, 633]. U pacjentów z DM oraz bez ewidentnej ASCVD badanie ASCEND wykazało 12-procentową redukcję ryzyka oraz znaczny wzrost częstości poważnego krwawienia, jednak nie krwawienia

wewnątrzczaszkowego lub zakończonego zgonem [624]. Metaanaliza dotycząca stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej w DM określiła liczbę pacjentów, których należy poddać leczeniu na 95 w celu zapobieżenia jednemu poważnemu zdarzeniu niedokrwieniemu w obserwacji 5-letniej [625]. Stąd u pacjentów z DM można rozważyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego w przypadku szczególnie wysokiego ryzyka CVD. Zaledwie jeden na czterech pacjentów w badaniu ASCEND był leczony inhibitorem pompy protonowej. Szersze stosowanie mogłoby potencjalnie zwiększyć korzyść ze stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej u pacjentów z wyższym ryzykiem związanym z miażdżycą.

U pozornie zdrowych osób w wieku <70 lat z (bardzo) wysokim ryzykiem CVD potrzebne są dalsze badania. Do tego czasu decyzje w tej grupie pacjentów należy podejmować indywidualnie, biorąc pod uwagę ryzyko powikłań niedokrwiennych i krwotocznych.

#### 4.9.2. Leczenie przeciwzakrzepowe u osób ze stwierdzoną chorobą związaną z miażdżycą

W przypadku rozpoznanej choroby związanej z miażdżycą stosowanie kwasu acetylosalicylowego jest związane z istotną redukcją poważnych zdarzeń naczyniowych, w tym udaru mózgu oraz zdarzeń wieńcowych, jak również 10-procentową redukcją śmiertelności [619]. Te korzyści przewyższają ryzyko krwawienia.

U pacjentów z wywiadem zawału serca, udaru mózgu lub LEAD kłopidogrel okazał się nieco lepszy niż kwas acetylosalicylowy w kontekście zdarzeń niedokrwiennych przy podobnym profilu bezpieczeństwa [620]. Analiza podgrup sugerowała większą korzyść ze stosowania kłopidogrelu u pacjentów z LEAD. Metaanaliza wykazała klinicznie umiarkowaną redukcję ryzyka podczas stosowania inhibitora P2Y<sub>12</sub> w monoterapii (liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu dla uniknięcia jednego punktu końcowego: 244) oraz brak efektu w zakresie śmiertelności z każdej przyczyny lub naczyniowej oraz poważnego krwawienia [621]. Więcej informacji na temat leczenia przeciwzakrzepowego w CAD, choroby mózgowo-naczyniowej oraz LEAD, w tym potencjalne wskazania do leczenia podwójnego u pacjentów z LEAD, przedstawiono w rozdziale 6.

#### 4.9.3. Inhibitory pompy protonowej

Inhibitory pompy protonowej zmniejszają ryzyko krwawienia do przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych lekami przeciwpłytkowymi i mogą być przydatną terapią dodatkową w celu poprawy bezpieczeństwa [634, 635]. Inhibitory pompy protonowej specyficznie hamujące CYP2C19 (omeprazol lub esomeprazol) mogą redukować farmakodynamiczną odpowiedź na kłopidogrel. Chociaż nie dowiedziono, by ta interakcja wpływała na ryzyko zdarzeń niedokrwiennych, to jednoczesne podawanie omeprazolu lub esomeprazolu z kłopidogrelem nie jest zalecane [622].

### 4.10. Leczenie przeciwzapalne

#### Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzapalnego

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Można rozważyć stosowanie niskiej dawki kolchicyny (0,5 mg 1×/dziennie) w ramach prewencji wtórnej CVD, szczególnie jeżeli inne czynniki ryzyka są niewystarczająco kontrolowane lub jeżeli dochodzi do nawracających epizodów CVD podczas stosowania optymalnego leczenia	IIb	A

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych  
Skróty: CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego

Stwierdzenie, że proces rozwoju miażdżycy ma elementy zapalne doprowadził do przebadania różnorodnych terapii przeciwzapalnych w ostatnich latach. Pierwszym badaniem, które oceniało skutki zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego bez wpływania na poziom lipidów, było badanie CANTOS (*Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study*), w którym przeciwciało monoklonalne, kanakinumab, dostarczyło danych na prawdziwość koncepcji leczenia przeciwzapalnego u pacjentów wysokiego ryzyka [636]. Lek ten nie był dalej badany w tym wskazaniu z uwagi na ryzyko infekcji zakończonej zgonem oraz wysoki koszt. Metotreksat był drugim lekiem przeciwzapalnym badanym w tym celu, jednak nie wykazano jego skuteczności w redukcji punktów końcowych związanych z CVD [637].

W 2019 roku w badaniu COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*) wykazano istotną redukcję (HR 0,77) częstości punktów końcowych związanych z CVD podczas stosowania niskich dawek kolchicyny (0,5 mg 1×/dziennie) u pacjentów z niedawnym AMI. Opublikowane później badanie LoDoCo2 (*second low-dose colchicine*) potwierdziło te wyniki u pacjentów z przewlekłą CAD (HR 0,69) [85]. W badaniu tym zaobserwowano trend w kierunku zwiększonej śmiertelności nie-CV, która wymaga dalszej uwagi.

Stosowanie kolchicyny w codziennej praktyce wymaga potwierdzenia w oparciu o kolejne badania kliniczne oraz doświadczenia praktyczne. Niemniej jednak, obiecujące wyniki uzasadniają rozważenie niskiej dawki kolchicyny u wybranych pacjentów wysokiego ryzyka.

### 4.11 Rehabilitacja kardiologiczna

#### Zalecenia dotyczące rehabilitacji kardiologicznej

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się udział w nadzorowanej medycznie, ustrukturyzowanej, kompleksowej, multidyscyplinarnej EBCR oraz programach prewencyjnych u pacjentów po epizodzie ASCVD i/lub rewaskularyzacji oraz u pacjentów z HF (głównie HFrEF) w celu poprawy wyników leczenia [638–642]	I	A
Należy rozważyć wdrożenie metod zwiększających częstość kierowania i przyjmowania na CR i programy prewencji (tzn. elektroniczne podpowiedzi lub automatyczne kierowanie, wizyty w celu skierowania oraz komunikacyjne, ustrukturyzowana obserwacja prowadzona przez pielęgniarki lub pracowników medycznych, jak również wczesne rozpoczęcie programu po wypisie) [643–646]	IIa	B

Można rozważyć domową CR, telezdrowie oraz interwencje mHealth w celu zwiększenia udziału pacjenta oraz długoterminowego stosowania się do zdrowych zachowań [647, 648]

IIb	B
-----	---

\*Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; CR, rehabilitacja kardiologiczna; EBCR, rehabilitacja kardiologiczna oparta na ćwiczeniach; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; mHealth, opieka zdrowotna oparta na urządzeniach mobilnych

Rehabilitacja kardiologiczna jest kompleksową, multidyscyplinarną interwencją obejmującą nie tylko ćwiczenia fizyczne oraz poradnictwo w zakresie PA, ale również edukację, modyfikację czynników ryzyka, doradztwo dietetyczne/żywnościowe oraz wsparcie zawodowe i psychosocjalne [358]. Programy rehabilitacji i prewencji po epizodach ASCVD lub rewaskularyzacji zmniejszają częstość hospitalizacji CV, zawału serca, śmiertelności CV oraz, w niektórych programach, śmiertelności z każdej przyczyny [638, 640–642]. Mogą one także redukować objawy depresyjne/lękowe [649]. U pacjentów z przewlekłą HF (głównie HFrEF) rehabilitacja kardiologiczna oparta na ćwiczeniach (EBCR, *exercise based cardiac rehabilitation*) może wpływać korzystnie na śmiertelność z każdej przyczyny, obniżyć liczbę przyjęć do szpitala oraz poprawiać wydolność fizyczną i jakość życia [639, 650]. Rehabilitacja kardiologiczna jest zasadniczo efektywna kosztowo [651].

Badania kliniczne oraz rejestrowe są istotnie heterogenne, co wpływa na krajowe wytyczne, ustawodawstwo oraz refundację kosztów [652, 653]. Wyniki niedawnych przeglądów dostarczyły klinicyście minimalnych wymogów wobec udanej CR po ACS lub zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego:

- CR jest kompleksową multidyscyplinarną interwencją [466, 649, 654, 655];
- CR jest nadzorowana i wykonywana przez adekwatnie przeszkolonych pracowników medycznych, w tym kardiologów [649];
- CR rozpoczyna się jak najszybciej po wyjściowym epizodzie CV [649];
- EBCR obejmuje ćwiczenia aerobowe i oporowe, które powinny być dobierane indywidualnie na podstawie przedtreningowych badań przesiewowych i testów ćwiczeniowych [656];
- Intensywność EBCR (liczba tygodni treningu x średnia liczba sesji/tydzień x średni czas trwania sesji w minutach) przekracza 1000 [638];
- Liczba sesji EBCR musi przekraczać 36 [641];
- Podczas CR należy zająć się wszystkimi stwierdzonymi czynnikami ryzyka CV i podjąć ich leczenie [642].

Niedawno *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC) zaproponowało minimalne i optymalne standardy poprawy prewencji wtórnej poprzez wdrażanie programów CR w Europie [657].

Chociaż zalecenie programu treningowego powinno przyjąć założenia modelu FITT (*frequency, intensity, time duration, and type of exercise*; częstotliwość, intensywność,

czas trwania oraz typ ćwiczeń), to istnieje w tym zakresie rozbieżność i niezgoda między klinicystami [658]. W celu optymalizacji treningu EAPC wdrożyło cyfrowe, interaktywne narzędzie wspierające podejmowanie decyzji — *the Exercise Prescription in Everyday practice & Rehabilitation Training Tool* (the EXPERT Tool) ([www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/expert-tool](http://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/expert-tool)) [659]. Żaden pojedynczy element treningu nie jest istotnym predyktorem śmiertelności i jedynie stosowanie się do całości interwencji poprawia wyniki leczenia [660].

Pomimo dowiedzionych korzyści, częstość kierowania, udziału oraz implementacji jest niska [653, 660, 661]. Częstość zgłaszania się wydaje się być niższa u kobiet, jednak na udział i stosowanie się do zalecanego programu wpływają inne czynniki osobowe, międzyludzkie, kliniczne, logistyczne, związane z systemem opieki zdrowotnej oraz programem CR [662]. Częstość włączania do CR jest wyższa, jeżeli wyszkolone pielęgniarki oraz zjednoczeni świadczeniodawcy prowadzą interwencję twarzą w twarz, podczas gdy stosowanie się może być wyższe, gdy wdrażane są interwencje zdalne (tzn. domowe) [643]. Programy koordynowane przez pielęgniarki mogą zwiększać ich skuteczność [644–646]. Domowa CR z lub bez telemonitoringu może wpływać na zwiększenie uczestnictwa i wydaje się mieć podobną skuteczność jak CR w ośrodkach rehabilitacyjnych [647]. Interwencje telezdrowotne są bardziej skuteczne niż brak interwencji [648], lecz mogą również dopełniać konwencjonalną CR. Ponadto opieka zdrowotna wykorzystująca urządzenia mobilne (mHealth) prowadzona przy pomocy smartfonów może być równie skuteczna jak tradycyjna CR w ośrodkach rehabilitacyjnych, wykazując istotną poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem [663]. Te nowe interwencje mogą wspierać pacjenta w długoterminowym utrzymaniu zachowań zdrowotnych po wyspecjalizowanych programach CR [664].

## 5. STRATEGIE INTERWENCYJNE NA POZIOMIE POPULACYJNYM

**Zalecenia dotyczące strategii interwencyjnych na poziomie populacyjnym**

Rekomendacje	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b,c</sup>
Strategie i podejście populacyjne do <b>PA, diety, palenia i używania wyrobów tytoniowych oraz alkoholu</b> w ograniczeniach i nakazach rządowych, mediach i edukacji, oznakowaniu i informowaniu, zachętach ekonomicznych, szkołach, miejscach pracy i społecznościach lokalnych podlegają różnym klasom rekomendacji (zob. odpowiednie tabele dla rozdz. 5 w Suplemencie)		
W celu zmniejszenia śmiertelności i chorobowości na CVD zaleca się wdrożenie środków służących redukcji zanieczyszczenia powietrza, w tym redukcji emisji PM i zanieczyszczeń gazowych, ograniczenia zużycia paliw kopalnych oraz ograniczenia emisji dwutlenku węgla	I	C

\*Klasa rekomendacji; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>poziom wiarygodności danych odnosi się nieco gorzej do strategii interwencyjnych, a rodzaj danych empirycznych różni się znacznie dla poszczególnych sugerowanych podejść  
Skróty: CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; PA, aktywność fizyczna; PM, cząstki stałe

### 5.1. Podejście do profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych na poziomie populacyjnym

Podejście do profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych na poziomie populacyjnym skupia się na działaniach ogólnych, wymagających szerokich interwencji w zakresie zdrowia publicznego, wymierzonych w styl życia oraz promowanie nadzoru nad CVD. Działania te mają na celu zajęcie się populacjami i zmianę przypisanego im ryzyka populacji. Wynika to z paradoksu prewencyjnego, opisanego przez Geoffreya Rose'a w 1981 roku [665]. Ryzyko przypisane populacji zależy od RR oraz od występowania czynnika ryzyka w populacji ogólnej. Jeśli występowanie znaczącego czynnika RR jest niskie, ryzyko przypisane populacji może być niewielkie. Odwrotnie zaś, jeżeli czynnik RR o małym wpływie występuje często, ryzyko przypisane populacji może być wysokie. Zgodnie z paradygmatem Geoffreya Rose'a takie podejście do profilaktyki zakłada, że niewielkie przesunięcie ryzyka danej choroby w obrębie całej populacji konsekwentnie prowadzi do większej redukcji obciążenia chorobą niż samo duże przesunięcie u osób z wysokim ryzykiem [667, 668]. Innymi słowy, wiele osób narażonych na małe ryzyko może generować więcej chorób niż kilka narażonych na wyraźne ryzyko. Takie podejście na skalę całej populacji — w przeciwieństwie do strategii nacelowanych na osoby o wysokim ryzyku — ma wiele zalet na poziomie populacyjnym, podczas gdy czasami przynosi niewielką korzyść na poziomie jednostki, ponieważ odnosi się do zdrowia układu CV dużej liczby osób przez cały okres trwania ich życia. Warto wspomnieć, że strategie profilaktyki u osób z grupy wysokiego ryzyka, jak i na poziomie populacyjnym nie wykluczają się wzajemnie, dlatego muszą ze sobą współistnieć.

Występowanie stanów związanych z wysokim ryzykiem oraz częstość występowania CVD mogą różnić się w poszczególnych krajach. Znane jest wiele przyczyn leżących u ich podstaw i są one ściśle związane z nawykami żywieniowymi, PA, paleniem, alkoholem, zatrudnieniem, depryzacją społeczną oraz środowiskiem. Celem podejścia populacyjnego w profilaktyce CVD jest kontrola czynnika leżącego u podłoża zdrowia CV i w ten sposób zmniejszenie częstości występowania w populacji. Podejście populacyjne może przynieść wiele korzyści, takich jak zmniejszenie luki w nierównościach w zdrowiu, zapobieganie innym chorobom, takim jak nowotwory złośliwe, choroby płuc czy DM typu 2, oszczędności płynące z unikniętych incydentów CV i wcześniejszej emerytury z powodu problemów zdrowotnych.

Zachowanie jednostki jest realizowane w środowisku o hierarchicznych poziomach, które obejmują indywidualne wybory, wpływ rodziny, grupy etniczne i kulturowe, miejsce pracy, opiekę zdrowotną i strategię na poziomie regionalnym, państwowym i globalnym (np. strategię Unii Europejskiej [EU, *European Union*] czy międzynarodowe porozumienia handlowe). Celem tego rozdziału wytycznych jest przedstawienie opartych na

danych naukowych propozycji najbardziej skutecznych interwencji nakierowanych na zmniejszenie ryzyka CVD na poziomie populacyjnym, poprawę zdrowia w zakresie CVD i promocję zdrowych wyborów na poziomie społeczności regionalnych i globalnych. Wyzwań zdrowotnych nie da się rozwiązać przy pomocy samych systemów opieki zdrowotnej i wymagają one wsparcia politycznego. Aby przybliżyć ten problem, od 1990 roku WHO organizuje Globalne Konferencje Promocji Zdrowia.

### 5.2. Interwencje na poziomie populacyjnym dotyczące konkretnych czynników ryzyka

Interwencje na poziomie populacyjnym mają na celu zmianę środowiska społecznego, modyfikację pewnych determinant społecznych zdrowia i zachęcać do zmian indywidualnego zachowania i ekspozycji na czynniki ryzyka. Społeczne determinanty zdrowia obejmują status socjoekonomiczny (wykształcenie, zawód i dochód), nierówności majątkowe, sąsiedztwo i urbanistykę czy sieci społeczne, by wymienić tylko kilka. Pracownicy opieki zdrowotnej odgrywają ważną rolę w promowaniu opartych na danych naukowych interwencji na poziomie populacyjnym. Modyfikując ogólny kontekst, można domyślnie zachęcać do podejmowania zdrowych wyborów w całych populacjach (wszystkie grupy wiekowe i te szczególnie podatne). Zadaniem zarówno władz państwowych, jak i lokalnych jest tworzenie środowisk społecznych, które umożliwiają zdrowsze wzorce postępowania, uwzględniając świadomość zdrowotną [669, 670]. Przedstawione tu dane naukowe opierają się na aktualnych kompleksowych przeglądach i indywidualnych badaniach, z uwzględnieniem, że rzadko kiedy RCT nadają się do oceny interwencji na poziomie populacyjnym (w przeciwieństwie do interwencji na poziomie indywidualnym) [671, 672]. Znaczenie chorób serca u kobiet stało się oczywiste, a różnice płciowe w profilaktyce CVD pociągnęły za sobą kampanie świadomości skierowane do danej płci, których celem jest zmniejszenie różnic płciowych w badaniach i opiece klinicznej. Zapoznając się z tym rozdziałem, należy uświadomić sobie, że często istnieją żywotne interesy, które mogą wpływać na decyzje polityczne dotyczące promocji zdrowia.

W Suplemencie dla tego rozdziału zamieszczono dane naukowe dotyczące strategii działania na poziomie populacyjnym, zajmujące się interwencjami dotyczącymi konkretnych czynników ryzyka: PA (rozdz. 5.2.1), dieta (rozdz. 5.2.2), palenie i używanie wyrobów tytoniowych (rozdz. 5.2.3) oraz konsumpcja alkoholu (rozdz. 5.2.4). Zmiany stylu życia na poziomie populacyjnym wymagają dużej ilości czasu, mogą być drogie i muszą być utrzymane przez dłuższy czas. Ponadto korzyści mogą przejawiać się wolniej, jednak utrzymują się przez długi czas i poprawiają jakość życia związaną ze zdrowiem oraz samopoczucie.

#### 5.2.1. Aktywność fizyczna

Zob. rozdz. 3.1 Suplementu.

**5.2.2. Dieta**

Zob. rozdz. 3.2 Suplementu.

**5.2.3. Palenie i użycie wyrobów tytoniowych**

Zob. rozdz. 3.3 Suplementu.

**5.2.4. Alkohol**

Zob. rozdz. 3.4 Suplementu.

**5.3. Środowisko, zanieczyszczenie powietrza oraz zmiany klimatyczne**

Zanieczyszczenie powietrza przyczynia się do śmiertelności i chorobowości. Zwiększa ono wyraźnie ryzyko chorób układu oddechowego i CV, zwłaszcza CAD, HF, arytmii, nagłego zatrzymania krążenia, chorób naczyń mózgowych oraz żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [158, 673, 674]. Utrata spodziewanego czasu życia wynikająca z zanieczyszczenia powietrza jest szacowana na 2,9 lat, odpowiadając za 8,8 milionów dodatkowych zgonów rocznie na całym świecie [159]. Prawdopodobne mechanizmy wiążące zanieczyszczenie powietrza z CVD obejmują promowanie rozwoju miażdżycy, zapalenia, stanu prozakrzepowego, układowej dysfunkcji naczyń, włóknienia mięśnia sercowego, zmian epigenetycznych oraz interakcję z tradycyjnymi czynnikami ryzyka [158].

Istotnymi źródłami drobnych cząsteczek są ruch drogowy, elektrownie oraz przemysłowe i domowe systemy ogrzewania wykorzystujące olej, węgiel i drewno. Głównymi składnikami zanieczyszczenia powietrza są zawieszone PM (sięgające od cząstek grubych o średnicy 2,5–10 µm, przez cząsteczki drobne o średnicy <2,5 µm [PM<sub>2,5</sub>], aż do cząsteczek ultradrobnych o średnicy <0,1 µm) oraz zanieczyszczeń gazowych takich jak ozon, dwutlenek azotu, lotne związki organiczne, tlenek węgla oraz dwutlenek siarki, produkowane przede wszystkim na drodze spalania paliw kopalnych [158, 675]. Nawet jedna trzecia Europejczyków żyjących w rejonach miejskich jest narażona na poziomy przekraczające standardy jakości powietrza narzucane przez EU. Komisja EU wydała pakiet reguł, które mają zostać wdrożone do 2030 roku ze środkami redukcji szkodliwej emisji z ruchu drogowego, elektrowni oraz rolnictwa.

Należy także wspomnieć zanieczyszczenie powietrza wewnątrz budynków oraz narażenie na hałas. Zanieczyszczenie powietrza pochodzące z gospodarstwa domowego, powstające w wyniku spalania biomasy, odpowiada za ponad 3 miliony zgonów na świecie [38]. Według szacunków WHO, 30% populacji europejskiej jest narażona na nocny poziom hałasu przekraczający 55 dB [161]. Te poziomy są związane z nadciśnieniem tętniczym, miażdżycą, CAD, śmiertelnością CV oraz udarem mózgu. Należy zauważyć, że do tej pory nie wykazano korzyści zdrowotnych z prób redukcji narażenia na hałas [161].

Ocenie poddano także stopień, w jaki narażenie środowiskowe dotyczące gleby i wody przyczynia się do CVD [157]. Interwencje mające na celu redukcję tych

zanieczyszczeń, w tym regulacje dotyczące fabryk oraz kontrole wody pitnej [157].

Stowarzyszenia pacjentów oraz personel medyczny odgrywają ważną rolę we wspieraniu edukacji i inicjatywie politycznej. Potrzebne są informacje na temat zachowania pacjentów podczas okresów nasilonego smogu. Zachęty ekonomiczne, takie jak obniżenie podatków od samochodów elektrycznych i hybrydowych, mogą przyczynić się do poprawy jakości powietrza, podobnie jak ulgi dotyczące transportu publicznego. Niezbędne jest przyspieszenie projektowania urbanistycznego promującego budowanie nowych domów i szkół w obszarach odległych od autostrad i ośrodków przemysłowych generujących zanieczyszczenie.

Konieczne jest także promowanie legislacji „czystego powietrza” mającej na celu promocję redukcji emisji cząsteczek oraz promocję transportu publicznego. Pilność akceptacji tego, co może wydawać się „poświęceniem komfortu” w celu uzyskania długoterminowych korzyści zdrowotnych, jak również przejściowo wysokie koszty reorganizacji całych sektorów przemysłu, prawdopodobnie pozostaje głównym dylematem w podejściu populacyjnym. Przykładem takiej legislacji jest Europejski Zielony Ład (*European Green Deal*), zgodnie z którym EU planuje uzyskać neutralność klimatyczną do 2050 roku.

**5.3.1. Zmiany klimatyczne**

Zmiany klimatyczne wynikające ze wzrostu wykorzystania paliw kopalnych jako głównego źródła zarówno zanieczyszczenia powietrza, jak i gazów „cieplarnianych”, stają się poważnym problemem dotyczącym zdrowia publicznego i środowiska. Środki społeczne, aby ograniczyć takie paliwa i przejść na źródła odnawialne, stają się ważnym ograniczeniem zanieczyszczenia powietrza i zmian klimatycznych [676]. Wpływ diety, szczególnie długoterminowej niezrównoważonej produkcji żywności na bazie mięsa, a także wpływ siedzącego trybu życia na czynniki oddziałujące na klimat, będą musiały zostać uwzględnione przez decydentów.

**5.4. Implikacje dla polityki zdrowia publicznego oraz poparcia na poziomie rządowym i pozarządowym**

Zob. rozdz. 3.5 Suplementu.

**6. OPTIMALIZACJA RYZYKA W POSZCZEGÓLNYCH CHOROBYCH UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO**

Poniższy rozdział odnosi się do prewencji CVD w poszczególnych kontekstach klinicznych. Znaczna liczba pacjentów już wcześniej cierpi na takie choroby, co naraża ich na dodatkowe ryzyko. Ogólne zasady modyfikacji stylu życia oraz leczenia głównych czynników ryzyka przedstawiono w rozdziale 4. W tym rozdziale dodano jedynie aspekty specyficzne dla omawianych chorób.

## 6.1. Choroba wieńcowa

Ostre postępowanie w zespołach wieńcowych przedstawiono szczegółowo w opublikowanych niedawno wytycznych [677–680].

W kwestii leczenia przeciwzakrzepowego podwójne leczenie przeciw płytkowe (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) przez 12 miesięcy, preferencyjnie z wykorzystaniem prasugrelu lub tikagreloru jest standardową terapią przeciwzakrzepową po ACS [681–683]. Istnieją sprzeczne dane na temat wyższości prasugrelu nad tikagrelorem [684, 685]. Półroczny okres stosowania DAPT po ACS jest zasadniczo za krótki [686], lecz może zostać rozważony u wybranych pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia.

U pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS, *chronic coronary syndromes*) poddawanych planowej PCI standardowy czas trwania DAPT wynosi 6 miesięcy, jednak jego skrócenie do 1–3 miesięcy jest opcją, gdy ryzyko krwawienia jest bardzo wysokie [622]. Kłopidogrel jest inhibitorem P2Y<sub>12</sub> z wyboru, lecz prasugrel i tikagrelor mogą być rozważone po kompleksowych zabiegach [622].

Przedłużona DAPT (>12 miesięcy) po PCI z powodu ACS lub CCS stanowi opcję u pacjentów, którzy dobrze tolerują DAPT oraz charakteryzują się wysokim ryzykiem niedokrwinnym [687, 688]. U pacjentów ze stabilną CAD hamowanie dwóch szlaków z wykorzystaniem niskich dawek rywaroksabanu (2,5 mg 2 × na dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego poprawiało wyniki leczenia w zakresie CV kosztem większej częstości poważnych krwawień w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w monoterapii [83].

Uwzględniając powyższe dane oraz zgodnie z wytycznymi postępowania w CCS, należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego (inhibitora P2Y<sub>12</sub> lub rywaroksabanu w niskiej dawce) do kwasu acetylosalicylowego w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów z wysokim ryzykiem niedokrwinnym oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia. Można to także rozważyć u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem niedokrwinnym oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia, jednak korzyści w tej grupie są mniejsze [622]. Więcej szczegółów na temat leczenia przeciwzakrzepowego można znaleźć w wytycznych ESC postępowania w CCS [622].

### Zalecenia dotyczące pacjentów z chorobą niedokrwinną serca

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg na dobę jest zalecany u pacjentów z wywiadem zawału serca lub rewaskularyzacji [619]	I	A
Kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg na dobę można rozważyć u pacjentów bez wywiadu zawału serca lub rewaskularyzacji, ale z jednoznacznymi danymi wskazującymi na CAD w badaniach obrazowych [622]	IIb	C
W ACS zaleca się DAPT z wykorzystaniem inhibitora P2Y <sub>12</sub> w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym przez 12 miesięcy, chyba że istnieją przeciwwskazania, takie jak wysokie ryzyko krwawienia [681–683]	I	A
U pacjentów z CCS zaleca się kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę jako dodatek do kwasu acetylosalicylowego przez 6 miesięcy po stentowaniu naczyń wieńcowych niezależnie od typu stentu, chyba że wskazane jest krótsze trwanie terapii (1–3 miesięcy) z powodu ryzyka wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu [622]	I	A

Należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego (inhibitora P2Y<sub>12</sub> lub rywaroksabanu w niskiej dawce) do kwasu acetylosalicylowego w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów z wysokim ryzykiem niedokrwinnym oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia [83, 622, 687–689]

Dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do kwasu acetylosalicylowego w ramach długoterminowej prewencji wtórnej można rozważyć u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zdarzeń niedokrwinnych oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia [83, 622, 687–689]

Inhibitory ACE (lub ARB) są zalecane, jeżeli współistnieją inne schorzenia (np. HF, nadciśnienie tętnicze lub DM) [622]

Beta-adrenolityki są wskazane u pacjentów z dysfunkcją LV lub skurczową HF [622]

U pacjentów z rozpoznaną ASCVD, zaleca się doustne leczenie hipolipemizujące z docelową wartością LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dl) oraz >50% redukcją stężenia LDL-C w porównaniu z wartością wyjściową

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych

Skróty: ACE, enzym konwertujący angiotensynę; ACS, ostre zespoły wieńcowe; ARB, bloker receptora angiotensyny; ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; CAD, choroba wieńcowa; CCS, przewlekłe zespoły wieńcowe; DAPT, podwójne leczenie przeciw płytkowe; DM, cukrzyca; HF, niewydolność serca; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; LV, lewa komora serca

IIa	A
IIb	A
I	A
I	A
I	A

Postępowanie w dyslipidemii oraz nadciśnieniu tętniczym u pacjentów z CAD omówiono odpowiednio w **rozdz. 4.6 i 4.7**. Z zaleceniami odnośnie do stosowania inhibitorów ACE, ARB i beta-adrenolityków można zapoznać się w wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w CCS z 2019 roku [622].

## 6.2. Niewydolność serca

Leczenie HF ma na celu uzyskanie poprawy w zakresie śmiertelności, częstości hospitalizacji oraz jakości życia [690]. W osiągnięciu tych celów fundamentalne znaczenie mają programy opieki multidyscyplinarnej oraz ustrukturyzowana obserwacja z edukacją pacjenta, optymalizacja leczenia, stosowanie technik telezdrowia, zmiany stylu życia, wsparcie psychosocjalne oraz poprawa dostępu do opieki [691–694].

W odniesieniu do optymalizacji czynników ryzyka CVD podobne podstawowe zasady obowiązują u pacjentów z oraz bez HF. Jednakże w HF niskie stężenie cholesterolu [695, 696] oraz niska masa ciała są związane ze zwiększoną śmiertelnością [697, 698]. Wdrażanie leczenia hipolipemizującego nie jest wskazane u pacjentów z HF bez przekonujących wskazań do jego stosowania [3]. Podczas gdy nieintencjonalna utrata masy ciała jest związana z gorszą prognozą niezależnie od wyjściowego BMI, to skutki intencjonalnej utraty masy ciała pozostają niejasne.

Odwrotnie, regularne treningi (szczególnie połączenie ćwiczeń aerobowych i oporowych) poprawiają stan kliniczny u wszystkich pacjentów z HF [650, 699, 700] oraz zmniejsza obciążenie CVD oraz poprawia prognozę w HFrEF [700, 701].

Zaleca się, by prowadzić badania przesiewowe u wszystkich pacjentów z HF w kierunku chorób zarówno CV, jak i nie-CV oraz w razie ich stwierdzenia wdrażać ich leczenie [690]. Choroby te obejmują CAD, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, DM, otyłość, kacheksję i sarkopenię, choroby tarczycy, CKD, anemię, niedobór żelaza oraz bezdech senny [690].

U pacjentów z objawową HFrEF antagoniści neurohormonalni (inhibitory ACE [702–705], ARB [706], inhibitory receptora angiotensyny i neprylizyny [ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitors*] [707–710], beta-adrenolityki [711–717] oraz antagoniści receptora mineralokortykoidowego [MRA, *mineralocorticoid receptor antagonists*] [718, 719]) poprawiają przeżycie oraz redukują ryzyko hospitalizacji z powodu HF [690]. Leki te redukują także ryzyko epizodów CV u pacjentów z objawową HFrEF [702–719]. Co ważne, te leki należy miaręcznie dawać do uzyskania maksymalnej tolerowanej dawki, która może być różna u kobiet i mężczyzn, szczególnie u pacjentów niedawno wypisanych ze szpitala po hospitalizacji z powodu HF [690, 720, 721].

Inhibitory SGLT2 (obecnie dapagliflozyna oraz empagliflozyna) dodane do blokady neurohormonalnej redukują ryzyko zgonu z przyczyn CV oraz pogorszenia HF u pacjentów z objawową HFrEF z lub bez DM [600, 601] i są zalecane u wszystkich pacjentów z objawową HFrEF już leczonych inhibitorami ACE (lub ARNI), beta-adrenolitykiem oraz MRA.

Niedawno doustny rozpuszczalny stymulator receptora cyklicznej guanylowej (vericiguat) stosowany wraz ze standardową blokadą neurohormonalną u objawowych pacjentów z HFrEF po niedawnej hospitalizacji z powodu HF redukuje częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego śmierć z dowolnej przyczyny lub hospitalizację HF [722].

Pozostałe leki przynoszą dodatkową umiarkowaną korzyść u wyselekcjonowanych pacjentów z objawową HFrEF. Diuretyki [723, 724], iwabradyna [725, 726] oraz hydralazyna [727, 728] powinny zostać rozważone, a digoksynę [729] można rozważyć jako leczenie uzupełniające u specyficznych pacjentów z objawową HFrEF. Część tych terapii redukuje śmiertelność i chorobowość CV (np. iwabradyna).

Ponadto u wybranych pacjentów z objawową HFrEF istnieją wskazania do wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora w celu obniżenia ryzyka nagłego zgonu i śmiertelności z każdej przyczyny oraz do terapii resynchronizującej w celu obniżenia śmiertelności i chorobowości (szczegóły w wytycznych postępowania w HF z 2021 roku) [690].

**Zalecenia dotyczące interwencji farmakologicznych i nefarmakologicznych u pacjentów z objawową (klasa New York Heart Association II–IV) niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa lewej komory <40%) o udowodnionych korzyściach w zakresie wyników leczenia, obejmujących chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się, by pacjentów z HF włączyć do kompleksowych programów CR w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF <sup>c</sup> [691–694]	I	A
EBCR jest zalecana u stabilnych objawowych pacjentów z HFrEF w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF [700, 701]	I	A
Zaleca się prowadzenie badań przesiewowych u pacjentów z HF w kierunku chorób towarzyszących CV i nie-CV oraz w razie ich stwierdzenia wdrożenie ich leczenia, zakładając, że istnieją bezpieczne i skuteczne interwencje, służące nie tylko do złagodzenia objawów, ale również do poprawy prognozy <sup>c</sup>	I	A

Zaleca się stosowanie inhibitora ACE, poza beta-adrenolitykiem i MRA, u pacjentów z objawową HFrEF w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF [702–705]

Zaleca się stosowanie beta-adrenolityka, w połączeniu z inhibitorem ACE (lub ARNI) oraz MRA, u pacjentów ze stabilną, objawową HFrEF w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF [711–717]

Zaleca się stosowanie MRA u pacjentów z HFrEF już leczonych inhibitorem ACE (lub ARNI) oraz beta-adrenolitykiem, w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF [718, 719]

Sakubityryl/walsartan jest zalecany jako zastępstwo dla inhibitora ACE w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF u pacjentów z HFrEF [707, 730]

ARB są zalecane w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów CV u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują inhibitorów ACE i/lub ARNI (pacjenci powinni także przyjmować beta-adrenolityk i MRA) [706]

Dapagliflozyna lub empagliflozyna są zalecane jako uzupełnienie optymalnego leczenia inhibitorem ACE (lub ARNI), beta-adrenolitykiem oraz MRA u pacjentów z HFrEF w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF [600, 601, 730]

Vericiguat można rozważyć u pacjentów z objawową HFrEF, u których doszło do pogorszenia HF pomimo leczenia inhibitorem ACE (lub ARNI), beta-adrenolitykiem oraz MRA, w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu CV [722]

Diuretyki są zalecane u pacjentów z HFrEF z objawami podmiotowymi/przedmiotowymi zastoju w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF [723, 724]

Stosowanie iwabradyny należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF ≤35% z rytmem zatokowym oraz spoczynkową częstotliwością akcji serca ≥70/min pomimo leczenia zalecaną w oparciu o dane naukowe dawką beta-adrenolityku (lub maksymalną tolerowaną dawką poniżej zalecanej), inhibitorem ACE (lub ARNI) oraz MRA, w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu CV [725]

Stosowanie iwabradyny należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF ≤35% z rytmem zatokowym oraz spoczynkową częstotliwością akcji serca ≥70/min, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania beta-adrenolityków w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu CV. Pacjenci powinni także otrzymywać inhibitor ACE (lub ARNI) oraz MRA [726]

Należy rozważyć stosowanie hydralazyny oraz diazotanizacji izosorbidu u pacjentów z objawową HFrEF z LVEF ≤35% lub z LVEF <45% oraz poszerzoną LV w klasie NYHA III–IV pomimo leczenia inhibitorem ACE (lub ARNI), beta-adrenolitykiem oraz MRA w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF [731]

Można rozważyć stosowanie hydralazyny oraz diazotanizacji izosorbidu u pacjentów z objawową HFrEF, którzy nie tolerują inhibitorów ACE, ARB lub ARNI (lub jeżeli istnieją przeciwwskazania do ich stosowania) w celu redukcji ryzyka zgonu [728]

Można rozważyć digoksynę u pacjentów z objawową HFrEF i rytmem zatokowym pomimo leczenia inhibitorem ACE (lub ARNI), beta-blokerem oraz MRA w celu redukcji ryzyka hospitalizacji (z dowolnej przyczyny oraz HF) [729]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>dotyczy wszystkich pacjentów z HF, niezależnie od LVEF

Zalecenia dotyczące wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora i terapii resynchronizacyjnej znajdują się w [690]

Skróty: ACE, enzym konwertujący angiotensynę; ARB, bloker receptora angiotensyny; ARNI, inhibitor receptora angiotensyny i neprylizyny; CR, rehabilitacja kardiologiczna; CV, sercowo-naczyniowa; EBCR, rehabilitacja kardiologiczna oparta na ćwiczeniach; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LV, lewa komora serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA, antagonisty receptora mineralokortykoidowego; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

I	A
I	A
I	A
I	B
I	B
I	A
IIb	B
I	C
IIa	B
IIa	C
IIa	B
IIb	B
IIb	B

### 6.3. Choroby naczyń mózgowych

Interwencje związane z chorobami naczyń mózgowych zależą od typu zdarzenia, tzn. może być ono niedokrwienne lub krwotoczne [732, 733]. Zdarzenia niedokrwienne są powodowane przede wszystkim przez miażdżycę i procesy zakrzepowe, zatory pochodzenia sercowego lub choroby małych naczyń [734]. Inne mechanizmy (np. rozwarstwienie tętnicy, przetrwały otwór owalny, trombofilia, choroby dziedziczne) są stosunkowo rzadkie. Krwotok wewnątrzczaszkowy jest głównie powodowany przez angiopatię nadciśnieniową i/lub mózgową angiopatię amyloidową [735]. Krwawienie może być wywołane skokiem wartości BP, stosowaniem antykoagulantów lub chorobami zaburzające krzepnięcie [733, 735].

U pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu lub TIA leki przeciwzakrzepowe zapobiegały dalszym epizodom naczyniowym. Niedokrwienie wynikające z zatoru sercowego, które występuje głównie w przebiegu AF, wymaga leczenia przeciwkrzepliwego (zob. rozdz. 3.4.3 oraz 6.6) [736–742]. W pozostałych mechanizmach zaleca się stosowanie leków przeciwplatektykowych [619, 620, 743–745].

W udarze niedokrwinnym mózgu niespowodowanym zatorem sercowym kwas acetylosalicylowy jest najlepiej przebadanym lekiem przeciwzakrzepowym. Kwas acetylosalicylowy w dawce 75–150 mg na dobę redukuje ryzyko nawrotu udaru niedokrwinnego mózgu oraz poważnych epizodów naczyniowych [619, 743]. Kłopidogrel wykazuje niewielką wyższość w stosunku do kwasu acetylosalicylowego [620]. U pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu oraz tożsamostronną stenozą tętnicy szyjnej tikagrelor dodany do kwasu acetylosalicylowego w porównaniu ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego w monoterapii redukuje ryzyko udaru mózgu lub zgonu w ciągu 1 miesiąca bez wzrostu częstości poważnego krwawienia [754]. Dodanie kwasu acetylosalicylowego do kłopidogrelu wiązało się z nieistotną statystycznie redukcją częstości występowania poważnych zdarzeń naczyniowych oraz zwiększonym długoterminowym ryzykiem krwawienia [747–749]. Jednakże u pacjentów z niewielkim udarem niedokrwinnym mózgu lub TIA krótkotrwałe stosowanie DAPT z kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem jest korzystne [750, 751]. Podobnie, tikagrelor stosowany w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w monoterapii zmniejsza częstość udaru mózgu lub zgonu po 30 dniach od łagodnego do umiarkowanego udaru mózgu lub TIA nieleczonych trombolizą lub trombektomią. Jednakże DAPT obejmująca tikagrelor oraz kwas acetylosalicylowy nie zmniejszała częstości występowania niesprawności i przyczyniała się do ciężkich krwawień [755]. Podwójna terapia przeciwplatekowa z wykorzystaniem dipirydamolu i kwasu acetylosalicylowego również okazała się być lepsza niż leczenie samym kwasem acetylosalicylowym [744]. U pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu stosowanie połączenia dipirydamolu i kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z samym kłopidogrelem wiązało się

z podobną częstością ponownych udarów mózgu, w tym udaru krwotocznego mózgu [745], lecz większą częstością poważnych zdarzeń krwotocznych. U pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu niespowodowanym zatorem sercowym nie wykazano wyższości doustnych antagonistów witaminy K w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym oraz wykazano większe ryzyko krwawienia [752, 753]. Przy braku jednoznacznej przyczyny niedokrwienia oraz przy założeniu, że epizod był wywołany ukrytym zatorem pochodzenia sercowego (np. udar w następstwie zatoru o nieokreślonej przyczynie), ani dabigatran, ani rywaroksaban nie są lepsze niż kwas acetylosalicylowy [756, 757].

Zalecenia dotyczące optymalizacji stężeń lipidów oraz BP są spójne z zaleceniami ogólnymi opisanymi w rozdz. 4.6 oraz 4.7.4. U pacjentów z niedokrwinną lub krwotoczną chorobą naczyń mózgowych, którzy mają BP wynoszące 140/90 mm Hg lub wyższe, obniżenie BP zmniejsza ryzyko nawrotu udaru mózgu [758, 759]. Optymalne wartości docelowe BP u tych pacjentów są niejasne, podobnie jak optymalny schemat leczenia farmakologicznego [760]. Najwięcej danych naukowych jest dostępnych dla inhibitorów ACE, ARB oraz diuretyków. Choroby towarzyszące mogą wpływać na decyzje odnośnie do wyboru leków przeciwnadciśnieniowych. U pacjentów z niedawnym udarem lakunarnym mózgu docelowa wartość SBP wynosi <130 mm Hg [761].

U pacjentów z udarem mózgu (niedokrwinnym lub krwotocznym) lub TIA ze stężeniem LDL-C wynoszącym 100–190 mg/dl atorwastatyna w dawce 80 mg na dobę redukuje ogólną częstość występowania udarów mózgu oraz zdarzeń CV [762]. Niedawno opublikowane wyniki badania uzasadniły docelową wartość LDL-C wynoszącą <1,8 mmol/l (70 mg/dl) [508].

Dane wskazujące na uszkodzenia w obrębie naczyń mózgowych (np. nadmierna intensywność istoty białej, lakuny, niedokrwienie nielakunarne) przy braku wywiadu udaru mózgu są stosunkowo częstym znaleziskiem w badaniach neuroobrazowych, szczególnie u osób starszych. Niema klinicznie choroba naczyń mózgowych stanowi marker wyższego ryzyka udaru mózgu [763, 764]. Nadciśnienie tętnicze, DM oraz palenie tytoniu przyczyniają się do tych zmian i należy się nimi zająć. Na chwilę obecną nie ma badań określających najlepsze opcje leczenia w niemym klinicznie niedokrwieniu mózgu [765].

#### Zalecenia dotyczące pacjentów z chorobą naczyń mózgowych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów z epizodem mózgowo-naczyniowym zaleca się poprawę czynników związanych ze stylem życia poza odpowiednim leczeniem farmakologicznym [732, 733, 741]	I	A
U pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu lub TIA zaleca się prewencję z zastosowaniem leków przeciwzakrzepowych. Wybór leku zależy od mechanizmu epizodu. Stosowanie leków przeciwplatektykowych jest zalecane u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu lub TIA niespowodowanym zatorem pochodzenia sercowego, a u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu lub TIA spowodowanym zatorem pochodzenia sercowego rekomendowane jest stosowanie leków przeciwkrzepliwych [732, 741]	I	A

U pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu lub TIA niespowodowanym zatorem pochodzenia sercowego zaleca się prewencję z zastosowaniem samego kwasu acetylosalicylowego lub dipirydamolu z kwasem acetylosalicylowym lub samego kłopidogrelu [620, 743–745]

U pacjentów z niewielkim udarem niedokrwiennym mózgu<sup>a</sup> lub TIA należy rozważyć zastosowanie DAPT z kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem lub kwasem acetylosalicylowym z tikagrelorem przez 3 tygodnie po ostrym epizodzie [750, 751, 755]

U pacjentów z udarem mózgu lub TIA, którzy mają BP wynoszące co najmniej 140/90 mm Hg zaleca się obniżanie BP [757, 766]

I	A
IIa	A
I	A

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>niewielki udar niedokrwienny mózgu definiowany jako wynik w skali *National Institutes of Health Stroke*  $\leq 3$  lub  $\leq 5$  w zależności od badania

Skróty: BP, ciśnienie tętnicze krwi; DAPT, podwójna terapia przeciwplatek; TIA, przejściowy napad niedokrwienny

#### 6.4. Miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych

Objawowa lub bezobjawowa LEAD (ABI  $\leq 0,90$ ) jest związana z podwojeniem 10-letniej częstości występowania zdarzeń wieńcowych, śmiertelności CV oraz śmiertelności całkowitej [125]. W ciągu 5 lat od rozpoznania LEAD 20% pacjentów rozwija AMI lub udar mózgu, a śmiertelność wynosi 10%–15% [767].

Wszyscy pacjenci z LEAD wymagają poprawy stylu życia oraz leczenia farmakologicznego. Zaprzenie palenia tytoniu zwiększa przechodzony dystans oraz obniża ryzyko amputacji [2]. U pacjentów z DM kontrola glikemii poprawia wyniki leczenia związane z kończynami [768]. Statyny prowadzą do niewielkiej poprawy przechodzonego dystansu oraz obniżają ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z kończynami [769, 770]. Połączenie statyny z ezetimibem [771] lub inhibitorem PCSK9 również przynosi korzyść [772].

Leki przeciwplatekowe są stosowane w zapobieganiu zdarzeniom związanym z kończynami i innym zdarzeniom CV. Optymalny schemat leczenia przeciwplatekowego pozostaje niejasny [773]. Obecnie DAPT jest zalecana jedynie po interwencji naczyniowej (niezależnie od typu stentu) przez co najmniej miesiąc.

W badaniu *Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies* (COMPASS) niskie dawki rywaroksabanu dodane do kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z CVD z ABI  $<0,90$  redukowały nie tylko zdarzenia związane z ASCVD, ale również poważne zdarzenia związane z kończynami, w tym amputacje (HR 0,54), jednak kosztem wyższego ryzyka krwawienia [774]. Te wyniki, w połączeniu z podobnymi danymi na temat korzyści ze stosowania rywaroksabanu w porównaniu z monoterapią kwasem acetylosalicylowym, sugerują korzyść ze stosowania leków przeciwkrzepliwych w LEAD. Jednak konieczne są dalsze badania. Optymalne leczenie przeciwzakrzepowe opisano bardziej szczegółowo w wytycznych ESC/*European Society for Vascular Society* (ESVS) z 2017 roku [775]. Co istotne, u pacjentów z izolowaną bezobjawową LEAD (np. niskie ABI) nie zaleca się stosowania leczenia przeciwplatekowego [775].

#### Zalecenia dotyczące pacjentów z miażdżyczą zarostową tętnic kończyn dolnych: optymalne leczenie farmakologiczne

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaprzenie palenia tytoniu jest zalecane u wszystkich pacjentów z LEAD [29, 781]	I	B
Zdrowa dieta oraz PA są zalecane u wszystkich pacjentów z LEAD	I	C
U pacjentów z chropaniem przestankowym zalecany jest trening nadzorowany [782–784]	I	A
Trening nienadzorowany jest zalecany, jeżeli trening nadzorowany jest niewykonalny lub niedostępny	I	C
Leczenie przeciwplatekowe jest zalecane u pacjentów z objawową LEAD <sup>c</sup>	I	C
U pacjentów z LEAD i nadciśnieniem tętniczym zaleca się utrzymanie BP na poziomie $<140/90$ mm Hg [776, 785, 786]	I	A
U pacjentów z LEAD i DM zaleca się ścisłą kontrolę glikemii [768]	I	A
Inhibitory ACE oraz ARB należy rozważać jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z PAD oraz nadciśnieniem tętniczym <sup>d</sup> [575, 787]	IIa	B
U pacjentów z DM oraz przewlekłą objawową LEAD bez wysokiego ryzyka krwawienia można rozważyć połączenie niskich dawek rywaroksabanu (2,5 mg 2 × dziennie) oraz kwasu acetylosalicylowego (100 mg 1 × dziennie) [774]	IIb	B

<sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>dane naukowe nie są dostępne dla wszystkich lokalizacji. Gdy dostępne są dane naukowe, zalecenia na temat danych korzyści naczyniowych są omówione w odpowiednich rozdziałach; <sup>d</sup>CCB należy proponować u osób czarnoskórych

Skróty: ACE, enzym konwertujący angiotensynę; ARB, bloker receptora angiotensyny; BP, ciśnienie tętnicze krwi; CCB, antagonistę wapnia; DM, cukrzyca; LEAD, miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych; PA, aktywność fizyczna; PAD, choroba tętnic obwodowych

Zalecenia dotyczące optymalizacji BP oraz stężenia lipidów są spójne z ogólnymi zaleceniami przedstawionymi w rozdz. 4.6 oraz 4.7. Docelowe wartości BP są oparte głównie na wynikach badania *International Verapamil-SR/Trandolapril Study* (INVEST) [776]. Skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 110–120 mm Hg może zwiększać częstość epizodów CV u pacjentów z LEAD [776]. Inhibitory ACE oraz ARB redukują częstość epizodów CV u pacjentów z LEAD [575, 577] i są preferowane (jako monoterapia lub część terapii łączonych) [778]. Beta-adrenolityki nie są przeciwwskazane w łagodnej do umiarkowanej LEAD, jako że nie wpływają na przechodzony dystans lub zdarzenia niepożądane związane z kończynami [779] oraz istotnie obniżają częstość zdarzeń wieńcowych [780]. Mimo to, należy szczegółowo rozważyć stosowanie beta-adrenolityków w krytycznym niedokrwieniu zagrażającym kończynie.

#### 6.5. Przewlekła choroba nerek

Ciężka CKD jest związana z bardzo wysokim ryzykiem CVD i jest uważana za ekwiwalent ryzyka CAD (rozdz. 3.2). Wraz ze spadkiem GFR pojawiają się nietradycyjne czynniki ryzyka oraz rośnie ryzyko zdarzeń CVD niezwiązanych z miażdżycą [204]. Badania często wykluczają pacjentów z eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacjentów dializowanych zespoły wieńcowe mogą objawiać się nietypowo, a ekwiwalenty dławicy piersiowej, takie jak duszność lub

zmęczenie, występują często [788]. Standardowa optymalizacja ryzyka CVD jest skuteczna u pacjentów dializowanych, lecz unikalne syndromy typowe dla hemodializ (tzn. hipotensja śróddializacyjna i ogłuszenie mięśnia sercowego) związane ze śmiertelnością komplikują leczenie i zmieniają jego wyniki.

Klasyfikację ryzyka u pacjentów z różnego stopnia CKD podsumowano w tabeli 4. Leczenie statynami lub połączeniem statyn i ezetimibu jest zalecane u pacjentów CKD z wystarczająco wysokim ryzykiem CVD, lecz nie u pacjentów wymagających terapii nerkozastępczej. To zalecenie jest zbudowane na podstawie wyników badania *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP), w którym wykazano redukcję głównych zdarzeń związanych z miażdżycą [525]. Statyny powinny być dawowane zgodnie ze schematem umiarkowanych dawek w związku z ograniczonym doświadczeniem i ryzykiem związanym ze stosowaniem wysokich dawek [543]. Analiza podgrup niedawnego badania z inhibitorami PCSK9 wykazała, że korzyści mogą rozszerzać się na pacjentów we wcześniejszych stadiach CKD (60–90, jak również 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [789].

Leczenie z wykorzystaniem inhibitorów ACE lub ARB jest zalecane u pacjentów z DM, nadciśnieniem tętniczym oraz albuminurią. Dawki tych leków należy miareczkować do maksymalnych tolerowanych dawek (stopień 1B wg *Kidney Disease Improving Global Outcomes*).

Zaleca się zindywidualizowane docelowe wartości HbA1c sięgające od 6,5% do <8,0% u pacjentów z DM i CKD niewymagającej dializ. Rolę inhibitorów SGLT2 i GLP-1RA w CKD związanej z DM omówiono w rozdziale 4.8. Dapagliflozyna charakteryzuje się obiecującym działaniem nefro- i kardioprotekcyjnym [599]. Obecnie trwają dalsze badania oceniające inhibitory SGLT2 u pacjentów z CKD bez DM [790].

Zasadniczo leczenie CAD u pacjentów z CKD musi uwzględniać modyfikację jej prezentacji klinicznej w CKD, jak również choroby towarzyszące i ryzyko związane z działaniami niepożądanymi stosowanych terapii. Leczenie stwierdzonych czynników ryzyka jest często suboptymalne u pacjentów z CKD.

#### Zalecenia dotyczące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek: optymalne leczenie farmakologiczne<sup>a</sup>

Zalecenia	Klasa <sup>b</sup>	Poziom <sup>c</sup>
Leczenie z zastosowaniem inhibitorów ACE lub ARB jest zalecane u pacjentów z DM, nadciśnieniem tętniczym oraz albuminurią. Dawki tych leków powinny być miareczkowane do najwyższej zatwierdzonej dawki tolerowanej przez pacjenta	I	B
Należy rozważyć stosowanie inhibitora SGLT2 u udo wodnionym działaniu w ramach prewencji pogorszenia czynności nerek oraz zgonu u pacjentów z CKD [599]	IIa	B
Terapia łączona z inhibitorami ACE i ARB nie jest zalecana	III	C

<sup>a</sup>Zalecenie postępowania w CKD u pacjentów z DM znajdują się w rozdziale 4.8;

<sup>b</sup>klasa zaleceń; <sup>c</sup>poziom wiarygodności danych

Skróty: ACE, enzym konwertujący angiotensynę; ARB, bloker receptora angiotensyny; CKD, przewlekła choroba nerek; DM, cukrzyca; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy 2

#### 6.6. Migotanie przedsionków

Prosty holistyczny szlak *Atrial fibrillation Better Care* (ABC) (A — antykoagulacja/unikanie udaru mózgu [*Anticoagulation/Avoid stroke*]; B — lepsza kontrola objawów [*Better symptom management*]; C — optymalizacja sercowo-naczyniowa oraz optymalizacja chorób towarzyszących [*Cardiovascular and comorbidity optimization*]) podsumowuje zintegrowaną opiekę nad pacjentami z AF [215]. Szlak ABC obniża ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny oraz wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego udar mózgu, poważne krwawienie, zgon z przyczyn CV lub pierwszej hospitalizacji [791] oraz obniża częstość epizodów CV [792, 793] i kosztów związanych ze zdrowiem [794].

Element szlaku ABC oznaczony literką „C” odnosi się do identyfikacji i optymalizacji leczenia chorób współistniejących, czynników ryzyka sercowo-metabolicznego oraz czynników związanych z niezdrowym stylem życia. Leczenie przyczyn pierwotnych poprawia kontrolę rytmu w utrwalonym AF oraz HF [216]. U pacjentów otyłych redukcja masy ciała zapobiega nawrotom i objawom AF [795–802]. Biorąc pod uwagę, że nadciśnienie tętnicze wywołuje AF, leczenie nadciśnienia tętniczego jest obowiązkowe. Nadmierne spożycie alkoholu jest czynnikiem ryzyka incydentalnego AF [803, 804], a abstynencja zmniejsza częstość nawrotów u osób pijących alkohol regularnie [798]. Wyniki wielu badań wykazały korzystny wpływ umiarkowanych ćwiczeń/PA [805–807]. Częstość występowania AF wydaje się być jednak wyższa u zawodowych sportowców, głównie w związku ze sportami wytrzymałościowymi [808–811]. Pacjentów należy zachęcać do wykonywania ćwiczeń o umiarkowanej intensywności oraz do pozostawania aktywnym fizycznie w celu zapobiegania występowaniu lub nawrotom AF, jednak powinni unikać nadmiernych ćwiczeń wytrzymałościowych. Rehabilitacja kardiologiczna jest powszechnie zalecanym programem u pacjentów z ACS i/lub po rewaskularyzacji, jak również u pacjentów z HF [639, 640, 655]. Korzyści z EBCR są mniej pewne u pacjentów z AF, jednak CR pozostaje zalecana u pacjentów z wymienionymi wcześniej wskazaniami [812]. Stałe PAP może poprawić kontrolę rytmu oraz łagodzić nawroty AF u pacjentów z OSA [813–816]. Intensywna kontrola glikemii nie wpływa na częstość świeżego AF [817]. Optymalna kontrola glikemii w ciągu 12 miesięcy przed ablacją AF redukuje jednak nawroty AF po ablacji [818]. Wszyscy pacjenci z HF i AF powinni otrzymywać leczenie HF zgodne z wytycznymi [819].

#### Zalecenia dotyczące interwencji w zakresie stylu życia oraz optymalizacji czynników ryzyka oraz leczenia chorób towarzyszących u pacjentów z migotaniem przedsionków [215]

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Identyfikacja i optymalizacja czynników ryzyka oraz leczenie chorób towarzyszących są zalecane jako integralna część leczenia [795]	I	B
Modyfikacja niezdrowego stylu życia oraz ukierunkowane leczenie schorzeń współistniejących jest zalecane w celu obniżenia obciążenia AF oraz ciężkości objawów [216, 795–802]	I	B

Zaleca się przywiązywanie uwagi do dobrej kontroli BP u pacjentów z AF i nadciśnieniem tętniczym w celu redukcji częstości nawrotów AF oraz ryzyka udaru mózgu i krwawienia [800, 801]

U otyłych pacjentów z AF należy rozważyć redukcję masy ciała wraz z leczeniem innych czynników ryzyka w celu redukcji częstości występowania AF, progresji AF, nawrotów AF oraz objawów [795–797]

Należy rozważyć doradztwo oraz wsparcie medyczne w unikaniu nadmiernego spożycia alkoholu w ramach prewencji AF oraz u pacjentów AF, u których rozważane jest wdrożenie leczenia doustnymi antykoagulantami [798, 803, 804]

Należy rozważyć PA w celu zapobiegania występowaniu oraz nawrotom AF z wyjątkiem nasilonego wysiłku wytrzymałościowego, który może promować AF [805–812]

Można rozważyć optymalne leczenie OSA w celu redukcji częstości występowania AF, progresji AF, nawrotów AF oraz objawów [813–816]

I	B
Ila	B
Ila	B
Ila	C
IIb	C

\*Klasa zaleceń; <sup>a</sup>poziom wiarygodności danych

Skróty: AF, migotanie przedsionków; BP, ciśnienie tętnicze krwi; OSA, obturacyjny bezdech senny; PA, aktywność fizyczna

## 6.7. Wielochorobowość

Populacja pacjentów starszych rośnie szybko, a przeżycie po ostrych epizodach CVD poprawiło się [820], prowadząc do rosnącej ilości starszych pacjentów z CVD i wielochorobowością [821, 822]. Jest to związane z wysokimi kosztami opieki zdrowotnej [823, 824], gorszymi wynikami leczenia, wyższą częstością rehospitalizacji [825] oraz wyższą śmiertelnością [826].

Nawet 70% pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat cierpi na co najmniej jedną CVD oraz dwie trzecie rozwijają także choroby inne niż CVD. Wielochorobowość jest istotnym aspektem u pacjentów z CVD [823].

Najczęstszymi chorobami CV u pacjentów w wieku  $>60$  lat są nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, choroba niedokrwienna serca, arytmia, DM i CAD [823]. Do innych częstych schorzeń zalicza się niedokrwistość i zapalenie stawów. Pogorszenie wzroku, problemy z kręgosłupem lędźwiowym i szyjnym, choroba zwyrodnieniowa stawów, COPD, depresja oraz choroba nowotworowa są najczęstszymi chorobami nie-CV u pacjentów z CVD. W większości badań nie wykazano różnic pomiędzy płciami w liczbie chorób towarzyszących. Jednakże mężczyźni mają więcej CVD, a kobiety więcej chorób innych niż CVD (w szczególności częściej występuje u nich depresja) [822, 826, 827].

Do tej pory w zaleceniach dotyczących leczenia CVD koncentrowano się na pojedynczych CVD. U pacjentów z wielochorobowością wdrożenie jednych wytycznych dla jednej CVD jest często niemożliwe, ponieważ konkurencja terapeutyczna jest bardzo rozpowszechniona (22,6%) [820] i leczenie jednego schorzenia może nasilać inną chorobę. Do wyzwań związanych z leczeniem CVD i wielochorobowością zalicza się interakcje choroba–choroba, choroba–lek oraz lek–lek [820]. Co więcej, farmakokinetyka może być odmienna u pacjentów z chorobami towarzyszącymi oraz konieczne jest uwzględnienie spodziewanego czasu przeżycia podczas włączania nowego leku. O ile to możliwe, zawsze należy przedyskutować i zaproponować po-

dejście uwzględniające wartości [820]. Dodatkowa korzyść z dodania leku do wcześniej stosowanego schematu jest często niepewna [828]. Co więcej, opieka nad pacjentami z wielochorobowością jest często pofragmentowana oraz zapewniana przez wielu świadczeniodawców, co komplikuje podejmowanie decyzji i stosowanie się do zaleconej terapii [820].

Pacjenci z CVD i wielochorobowością są niewystarczająco reprezentowani w większości badań klinicznych, na podstawie których tworzone są wytyczne. Badania obejmujące pacjentów z wielochorobowością oraz punkty końcowe istotne dla pacjenta, badania pragmatyczne oraz wykorzystanie rejestrów i *big data* mogą pomóc w wyjaśnieniu, jak zoptymalizować leczenie i opiekę nad pacjentami z CVD i wielochorobowością [820].

Powstał apel o zmianę paradygmatu opieki skoncentrowanej na chorobie na paradygmat opieki skoncentrowanej na pacjencie u chorych z CVD i wielochorobowością z centralnym miejscem zarezerwowanym dla kluczowych dla pacjenta celów terapeutycznych [828]. Kluczowe pytanie powinno brzmieć „Co jest dla pana/i ważne?” zamiast „Co panu/i dolega?”.

Opieka skoncentrowana na pacjencie powinna obejmować ocenę preferencji pacjenta, interpretacji danych naukowych i ich zastosowanie u konkretnego pacjenta, rozważenie ogólnego rokowania, uwzględnienie spodziewanego czasu przeżycia, statusu czynnościowego, jakości życia oraz wykonalności klinicznej. Stosowanie się do zalecanego leczenia, częstość występowania działań niepożądanych, koszt ekonomiczny oraz stres odczuwany przez opiekunów powinny zostać uwzględnione podczas optymalizacji terapii i planów opieki, podkreślając konieczność stosowania najważniejszych leków oraz zaprzestawanie stosowania leków niepotrzebnych [828]. Ponadto zaawansowane planowanie opieki powinno zostać wdrożone wcześniej. Niezbędne są zespoły multidyscyplinarne oraz bliska współpraca pomiędzy pracownikami podstawowej opieki zdrowotnej i specjalistami. W końcu, systemy automatycznego wspierania decyzji w wielochorobowości i CVD mogą stanowić wsparcie w uwzględnieniu istotnych danych naukowych oraz podejmowaniu odpowiednich decyzji [829].

## 7. GŁÓWNE PRZESŁANIA

### Czynniki ryzyka i klasyfikacja ryzyka

- Do głównych czynników ryzyka ASCVD należą: cholesterol, BP, nikotynizm, DM oraz otyłość.
- Modyfikacja czynników ryzyka wymaga podejścia stopniowego, aby osiągnąć ostateczne cele terapeutyczne u pozornie zdrowych osób, pacjentów z rozpoznaną ASCVD oraz u pacjentów z DM.
- Ryzyko 10-letnie CVD ocenia się u pozornie zdrowych osób w wieku 40–69 lat przy pomocy skali SCORE2, a u osób  $\geq 70$  roku życia przy pomocy SCORE2-OP.

- Specyficzne dla wieku progi ryzyka wystąpienia CVD w ciągu 10 lat, wraz z uwzględnieniem modyfikatorów ryzyka, zespołu kruchości, chorób współistniejących, ryzyka CVD przez cały okres życia, korzyści z leczenia, polipragmazji oraz preferencji pacjenta, kierują decyzjami terapeutycznymi przy leczeniu dyslipidemii i BP.
- Istnieją różne możliwości komunikowania ryzyka (rezydualnego) CVD i powinno się je dostosować do danego pacjenta.

### Modyfikatory ryzyka

- Stres psychospołeczny jest związany z ryzykiem ASCVD.
- Aktualne skale ryzyka mogą nie doszacować lub przeszacować ryzyko CVD w grupach różniących się od siebie mniejszości etnicznych.
- Wskaźnik CAC jest najlepiej ugruntowaną metodą obrazowania, która poprawia stratyfikację ryzyka CVD.
- Zespół kruchości jest funkcjonalnym czynnikiem ryzyka zapadalności i umieralności zarówno na choroby związane z CV, jak i niezwiązane z CV.
- Diagnostyka zespołu kruchości nie służy do oceny wskazań do zastosowania danego leczenia, ale raczej pomaga w tworzeniu indywidualnego planu opieki uwzględniającego zdefiniowane wcześniej priorytety.
- Należy rutynowo zbierać wywiad rodzinny, a po stwierdzeniu dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku występowania przedwczesnej ASCVD powinno się kompleksowo ocenić ryzyko CVD.
- Aktualne dane nie wskazują na celowość używania genomicznych skal ryzyka do oceny ryzyka CVD w prewencji pierwotnej.
- Rozwój ASCVD i jej rokowanie związane są z gradientami społecznymi.
- Zanieczyszczenie powietrza jest silnie powiązane z ASCVD.
- Nie powinno się wykonywać rutynowo dodatkowych pomiarów biomarkerów we krwi i moczu.
- Należy ocenić ryzyko CVD u otyłych pacjentów.

### Stany kliniczne

- CKD jest niezależnym czynnikiem ryzyka ASCVD, zaś ASCVD jest główną przyczyną zgonów u pacjentów z CKD.
- Krótkoterminowe obniżenie albuminurii o około 30% po włączeniu inhibitorów RAAS jest związane z poprawą wyników CV i nerkowych.
- Podobnie stosowanie inhibitorów SGLT2 związane jest z długoterminowymi korzyściami odnośnie ryzyka CV i nerkowego.
- AF związane jest z podwyższonym ryzykiem zgonu oraz podwyższonym ryzykiem CVD.
- Niedokrwienność HF stanowi najbardziej zaawansowany objaw kliniczny miażdżycy w obrębie mięśnia sercowego.
- Rozpoznanie jawnej HF, a także jej bezobjawowego wariantu z dysfunkcją LV zwiększa ryzyko wystąpienia

incydentów CVD (zawału serca, udaru niedokrwienności, zgonu CV).

- Czynniki ryzyka raka oraz CV nakładają się. Ryzyko CV u pacjentów z rakiem zależy zarówno od toksyczności leczenia dla układu CV, jak i czynników związanych z samym pacjentem.
- Objawy dysfunkcji mięśnia sercowego należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w czasie trwania oraz po jego zakończeniu.
- W celu zapobiegania wystąpieniu kardiotoksyczności zdecydowanie zaleca się ćwiczenia fizyczne, zwłaszcza aerobowe.
- COPD jest głównym czynnikiem ryzyka CVD, zwłaszcza ASCVD, udaru i HF.
- Pacjenci z COPD są podatni na wystąpienie arytmii (AF oraz częstoskurczu komorowego) i nagłego zgonu sercowego.
- Wszystkich pacjentów z COPD należy przebadać pod kątem CVD.
- Popularnie stosowane leki na COPD są generalnie bezpieczne w kontekście niepożądanych zdarzeń CV.
- Przewlekłe stany zapalne zwiększają ryzyko CVD.
- Zakażenie wirusem HIV jest związane z podwyższonym ryzykiem LEAD oraz CAD.
- Istnieje związek pomiędzy grypą i zapaleniem tkanek okołowierchołkowych zęba a ASCVD.
- Migrena, zwłaszcza migrena z aurą, jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru oraz choroby niedokrwiennej serca.
- Ryzyko udaru niedokrwienne u pacjentów z migreną z aurą jest potęgowane przez stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej oraz palenie papierosów.
- Nieregenerujący sen oraz czas trwania snu odbiegający znacząco tak w górę, jak i w dół od optymalnych 7 godzin związane są z podwyższonym ryzykiem CV.
- Zaburzenia psychiczne występują często w populacji ogólnej (12-miesięczna chorobowość wynosi 27%) i związane są z nadmierną śmiertelnością.
- Rozpoznanie CVD zwiększa ryzyko zaburzeń psychicznych 2,2-krotnie, co pogarsza rokowanie pacjentów.
- Niektóre zaburzenia psychiczne, nawet objawy lęku czy depresji, związane są z rozwojem CVD oraz gorszym rokowaniem u pacjentów z rozpoznaną CVD (CHD, nadciśnienie tętnicze, AF, HF).
- Nadmierna śmiertelność spowodowana jest głównie przez behawioralne czynniki ryzyka (np. nikotynizm) oraz słabszą skłonność do dbania o siebie (np. przestrzeganie zaleceń lekarskich).
- NAFLD związana jest z innymi sercowo-metabolicznymi czynnikami ryzyka.
- Pacjentów z NAFLD powinno przebadać się pod kątem występowania innych sercowo-metabolicznych czynników ryzyka.

- Stany chorobowe związane z płcią:
  - Stan przedrzucawkowy oraz nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą związane są z wyższym ryzykiem CVD.
  - Zespół policystycznych jajników stanowi istotne ryzyko dla rozwoju DM w przyszłości.
  - ED związana jest z występowaniem incydentów CV w przyszłości oraz ze śmiertelnością u mężczyzn.
  - U mężczyzn z ED powinno ocenić się ryzyko CVD.
  - Pytanie o ED powinno zadawać się standardowo w trakcie rutynowej oceny ryzyka CV u mężczyzn.

### **Czynniki ryzyka oraz interwencje na poziomie indywidualnym**

- Regularna PA jest podstawą profilaktyki ASCVD.
- Wszystkim dorosłym zaleca się aerobową PA w połączeniu z ćwiczeniami oporowymi oraz zmniejszenie ilości czasu spędzanego w pozycji siedzącej.
- Zdrowa dieta zmniejsza ryzyko CVD oraz innych chorób przewlekłych.
- Zmiana wzorca żywieniowego z zawierającego produkty pochodzenia zwierzęcego na te pochodzenia roślinnego może zmniejszać CVD.
- Osiągnięcie i utrzymanie zdrowej masy ciała dzięki zmianom stylu życia ma korzystny wpływ na czynniki ryzyka (BP, lipidy, metabolizm glukozy) i zmniejsza ryzyko CVD.
- Jeśli u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zmiany diety i PA (a także inne konwencjonalne, nieinwazyjne interwencje) nie przynoszą rezultatu, należy rozważyć zabieg bariatryczny.
- Można również rozważyć zastosowanie leków przeciwdziałających otyłości, o protekcyjnym działaniu w stosunku do ASCVD.
- Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi mają znacznie więcej czynników ryzyka związanych ze stylem życia, które należy rozpoznać i leczyć.
- Opieka nad zdrowiem psychicznym poprawia jakość życia, zmniejsza objawy stresu i ryzyko samobójstwa oraz może poprawiać wyniki CV.
- Leczenie pacjentów z ASCVD z zaburzeniami psychicznymi wymaga współpracy i komunikacji interdyscyplinarnej.
- Zaprzestanie palenia papierosów gwałtownie zmniejsza ryzyko CVD i jest najbardziej korzystną finansowo strategią profilaktyki ASCVD.
- Istnieją silne dane naukowe na korzyści ze stosowania interwencji wspomaganych lekami: NRT, bupropionu, warenikliny oraz połączenia tych leków. Najskuteczniej działa wsparcie podczas stosowania terapii lekowej oraz po jej zakończeniu (*follow-up support*).
- Niższy jest lepszy: wpływ LDL-C na ryzyko CVD wydaje się być warunkowany zarówno przez jego wyjściowy poziom, jak i całkowity czas trwania ekspozycji na LDL-C.
- Obniżanie poziomu LDL-C przy pomocy statyn, ezetimibu oraz inhibitorów PCSK9 (jeśli są konieczne i efektywne kosztowo) zmniejsza ryzyko ASCVD proporcjonalnie do wartości bezwzględnej osiągniętego zmniejszenia LDL-C.
- Jeżeli nie udaje się osiągnąć docelowych wartości LDL-C w zależności od poziomu ryzyka, należy dążyć do zmniejszenia poziomu LDL-C o  $\geq 50\%$ , a następnie starać się zredukować pozostałe czynniki ryzyka jako część wspólnego podejmowania decyzji z pacjentem.
- Jeśli podejrzewa się nadciśnienie tętnicze, należy potwierdzić rozpoznanie w powtarzanych gabinetowych pomiarach BP w trakcie różnych wizyt lub stosując ABPM albo HBPM.
- Interwencje z zakresu stylu życia wskazane są u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i mogą opóźnić konieczność wdrożenia farmakoterapii lub dopełniać działanie hipotensyjne leków.
- Leczenie hipotensyjne zaleca się u wielu dorosłych pacjentów, jeśli gabinetowe wartości BP  $\geq 140/90$  mm Hg, oraz u wszystkich dorosłych, jeśli wartości BP  $\geq 160/100$  mm Hg.
- Docelowe wartości BP są niższe niż w poprzednich wytycznych ESC dotyczących prewencji CVD dla wszystkich grup pacjentów, w tym dla samodzielnych pacjentów w wieku podeszłym.
- Zaleca się szersze zastosowanie terapii skojarzonej jedną tabletką w celu redukcji ryzyka słabego stosowania się do zaleceń lekarskich w leczeniu BP.
- W leczeniu większości pacjentów należy stosować proste algorytmy farmakoterapii, na bazie kombinacji blokerów układu renina–angiotensyna (RAS) z CCB lub diuretykami tiazydowymi i tiazydopodobnymi, lub wszystkimi trzema. Beta-adrenolityki można stosować także wtedy, gdy istnieją ku temu wskazania w wytycznych.
- Wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ma wystarczająco duże ryzyko, by odnieść korzyść ze stosowania statyn w prewencji pierwotnej. Terapia przeciwpłytkowa wskazana jest w prewencji wtórnej.
- Podejście uwzględniające wiele czynników, w tym zmiany stylu życia jest kluczowe u pacjentów z DM typu 2.
- Leczenie hiperglikemii zmniejsza ryzyko powikłań mikronaczyniowych i w mniejszym stopniu ryzyko CVD. Powinno się bardziej liberalnie podchodzić do docelowych wartości glikemii u pacjentów w wieku podeszłym i z zespołem kruchości.
- Nowe leki antyhiperglikemiczne są szczególnie ważne u pacjentów z DM typu 2 z rozpoznaną ASCVD oraz (podwyższonym ryzykiem) HF lub choroby nerek, ogólnie bez względu na poziomy glikemii.

### **Cukrzyca typu 1**

- Intensywne postępowanie w hiperglikemii u pacjentów z DM zmniejsza ryzyko powikłań mikro- i makronaczyniowych oraz przedwczesną śmiertelność. Zalecane docelowe wartości HbA1c to 6,5%–7,5% (48–58 mmol/mol).

- Metformina nie jest zalecana w DM typu 1 do obniżania ryzyka CVD.
- W DM typu 1 zaleca się stosowanie dapagliflozyny, mimo że jest ono związane ze zwiększonym ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej.
- Działanie ukierunkowane na czynniki ryzyka, szczególnie palenie, BP oraz poziom cholesterolu, pozostaje ważnym środkiem obniżającym ryzyko CVD u pacjentów z DM typu 1.
- Wszyscy pacjenci z rozpoznaną ASCVD wymagają jakiejś formy leczenia przeciwpłytkowego.
- Leczenie przeciwzapalne stanowi obiecującą strategię profilaktyki CVD.
- Pacjenci po przebytych ACS i/lub pomostowaniu tętnic wieńcowych/PCI lub z przewlekłą HFrEF powinni jak najszybciej rozpocząć zorganizowaną, multidyscyplinarną EBCR oraz wziąć udział w programach prewencyjnych.
- ECBR oraz programy prewencyjne muszą spełniać pewne standardy jakości i być dopasowane indywidualnie do profilu każdego pacjenta.
- Należy zachęcać i ułatwiać uczestnictwo w takich programach oraz długoterminowe przestrzeganie ich zaleceń. Tele-rehabilitacja oraz mHealth mogą pomóc w osiągnięciu tego celu.

### **Podejście populacyjne do profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego**

#### **Aktywność fizyczna**

- Znaczący odsetek populacji światowej, szczególnie europejskiej wykazuje się wysokim poziomem siedzącego trybu życia oraz brakiem aktywności fizycznej.
- Odsetek ćwiczących regularnie jest wyższy u mężczyzn niż u kobiet.
- Globalny postęp w zwiększaniu PA jest powolny, głównie z powodu braku świadomości oraz inwestycji.
- Optymalna dawka różnego rodzaju PA w profilaktyce ogólnej jest nadal kontrowersyjna i często aktualizowana. Zwiększanie umiarkowanej do intensywnej PA oraz zmniejszanie czasu spędzanego w pozycji siedzącej przynosi jednak korzyści i uważa się, że jakiegokolwiek poziom PA jest lepszy niż żaden.
- PA dla promocji zdrowia powinna być zalecana przez lekarzy w taki sam sposób jak przepisywane leki i powinna być również promowana przez innych pracowników opieki zdrowotnej.
- Interwencje na poziomie populacyjnym są skuteczne w promowaniu PA w grupach wyodrębnionych na podstawie wieku, płci i rasy w populacjach o wysokich, średnich i niskich dochodach oraz w różnych środowiskach (np. przedszkola, szkoły, siłownie, przedsiębiorstwa czy, ogólnie ujmując, miejsca pracy).
- Codzienna PA w szkołach powinna być praktykowana przez co najmniej 3 godziny w tygodniu, a najlepiej przez 60 minut dziennie.

- Podejście populacyjne stanowi uzupełnienie interwencji na poziomie indywidualnym.
- Dieta
- Zabiegi na poziomie strukturalnym, takie jak zmiany w rolniczym łańcuchu dostaw i przemyśle spożywczym, zmiana formuły produktów, ograniczenia w (cyfrowym) marketingu skierowanym do dzieci, opodatkowanie niezdrowego jedzenia/substancji odżywczych oraz przyjazne dla konsumentów oznakowanie jedzenia, ułatwią dokonywanie zdrowych wyborów żywieniowych.
- Zdrowe środowisko w społeczności, transporcie publicznym, szkołach i miejscach pracy będzie stymulować zdrowszy styl życia.
- Globalny Plan Działania WHO na rzecz Prewencji i Kontroli Chorób Niezakaźnych na lata 2013–2020, przedłużony do 2025 roku, zaleca opracowanie celów w programach globalnych, regionalnych i narodowych. Wśród 10 dobrowolnych celów do osiągnięcia w 2025 roku znajduje się względna redukcja spożycia sodu/soli o 30% [830].

### **Palenie oraz użycie wyrobów tytoniowych**

- Okres dojrzewania jest najbardziej wrażliwym momentem na rozpoczęcie palenia, co ma konsekwencje na całe życie.
- Poprzednie kampanie profilaktyczne zmniejszyły użycie wyrobów tytoniowych przez dziewczęta znacznie mniej niż przez chłopców.
- Powinno się informować nastolatków, że palenie nie pomaga w uzyskaniu kontroli nad masą ciała.
- Wysokie opodatkowanie wszystkich wyrobów tytoniowych jest najbardziej skutecznym środkiem polityki zmniejszającym rozpoczynanie palenia przez młodych.
- Należy wprowadzać ograniczenia na tytoń bezdymny z powodu silnych danych naukowych wskazujących na jego szkodliwość.
- Poza tym, ograniczenia na e-papierosy z powodu danych naukowych na ich szkodliwość.
- Proste opakowania są skuteczne w zmniejszaniu atrakcyjności wyrobów tytoniowych.
- Powinny istnieć ograniczenia dotyczące reklamowania, promowania i sponsorowania przez przemysł tytoniowy.
- Celem byłoby podjęcie wspólnej decyzji na poziomie europejskim, by do 2030 roku uczynić Europę wolną od palenia.

### **Alkohol**

- Spożycie alkoholu związane jest ze zwiększoną śmiertelnością CV, a nadużywanie alkoholu jest głównym czynnikiem ryzyka przedwczesnego zgonu i niepełnosprawności wśród ludzi w wieku 15–49 lat.
- Interwencje nakierowane na szkodliwe używanie alkoholu są efektywne kosztowo i wykazują się dobrym

zwrotem (tj. podnoszenie cen minimalnej jednostki napoju alkoholowego oraz akcyzy, ograniczanie dostępu do napojów alkoholowych i wprowadzanie kompleksowych ograniczeń i zakazów reklamowania i promowania napojów alkoholowych).

- Pracownicy ochrony zdrowia mogą pytać o spożycie alkoholu w trakcie każdego wywiadu i powinni informować pacjentów, że alkohol jest wysokoenergetyczny: dostarcza 7 kcal/g i nie ma żadnych składników odżywczych.

### **Środowisko, zanieczyszczenie powietrza i zmiany klimatu**

- Zanieczyszczenie powietrza przyczynia się do śmiertelności i chorobowości, a szczególnie zwiększa ryzyko chorób układu oddechowego i CV.
- Ekspozycja środowiskowa stała się sprawą niecierpiącą zwłoki, ponieważ zanieczyszczenie powietrza, poza jego wpływem na zdrowie, jest również traktowane jako główny czynnik przyczyniający się do zmian klimatu, szczególnie przez spalanie paliw kopalnych, co prowadzi do zwiększonych emisji dwutlenku węgla.

### **Postępowanie z ryzykiem w przypadku konkretnych chorób układu sercowo-naczyniowego**

#### **Choroba wieńcowa**

- Wielowymiarowa profilaktyka jest kluczowa zarówno dla krótko-, jak i długoterminowych wyników leczenia CAD.

#### **Niewydolność serca**

- Pacjenci z HF odnoszą korzyść z multidyscyplinarnych programów opieki.
- Kilka antagonistów neurohormonalnych oraz nowych cząsteczek poprawia wyniki leczenia objawowych pacjentów z HFrEF.

#### **Choroby naczyń mózgowych**

- Incydenty niedokrwienne są głównie spowodowane przez miażdżycę, zatory pochodzenia sercowego lub chorobę małych naczyń, podczas gdy krwotoki śródmózgowe są głównie spowodowane przez angiopatię nadciśnieniową lub mózgową angiopatię amyloidową.
- Stosowanie leków przeciwplatek zaleca się w zdarzeniach niezatorowych, zaś stosowanie antykoagulantów w zdarzeniach zatorowych związanych z materiałem pochodzenia sercowego.
- U pacjentów z przebytym udarem lub TIA oraz wysokim BP, obniżanie BP zmniejsza ryzyko nawrotu.
- U pacjentów z udarem lub TIA, stosowanie statyn zapobiega CVD oraz incydentom mózgowo-naczyniowym.

#### **Choroba tętnic kończyn dolnych**

- LEAD jest związany ze zwiększonym ryzykiem CVD.

- Terapia przeciwplatek (samodzielna lub w połączeniu z niskodawkową doustną antykoagulacją) zmniejsza ryzyko zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn oraz ogólne ryzyko CVD u pacjentów z LEAD.
- Rzucenie palenia oraz kontrolowanie pozostałych czynników ryzyka CVD poprawia rokowanie.

### **Przewlekła choroba nerek**

- Nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia oraz DM występują często u osób z CKD i wymagają podejścia ukierunkowanego na strategię leczenia wysokiego ryzyka.
- Zarządzanie ryzykiem obejmuje zmiany stylu życia, rzucenie palenia, interwencje żywieniowe, odpowiednią blokadę układu RAA, kontrolę docelowych wartości BP, leczenia zaburzeń lipidowych oraz — w przypadku rozpoznanej CVD — stosowania kwasu acetylosalicylowego.
- Wysoki nacisk kładzie się na programy edukacji na temat samoopieki oraz zespołową zintegrowaną opiekę nad pacjentami z DM, CKD i CVD.

### **Migotanie przedsionków**

- Podejście holistyczne do pacjentów z AF poprawia ich rokowanie oraz zmniejsza koszty zdrowotne.
- Kompleksowa modyfikacja czynników ryzyka oraz leczenie ukierunkowane na choroby leżące u podłoża AF zmniejszają obciążenie AF i jego nawroty.

### **Wielochorobowość**

- Liczba pacjentów z wieloma chorobami układu CV i innych układów szybko wzrasta.
- Należy uwzględnić konkurencję terapeutyczną u pacjentów z wieloma chorobami, ponieważ leczenie jednej choroby może pogarszać drugą chorobę współistniejącą.
- U pacjentów z wieloma chorobami CV zaleca się zmianę podejścia z leczenia skoncentrowanego na danej chorobie na leczenie skoncentrowane na pacjencie.

## **8. LUKI W DANYCH NAUKOWYCH**

### **Klasyfikacja ryzyka CVD**

- Specyficzne dla danego kraju algorytmy ryzyka dla pacjentów z rozpoznaną CVD i osób z DM.
- Formalne porównanie skuteczności oraz efektywności kosztowej kierowanego ryzykiem leczenia CVD z leczeniem kierowanym natężeniem czynników ryzyka.
- Porównanie precyzji modeli ryzyka CVD skorygowanych o konkurujące ryzyko ze standardowymi modelami ryzyka CVD.
- Wprowadzenie potencjalnych markerów ryzyka do konwencjonalnych modeli ryzyka, takich jak status socjoekonomiczny czy pochodzenie etniczne.
- Porównanie strategii leczenia kierowanego korzyścią ze strategią leczenia kierowanego ryzykiem przy zmniejszaniu poziomów czynników ryzyka oraz ryzyka CVD.

- Zarządzanie ryzykiem CVD w populacji starszych pacjentów (powyżej 85. roku życia) ze znaczną kruchością, dla której aktualnie nie dysponujemy żadnymi danymi.
- Porównanie różnych metod oceny ryzyka CVD w perspektywie całego życia oraz korzyści z modyfikacji czynników ryzyka w perspektywie całego życia.

## **Modyfikatory ryzyka**

### **Czynniki psychospołeczne**

- Więcej danych naukowych wskazujących, że czynniki psychospołeczne poprawiają predykcję ryzyka poza klasycznymi modelami czynników ryzyka.

### **Pochodzenie etniczne**

- Ocena, czy rekalkulacja czynników związanych z pochodzeniem etnicznym jest jednorodna w różnych krajach Europy.
- Czynniki powiązane z pozostałymi grupami etnicznymi.

### **Zespół kruchości**

- Konsensus w sprawie ukierunkowanego klinicznie narzędzia badań przesiewowych w kierunku zespołu kruchości do zastosowania w całym spektrum ASCVD.
- Ilościowy wkład zespołu kruchości w schemat przewidywania całkowitego ryzyka CVD.
- Na jakim etapie zespołu kruchości modyfikowanie specyficznych czynników ryzyka powinno być mniej agresywne?

### **Wywiad rodzinny**

- Rozwikłanie roli wywiadu rodzinnego w ryzyku CVD oraz stojących za tym mechanizmów (genetycznych, socjoekonomicznych itd.).

### **Genetyka**

- Potencjał poligenowych skal ryzyka w uzupełnieniu istniejących skal ryzyka.

### **Determinanty socjoekonomiczne**

- Więcej danych naukowych z rejonów o różnym ryzyku na to, że uwzględnienie czynników socjoekonomicznych poprawia przewidywanie ryzyka poza klasycznymi modelami czynników ryzyka zarówno u mężczyzn, jak i kobiet

### **Ekspozycja środowiskowa**

- Czy zanieczyszczenie powietrza rekasyfikuje ryzyko u indywidualnych pacjentów?

### **Biomarkery**

- Wartość dodana biomarkerów w klasyfikacji ryzyka.

## **Jednostki chorobowe**

### **Przewlekła choroba nerek**

- Zidentyfikowanie dobrego biomarkera, poza albuminurią, oraz możliwe użycie skali CAC w celu podklasyfikacji ryzyka CV w CKD.
- Wczesne i precyzyjne wykrycie postępującej CKD przy pomocy nowych biomarkerów o większej czułości niż eGFR czy albuminuria.

### **Migotanie przedsionków**

- Ocena skutków interwencji nakierowanych na zmniejszenie punktów końcowych poza udarem mózgu
- Czy AF jest czynnikiem powodującym zwiększoną zapadalność i śmiertelność CVD?
- Przewidywanie ryzyka udaru u pacjentów z AF z grupy niskiego ryzyka
- Pojawiają się dane naukowe sugerujące, że udar może wystąpić u pacjentów z AF pomimo przywrócenia rytmu zatokowego.

### **Niewydolność serca**

- W dalszym ciągu nie wiadomo, czy u pacjentów z HFrEF pochodzenia niedokrwiennego powinno przyjąć się inne docelowe wartości LDL-C od tych rekomendowanych w prewencji wtórnej u pacjentów bez HF.

### **Nowotwór złośliwy**

- Badanie kliniczne z randomizacją wykorzystujące terapie prewencyjne w celu wykazania ich wyraźnego wpływu na zapobieganie incydentom CV.

### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc**

- Pomimo że istnienie wspólnych mechanizmów patofizjologicznych pomiędzy CVD a COPD wydaje się prawdopodobne, nadal wymagają one wyjaśnienia.

### **Stany zapalne**

- Optymalny sposób na włączenie informacji na temat przewlekłych stanów zapalnych do oceny ryzyka CVD.
- Efekt nowoczesnych leków przeciwzapalnych na ryzyko CV (np. leków biologicznych anty-TNF, IL-1, IL-17, IL-23).

### **Infekcje**

- Badania na dużą skalę oceniające skuteczność szczepień przeciwko grypie oraz leczenia zapalenia tkanek okołowierchołkowych zębów w zapobieganiu CVD.
- Związek pomiędzy zakażeniem HIV a całkowitym ryzykiem CVD.

### **Migrena**

- Nie ma danych umożliwiających rzetelną identyfikację podgrupy pacjentów cierpiących na migreny ze szczególnie wysokim ryzykiem (np. czynna migrena, występowanie aur z dużą częstotliwością, młode osoby, kobiety).

- Rola czynników współistniejących pozostaje niejasna (np. drożny otwór owalny, trombofilie) i aktualnie nie ma wskazań do wykonywania badań przesiewowych ani do modyfikowania tych czynników.

### **Zaburzenia snu**

- Brakuje danych wskazujących, że uwzględnienie zaburzeń snu poprawia przewidywanie ryzyka.
- Potrzebne są badania ukierunkowane na kompleksową ocenę mechanizmów łączących zaburzenia snu z CVD.

### **Zaburzenia psychiczne**

- Nadal nieznan jest dokładny mechanizm w jakim zaburzenia psychiczne zwiększają ryzyko CVD.
- Jak uwzględnienie zaburzeń psychicznych poprawia modele ryzyka CV?

### **Niealkoholowe stłuszczenie wątroby**

- Czy NAFLD zwiększa ryzyko CV poza tradycyjnymi czynnikami ryzyka?

### **Stany chorobowe specyficzne dla danej płci**

- Stopień, w jakim zwiększone ryzyko CVD związane z jednostkami chorobowymi swoistymi dla kobiet występuje niezależnie od konwencjonalnych czynników ryzyka CVD, mimo że dane dotyczące kobiet są słabsze w porównaniu z danymi na temat mężczyzn.
- Informacje na temat tego, czy specyficzne kobietom jednostki chorobowe poprawiają klasyfikację ryzyka.
- Nie ma wystarczająco dużo informacji, aby wysuwać wnioski na temat możliwego zwiększonego ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego oraz DM u kobiet z przedwczesną menopauzą.
- Istnieje ograniczona ilość badań na temat specyfiki choroby CVD w populacji osób transpłciowych.

### **Zaburzenia erekcji**

- Korzyści z rutynowych badań przesiewowych ED oraz najskuteczniejsze narzędzie do ich oceny pozostają nadal niejasne.
- Korzyści płynące z oceny subklinicznej choroby naczyniowej u mężczyzn z ED i z niskim do umiarkowanego ryzykiem CVD są niejasne.

### **Czynniki ryzyka oraz interwencje na poziomie indywidualnym**

#### **Aktywność fizyczna oraz ćwiczenia**

- Znajomość względnego znaczenia wpływu różnic pomiędzy aerobową PA oraz ćwiczeniami oporowymi lub ich kombinacji na występowanie zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, częstość CV oraz śmiertelność.
- Zrozumienie, jak płeć, wiek, waga, rasa/pochodzenie etniczne, zawód i status socjoekonomiczny mogą modyfikować związki pomiędzy PA a jej skutkami zdrowotnymi.
- Wprowadzenie strategii w celu osiągnięcia długoterminowego przestrzegania PA.

- Ocena wpływu narzędzi e-zdrowotnych na promowanie PA.

### **Odżywianie**

- Skuteczne strategie zachęcające ludzi do zmian w ich diecie oraz przynoszące satysfakcję z utrzymywania zdrowej diety.

### **Masa ciała**

- Znajomość skutecznych strategii dotyczących stylu życia oraz strategii wspomaganych lekami celem osiągnięcia redukcji masy ciała i utrzymania jej prawidłowych wartości w perspektywie długoterminowej, a także wprowadzanie tych strategii w życie.

### **Opieka nad zdrowiem psychicznym oraz interwencje psychosocjalne**

- Skuteczność opieki nad zdrowiem psychicznym w prewencji poważnych incydentów CVD.
- Jak wdrożyć skuteczne sposoby prewencji CVD w populacji wysokiego ryzyka, jaką stanowią pacjenci z zaburzeniami psychicznymi?

### **Palenie tytoniu**

- Lepsze zrozumienie tego, jak wdrażać do praktyki klinicznej skuteczne techniki rzucania palenia.

### **Lipidy**

- Bezpośrednie dane empiryczne z RCT na skuteczność stopniowego podejścia do intensyfikacji leczenia. Niezbędne są dalsze badania nad możliwością i skutkami osiągnięcia poziomu LDL-C <1,4 mmol/l (55 mg/dl), szczególnie w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej.
- Potrzeba więcej danych na temat skutków terapii modyfikujących stężenie lipidów na ogólną śmiertelność w postaci długoterminowej obserwacji po RCTs, szczególnie wśród osób o niskim do umiarkowanego ryzyku CVD, osób starszych oraz dla nowych interwencji.
- Efektywność kosztowa stosowania oceny ryzyka CVD w perspektywie całego życia oraz bardziej precyzyjnych skal ryzyka CVD na ukierunkowanie interwencji wymaga dalszych badań.
- Wartości triglicerydów lub HDL-C jako cel terapii.
- Czy obniżanie poziomu lipoproteiny (a) w opozycji do standardowej terapii statynami, ezetimibem oraz inhibitorami PCSK9 może zmniejszać ryzyko ASCVD?
- Czy żywność funkcjonalna i suplementy diety o działaniu obniżającym poziom lipidów mogą w sposób bezpieczny zmniejszać ryzyko CVD?

### **Cięśnienie tętnicze**

- Jaka jest dodatkowa korzyść, w porównaniu z kalkulatorami ryzyka CVD, z pomiarów HMOD w rekalkulacji ryzyka CV u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym?
- Bezpośrednie dane empiryczne z RCT na stopniowe podejście do intensyfikacji leczenia.

- Jakie są korzyści z leczenia BP u pacjentów z wysokim prawidłowym BP?
- Więcej danych na temat korzyści leczenia BP u pacjentów w wieku podeszłym oraz wpływu współistniejącej kruchości.
- Wpływ strategii pojedynczej pigułki vs strategii wielolekowej na przestrzeganie zasad leczenia, kontroli BP oraz ich wyniki kliniczne.
- Skuteczność leczenia hipotensyjnego w zapobieganiu rozwojowi zaburzeń poznawczych lub otępienia.
- Skuteczność i efektywność kosztowa stosowania procedur inwazyjnych oraz urządzeń do leczenia nadciśnienia tętniczego.
- Specyficzne dla płci progi leczenia BP dla mężczyzn i kobiet.

### Cukrzyca

- Opracowanie skal ryzyka zarówno dla MACE, jak i HF u pacjentów z DM typu 2 wymaga większych nakładów pracy.
- Konieczne jest zbadanie czyłączenie inhibitora SGLT2 z GLP-1RA obniża MACE lub ryzyko innych powikłań w porównaniu ze stosowaniem tych leków pojedynczo.
- Niezbędne są badania nad długoterminowym bezpieczeństwem stosowania leków nowej klasy.

### Terapia przeciwplatek

- Należy określić rolę terapii przeciwplatekowej w prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy (bardzo) wysokiego ryzyka.

### Rehabilitacja kardiologiczna oraz programy prewencyjne

- Skutki oraz optymalny czas zastosowania EBCR u kobiet, pacjentów w starszym wieku/z zespołem kruchości, pacjentów z wszczepionymi urządzeniami elektronicznymi do serca, po przeszczepieniu serca lub operacji wymiany zastawki oraz u pacjentów z AF, po udarze, HFpEF, LEAD lub kilkoma chorobami współistniejącymi.
- Alternatywne i efektywne kosztowo modele CR powinny zapewnić udział pacjentów globalnie, również w krajach o niskich i średnich dochodach.
- Potrzebne są duże RCT oceniające długoterminowe efekty telerehabilitacji domowej oraz wykorzystania narzędzi mHealth.

### Środowisko, zanieczyszczenie powietrza i zmiany klimatu

- Potrzebne są badania oceniające ekspozycję na poziomie indywidualnym w celu lepszego ustalenia wpływu środków łagodzących.

### Zarządzanie ryzykiem w konkretnych chorobach układu sercowo-naczyniowego

#### Choroba wieńcowa

- Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu acetylosalicylowego lub innych leków przeciwplatekowych

u pacjentów bez manifestacji klinicznych CAD, ale z miażdżycą rozpoznaną w badaniach obrazowych, takich jak CCTA, wymaga dalszej oceny.

- Brak pewności co do optymalnej długotrwałej terapii przeciwplatekowej u pacjentów z wysokim ryzykiem incydentów niedokrwiennych.
- Konieczne są badania kliniczne porównujące skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania inhibitorów P2Y<sub>12</sub> z małą dawką rywaroksabanu lub innego inhibitora czynnika Xa w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w celu oceny, które grupy pacjentów osiągną większe korzyści kliniczne z danej strategii.

### Niewydolność serca

- U pacjentów z HFpEF nie wykazano, aby stosowanie farmakoterapii lub wszczepianie urządzeń modyfikowało ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek choroby układu CV.
- Należy podjąć temat leczenia kobiet z HFrEF niższymi dawkami leków, ponieważ były one niedostatecznie reprezentowane w wielu badaniach nad HF.

### Choroby naczyniowe mózgu

- Optymalny dobór pacjentów do krótkoterminowego czasu stosowania DAPT.
- Optymalny schemat leczenia hipotensyjnego oraz docelowe wartości BP.
- Optymalne wartości docelowe LDL-C.
- Optymalne leczenie pacjentów z niemymi klinicznie chorobami naczyniowymi mózgu.

### Niedokrwienie kończyn dolnych

- Optymalny rodzaj oraz potencjał terapii przeciwplatekowej u pacjentów z różnymi manifestacjami objawowej lub nieobjawowej LEAD jest częściowo niejasny.

### Przewlekła choroba nerek

- Niewiele badań nad CVD skupia się na pacjentach z CKD, szczególnie tych z zaawansowaną CKD.
- Niezbędne są dodatkowe badania prospektywne skupiające się na diagnostyce, zapobieganiu oraz leczeniu CAD i CVD u pacjentów z CKD.

### Migotanie przedsionków

- Wpływ różnych czynników ryzyka CV oraz chorób współistniejących na AF.
- Optymalny sposób leczenia OSA oraz jego wpływ na progresję AF i jego objawy.

### Wielochorobowość

- Wpływ różnych grup i kombinacji chorób związanych i niezwiązanych z układem CV na układ CV.
- Optymalne rozsądne strategie leczenia u pacjentów z chorobami układu CV oraz innymi chorobami współistniejącymi, ze szczególnym naciskiem na przestrzeganie leczenia przez pacjentów oraz konkurencję terapeutyczną.

## 9. „CO ROBIĆ” ORAZ „CZEGO NIE ROBIĆ” — PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH ZALECEŃ

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Zalecenia dotyczące oceny ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego</b>		
Systematyczna ocena całkowitego ryzyka CVD jest zalecana u osób z dowolnym ważnym naczyniowym czynnikiem ryzyka (tnz. wywiad rodzinny wczesnego występowania CVD, FH, czynniki ryzyka CVD, takie jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, DM, podwyższone stężenie lipidów, otyłość lub choroby współistniejące zwiększające ryzyko CVD)	I	C
Nie zaleca się systematycznej oceny ryzyka CVD u mężczyzn w wieku <40 lat oraz u kobiet w wieku <50 lat bez stwierdzanych czynników ryzyka ASCVD	III	C
<b>Zalecenia dotyczące szacowania ryzyka CVD</b>		
U pozornie zdrowych osób w wieku <70 lat bez rozpoznanej ASCVD, DM, CKD, genetycznych/rzadszych zaburzeń lipidowych lub BP zaleca się szacowanie 10-letniego ryzyka zakończonych i niezakończonych zgonem CVD z wykorzystaniem algorytmu SCORE2	I	B
U pozornie zdrowych osób w wieku ≥70 lat bez rozpoznanej ASCVD, DM, CKD, genetycznych/rzadszych zaburzeń lipidowych lub BP, zaleca się szacowanie 10-letniego ryzyka zakończonych i niezakończonych zgonem CVD z wykorzystaniem algorytmu SCORE2-OP	I	B
Pacjenci z rozpoznaną CVD i/lub DM i/lub umiarkowaną do ciężkiej chorobą nerek i/lub genetycznym/rzadszym zaburzeniem lipidowym lub BP powinni być uznawani za narażonych na wysokie lub bardzo wysokie ryzyko CVD	I	A
Zaleca się stosowanie krokowego podejścia do intensyfikacji leczenia, nakierowanego na intensywne leczenie czynników ryzyka u pozornie zdrowych osób z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD, jak również u pacjentów z rozpoznaną ASCVD i/lub DM po uwzględnieniu ryzyka CVD, korzyści z leczenia czynników ryzyka, modyfikatorów ryzyka, chorób towarzyszących oraz preferencji pacjenta	I	B
Leczenie czynników ryzyka ASCVD jest zalecane u pozornie zdrowych osób bez DM, CKD, genetycznych/rzadszych zaburzeń lipidowych lub BP o bardzo wysokim ryzyku CVD (SCORE2 ≥7,5% dla wieku <50 lat; SCORE2 >10% dla wieku 50–69 lat; SCORE2-OP ≥15% dla wieku ≥70 lat)	I	C
<b>Zalecenia dotyczące szacowania ryzyka CVD</b>		
Zaleca się przeprowadzenie świadomej dyskusji na temat ryzyka CVD oraz korzyści z leczenia dopasowanej do potrzeb pacjenta	I	C
<b>Zalecenia dotyczące modyfikatorów ryzyka CVD</b>		
Nie zaleca się rutynowego zbierania informacji na temat innych potencjalnych modyfikatorów ryzyka, takich jak skala ryzyka genetycznego, krążące lub moczone markery oraz badania lub obrazowanie naczyń (innych niż ocena CAC lub ultrasonografii tętnic szyjnych w celu uwidocznienia blaszki miażdżycowej)	III	B
Zalecenia dotyczące oceny chorób układu sercowo-naczyniowego przy współwystępowaniu specyficznych chorób towarzyszących		
U wszystkich pacjentów z CKD, z lub bez rozpoznanej DM, zaleca się odpowiednie badania przesiewowe w kierunku ASCVD oraz progresji choroby nerek, w tym monitoring zmian albuminurii	I	C
Zaleca się monitorowanie dysfunkcji serca z wykorzystaniem badań obrazowych oraz krążących biomarkerów przed, okresowo w trakcie oraz po leczeniu nowotworu złośliwego	I	B
Zaleca się badania przesiewowe w kierunku czynników ryzyka CV oraz optymalizację profilu ryzyka CV u pacjentów poddawanych leczeniu onkologicznemu	I	C
Zaleca się, by u wszystkich pacjentów z COPD poszukiwać ASCVD oraz czynników ryzyka ASCVD	I	C
U pacjentów z ASCVD, otyłością oraz nadciśnieniem tętniczym wskazane jest regularne badanie przesiewowe w kierunku snu niedającego wypoczynku (np. poprzez zadanie pytania: „Jak często miał/a pan/i trudności z zasypianiem, wybudzeniami lub nadmierną ilością snu?”)	I	C
Jeżeli stwierdza się istotne problemy ze snem, które nie odpowiadają na 4 tygodnie przestrzegania higieny snu, zaleca się skierowanie do specjalisty	I	C
Zaleca się, by zaburzenia psychiczne z istotnymi zaburzeniami czynnościowymi lub obniżonym korzystaniem z ochrony zdrowia były uważane za mające wpływ na całkowite ryzyko CVD	I	C
Zaleca się, by osoby dorosłe niezależnie od wieku dążyły do co najmniej 150–300 minut tygodniowo aerobowej PA o umiarkowanej intensywności lub 75–150 minut tygodniowo aerobowej PA o dużej intensywności lub ich równoważnej kombinacji, w celu zredukowania śmiertelności niezależnie od przyczyny, śmiertelności CV oraz chorobowości	I	A
Zaleca się, by osoby dorosłe, które nie są w stanie wykonać 150 minut tygodniowo aerobowej PA o umiarkowanej intensywności, pozostawały na tyle aktywne, na ile pozwalają ich możliwości oraz stan zdrowia	I	B
Zaleca się redukcję czasu spędzanego w pozycji siedzącej i podjęcie co najmniej lekkiej aktywności w ciągu dnia w celu redukcji śmiertelności niezależnie od przyczyny, śmiertelności oraz chorobowości CV	I	B
Zaleca się, by poza aktywnością aerobową podejmować ćwiczenia oporowe w ciągu co najmniej dwóch dni w tygodniu w celu redukcji śmiertelności niezależnie od przyczyny	I	B
<b>Zalecenia dotyczące odżywiania i alkoholu</b>		
Zdrowa dieta jest zalecana jako podstawa prewencji CVD u wszystkich osób	I	A
Zaleca się, by stosować dietę śródziemnomorską lub inną podobną dietę w celu redukcji ryzyka CVD	I	A
Zaleca się, by zastąpić tłuszcze nasycone tłuszczami nienasyconymi w celu redukcji ryzyka CVD	I	A
Zaleca się redukcję spożycia soli w celu obniżenia BP oraz ryzyka CVD	I	A
Zaleca się wybór stylu odżywiania opartego na roślinach, bogatego w błonnik, na przykład produkty pełnoziarniste, owoce, warzywa, rośliny strączkowe oraz orzechy	I	B
Zaleca się ograniczenie spożycia alkoholu do maksimum 100 g/tydzień	I	B
Zaleca się spożywanie ryb, optymalnie tłustych, co najmniej raz na tydzień oraz ograniczenie spożycia (przetworzonego) mięsa	I	B
Zaleca się ograniczenie spożycia cukrów wolnych, w szczególności napojów słodzonych, do maksimum 10% spożycia energii	I	B
<b>Zalecenia dotyczące masy ciała</b>		
Zaleca się, by osoby otyłe i z nadwagą dążyły do redukcji masy ciała w celu zmniejszenia BP, dyslipidemii oraz ryzyka DM typu 2, jak również w celu poprawy profilu ryzyka CVD	I	A
Podczas gdy istnieje szereg diet skutecznie obniżających masę ciała, zaleca się utrzymywanie zdrowej diety w odniesieniu do ryzyka CVD	I	A



Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Zalecenia dotyczące zdrowia psychicznego oraz interwencji psychosocjalnych na poziomie indywidualnym</b>		
Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi wymagają intensywnej uwagi oraz wsparcia w celu poprawy stosowania się do zmian stylu życia oraz farmakoterapii	I	C
U pacjentów z ASCVD z zaburzeniami psychicznymi zaleca się stosowanie opieki psychicznej opartej na danych naukowych oraz współpracy interdyscyplinarnej	I	B
U pacjentów z HF i depresją nie zaleca się stosowania SSRI, SNRI oraz trójkcyjicznych leków przeciwdepresyjnych	III	B
<b>Zalecenia dotyczące strategii interwencji w aspekcie palenia tytoniu</b>		
Należy zaprzestać palenia tytoniu, ponieważ jest silnie i niezależnie związane z ASCVD	I	A
Zaprzestanie palenia tytoniu jest zalecane niezależnie od wzrostu masy ciała, ponieważ wzrost masy ciała nie obniża korzyści z zaprzestania palenia tytoniu w zakresie ASCVD	I	B
<b>Zalecenia dotyczące docelowych wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości</b>		
U pozornie zdrowych pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD, jak również u pacjentów z rozpoznaną ASCVD i/lub DM zaleca się podejście oparte na krokowej intensyfikacji z uwzględnieniem ryzyka CVD, korzyści z leczenia, czynników modyfikujących ryzyko, chorób towarzyszących oraz preferencji pacjenta	I	C
<b>Zalecenia dotyczące farmakologicznego obniżania poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości u pacjentów w wieku &lt;70 lat</b>		
Zaleca się, by przepisywać statynę w wysokiej, maksymalnej tolerowanej dawce w celu osiągnięcia docelowych wartości LDL-C określonych dla specyficznych grup ryzyka	I	A
U pacjentów z rozpoznaną ASCVD zaleca się leczenie hipolipemizujące z ostatecznym stężeniem docelowym LDL-C na poziomie <1,4 mmol/l (55 mg/dl) oraz redukcją LDL-C o ≥50% w porównaniu z wartością wyjściową	I	A
Jeżeli nie udaje się osiągnąć celów terapeutycznych podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny, zaleca się zastosowanie połączenia z ezetimibem	I	B
W ramach prewencji wtórnej u pacjenta, u którego docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetimibu, zaleca się kombinację obejmującą inhibitor PCSK9	I	A
U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka (z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka) z FH, u których docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetimibu, zaleca się terapię skojarzoną obejmującą inhibitor PCSK9	I	C
Terapia statyną jest niezalecana u kobiet w okresie przedmenopauzalnym, które planują ciążę lub nie stosują adekwatnej antykoncepcji	III	C
<b>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z hipertriglicerydemią</b>		
Statyny są zalecanym lekiem pierwszego wyboru w redukcji ryzyka CVD u osób wysokiego ryzyka z hipertriglicerydemią (triglicerydy >2,3 mmol/l [200 mg/dl])	I	A
<b>Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób starszych (≥ 70. r.ż.)</b>		
Zaleca się leczenie statynami u starszych osób z ASCVD w taki sam sposób jak u osób młodszych	I	A
Zaleca się, by rozpocząć leczenie statynami od niskiej dawki, jeżeli stwierdza się istotne zaburzenia czynności nerek i/lub potencjalne interakcje lekowe	I	C
<b>Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii w cukrzycy</b>		
U pacjentów z DM typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem (np. z rozpoznaną ASCVD i/lub ciężkim TOD) zaleca się intensywną terapię hipolipemizującą ostatecznie nakierowaną na redukcję LDL-C o ≥50% oraz docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (55 mg/dl)	I	A
U pacjentów z DM typu 2 w wieku >40 lat z wysokim ryzykiem zaleca się leczenie hipolipemizujące z ostatecznym celem redukcji LDL-C o ≥50% oraz docelowe stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl)	I	A
<b>Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą chorobą nerek (stopnie 3.–5. wg Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)</b>		
Stosowanie statyn lub połączenia statyny i ezetimibu jest zalecane u pacjentów z niewymagającą dializ CKD w stopniu 3.–5.	I	A
U pacjentów z CKD bez ASCVD wymagających dializ nie zaleca się wdrażania leczenia statynami	III	A
<b>Podsumowanie wytycznych dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym</b>		
<b>Klasyfikacja BP</b>		
Zaleca się, by klasyfikować BP jako optymalne, prawidłowe, wysokie prawidłowe, lub nadciśnienie tętnicze stopnia 1.–3., zgodnie z BP zmierzonym w gabinecie lekarskim	I	C
<b>Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego</b>		
Zaleca się, by diagnozować nadciśnienie tętnicze na podstawie: Powtarzanych pomiarów gabinetowych podczas więcej niż jednej wizyty poza sytuacjami, w których nadciśnienie tętnicze jest ciężkie (np. 3. stopnia oraz szczególnie u chorych wysokiego ryzyka) lub	I	C
Pozagabinetowych pomiarów BP z ABPM i/lub HBPM, gdy to możliwe	I	C
<b>Ocena HMOD</b>		
W celu oceny obecności HMOD zaleca się pomiar kreatyniny w surowicy, eGFR, poziomu elektrolitów oraz ACR u wszystkich pacjentów. 12-odprowadzeniowe EKG jest zalecane u wszystkich pacjentów, a badanie echokardiograficzne jest zalecane u pacjentów z nieprawidłowościami w EKG lub objawami dysfunkcji LV. Badanie dna oka lub obrazowanie siatkówki są zalecane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. lub 3. stopnia oraz u wszystkich pacjentów z DM	I	B
<b>Punkty odcięcia dla wdrożenia farmakoterapii nadciśnienia tętniczego</b>		
W przypadku nadciśnienia tętniczego 1. stopnia zaleca się rozpoczęcie leczenia na podstawie całkowitego ryzyka CVD, szacowanej korzyści w perspektywie całego życia oraz obecności HMOD	I	C
W przypadku nadciśnienia tętniczego 2. stopnia lub wyższego stopnia zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii	I	A
<b>Docelowe wartości BP w pomiarach gabinetowych</b>		
Zaleca się, by pierwszym celem leczenia było obniżenie BP do <140/90 mm Hg u wszystkich pacjentów oraz by dalsze cele terapeutyczne BP były dostosowane do wieku i konkretnych schorzeń towarzyszących [552, 554]	I	A

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U leczonych pacjentów w wieku 18–69 lat zaleca się, by ostatecznie obniżyć SBP do zakresu docelowego 120–130 mm Hg u większości pacjentów	I	A
U leczonych pacjentów w wieku ≥70 lat zaleca się, by docelowa wartość SBP wynosiła zasadniczo <140 mm Hg oraz 130 mm Hg pod warunkiem dobrej tolerancji	I	A
U wszystkich leczonych pacjentów zaleca się obniżanie DBP do poziomu <80 mm Hg	I	A
<b>Leczenie nadciśnienia tętniczego: interwencje w zakresie stylu życia</b>		
Interwencje w zakresie stylu życia są zalecone dla pacjentów z wysokim prawidłowym i wyższym BP	I	A
<b>Leczenie nadciśnienia tętniczego: leczenie farmakologiczne</b>		
Zaleca się, by rozpocząć leczenie nadciśnienia tętniczego za pomocą połączenia dwóch leków u większości pacjentów, preferencyjnie pod postacią jednej tabletki. Do wyjątków należą kruche starsze osoby oraz pacjenci z niskiego ryzyka nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia (szczególnie jeżeli SBP <150 mm Hg)	I	B
Zaleca się, by preferowane połączenia zawierały blokery RAS (tzn. inhibitory ACE lub ARB) z CCB lub diuretykiem, jednak mogą być stosowane inne połączenia pięciu głównych klas (inhibitory ACE, ARB, beta-adrenolityki, CCB, diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne)	I	A
Zaleca się, by w razie utrzymywania się braku kontroli BP podczas stosowania połączenia dwóch leków, zintensyfikować leczenie do trójkowego, zwykle z blokerem RAS z CCB i diuretykiem, preferencyjnie pod postacią jednej tabletki	I	A
Zaleca się, by w razie utrzymywania się braku kontroli BP podczas stosowania połączenia trzech leków, zintensyfikować leczenie poprzez dodanie spironolaktonu lub, w razie braku tolerancji, innych diuretyków, alfa-adrenolityku lub beta-adrenolityku lub klonidyny	I	B
Połączenie dwóch blokerów RAS nie jest zalecane	III	A
<b>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą</b>		
<b>Styl życia</b>		
Zalecane są zmiany stylu życia obejmujące zaprzestanie palenia tytoniu, dietę opartą na nienasyconych kwasach tłuszczowych i bogatą w błonnik, aerobową PA oraz trening siłowy	I	A
Zaleca się redukcję podaży energii, by pomóc w osiągnięciu niższej masy ciała lub zapobiec przyrostowi masy ciała lub go zwolnić	I	B
<b>Docelowe wartości glikemii</b>		
U większości dorosłych z cukrzycą typu 1 lub typu 2 zaleca się docelową wartość HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) w celu redukcji ryzyka CVD oraz powikłań mikronaczyniowych	I	A
<b>Leczenie hiperglikemii oraz ryzyka ASCVD/sercowo-nerkowego</b>		
Metformina jest zalecana jako leczenie pierwszego wyboru po ocenie czynności nerek u większości pacjentów bez rozpoznanej wcześniej ASCVD, CKD lub HF	I	B
U osób z DM typu 2 oraz ASCVD zaleca się stosowanie GLP-1RA lub inhibitora SGLT2 z udowodnioną skutecznością w zakresie poprawy wyników leczenia w celu redukcji zdarzeń CV i/lub sercowo-nerkowych	I	A
U osób z DM typu 2 oraz CKD zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu poprawy wyników leczenia sercowo-nerkowych oraz w zakresie ASCVD	I	A
U osób z DM typu 2 oraz HFrEF zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 z udowodnioną skutecznością w zakresie poprawy wyników leczenia w celu redukcji ilości hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów CV	I	A
<b>Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego</b>		
Kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg dziennie jest zalecany w prewencji wtórnej CVD	I	A
Klopidogrel w dawce 75 mg dziennie jest zalecany jako alternatywa dla kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej CVD u pacjentów z nietolerancją kwasu acetylosalicylowego	I	B
Jednoczesne stosowanie inhibitora pompy protonowej jest zalecane u pacjentów przyjmujących lek przeciwplatek z wysokim ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego	I	B
Leczenie przeciwplatekowe nie jest zalecane u osób z niskim/umiarkowanym ryzykiem CV z powodu zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia	III	A
<b>Zalecenia dotyczące rehabilitacji kardiologicznej</b>		
Zaleca się udział w nadzorowanej medycznie, ustrukturyzowanej, kompleksowej, multidyscyplinarnej EBCR oraz programach prewencyjnych u pacjentów po epizodzie ASCVD i/lub rewaskularyzacji oraz u pacjentów z HF (głównie HFrEF) w celu poprawy wyników leczenia	I	A
<b>Zalecenia dotyczące interwencji w obrębie strategii na poziomie populacyjnym</b>		
Celem zmniejszenia śmiertelności i chorobowości na CVD zaleca się wdrożenie środków służących redukcji zanieczyszczenia powietrza, w tym redukcji emisji PM i zanieczyszczeń gazowych, ograniczenia zużycia paliw kopalnych oraz ograniczenia emisji dwutlenku węgla	I	C
<b>Zalecenia dotyczące pacjentów z chorobą niedokrwienną serca</b>		
Kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg na dobę jest zalecany u pacjentów z wywiadem zawału serca lub rewaskularyzacji	I	A
W ACS zaleca się DAPT z wykorzystaniem inhibitora P2Y <sub>12</sub> oraz kwasu acetylosalicylowego przez 12 miesięcy, chyba że istnieją przeciwwskazania, takie jak wysokie ryzyko krwawienia	I	A
U pacjentów z CCS zaleca się klopidogrel w dawce 75 mg na dobę jako dodatek do kwasu acetylosalicylowego przez 6 miesięcy po stentowaniu naczyń wieńcowych niezależnie od typu stentu, chyba że wskazane jest krótsze trwanie terapii (1–3 miesiące) z powodu ryzyka wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu	I	A
Inhibitory ACE (lub ARB) są zalecane, jeżeli współistnieją inne schorzenia (np. HF, nadciśnienie tętnicze lub DM)	I	A
Beta-adrenolityki są wskazane u pacjentów z dysfunkcją LV lub skurczową HF	I	A
U pacjentów z rozpoznaną ASCVD zaleca się doustne leczenie hipolipemizujące z docelową wartością LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) oraz >50% redukcji stężenia LDL-C w porównaniu z wartością wyjściową	I	A

→

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Zalecenia dotyczące interwencji farmakologicznych i niefarmakologicznych u pacjentów z objawową (klasa New York Heart Association II–IV) niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa lewej komory &lt;40%) o udowodnionych korzyściach w zakresie wyników leczenia, obejmujących chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową</b>		
Zaleca się, by pacjentów z HF włączać do kompleksowych programów CR w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF	I	A
EBCR jest zalecana u stabilnych objawowych pacjentów z HFrEF w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF	I	A
Zaleca się prowadzenie badań przesiewowych u pacjentów z HF w kierunku chorób towarzyszących CV i nie-CV oraz w razie ich stwierdzenia wdrożenie ich leczenia, zakładając, że istnieją bezpieczne i skuteczne interwencje, służące nie tylko do złagodzenia objawów, ale również do poprawy prognozy	I	A
Zaleca się stosowanie inhibitora ACE, poza beta-adrenolitykiem i MRA, u pacjentów z objawową HFrEF w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF	I	A
Zaleca się stosowanie beta-adrenolityku, poza inhibitorem ACE (lub ARNI) oraz MRA, u pacjentów ze stabilną, objawową HFrEF w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF	I	A
Zaleca się stosowanie MRA u pacjentów z HFrEF leczoną inhibitorem ACE (lub ARNI) oraz beta-adrenolitykiem, w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF	I	A
Sakubitryl/walsartan jest zalecany jako zastępstwo dla inhibitora ACE w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF u pacjentów z HFrEF	I	B
ARB są zalecane w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów CV u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują inhibitorów ACE i/lub ARNI (pacjenci powinni także przyjmować beta-adrenolityki i MRA)	I	B
Dapagliflozyna lub empagliflozyna są zalecane jako uzupełnienie optymalnego leczenia inhibitorem ACE (lub ARNI), beta-adrenolitykiem oraz MRA u pacjentów z HFrEF w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF	I	A
Diuretyki są zalecane u pacjentów z HFrEF z objawami podmiotowymi/przedmiotowymi zastoju w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF	I	C
<b>Zalecenia dotyczące pacjentów z chorobą naczyń mózgowych</b>		
U pacjentów z epizodem mózgowo-naczyniowym zaleca się poprawę czynników związanych ze stylem życia poza odpowiednim leczeniem farmakologicznym	I	A
U pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu lub TIA zaleca się prewencję z zastosowaniem leków przeciwzakrzepowych. Wybór leku zależy od mechanizmu epizodu. Stosowanie leków przeciwplatek jest zalecane u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu niespowodowanym zatorem pochodzenia sercowego lub TIA, a u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu spowodowanym zatorem pochodzenia sercowego lub TIA zalecane jest stosowanie leków przeciwkrzepliwych	I	A
U pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu niespowodowanym zatorem pochodzenia sercowego lub TIA zaleca się prewencję z zastosowaniem samego kwasu acetylosalicylowego lub dipirydamolu z kwasem acetylosalicylowym lub samego kłopidogrelu	I	A
U pacjentów z udarem mózgu lub TIA, którzy mają BP wynoszące co najmniej 140/90 mm Hg zaleca się obniżanie BP	I	A
<b>Zalecenia dotyczące pacjentów z miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych: optymalne leczenie farmakologiczne</b>		
Zaprzestanie palenia tytoniu jest zalecane u wszystkich pacjentów z LEAD	I	B
Zdrowa dieta oraz PA są zalecane u wszystkich pacjentów z LEAD	I	C
U pacjentów z chromaniem przestankowym zalecany jest trening nadzorowany	I	A
Trening nienadzorowany jest zalecany jeżeli trening nadzorowany jest niewykonalny lub niedostępny	I	C
Leczenie przeciwplatekowe jest zalecane u pacjentów z objawową LEAD	I	C
U pacjentów z LEAD i nadciśnieniem tętniczym zaleca się utrzymanie BP na poziomie <140/90 mm Hg	I	A
U pacjentów z LEAD i DM zaleca się ścisłą kontrolę glikemii	I	A
<b>Zalecenia dotyczące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek: optymalne leczenie farmakologiczne</b>		
Leczenie z zastosowaniem inhibitorów ACE lub ARB jest zalecane u pacjentów z DM, nadciśnieniem tętniczym oraz albuminurią. Dawki tych leków powinny być miarczkowane do najwyższej zatwierdzonej dawki tolerowanej przez pacjenta	I	B
Terapia łączona z inhibitorami ACE i ARB nie jest zalecana	III	C
<b>Zalecenia dotyczące interwencji w zakresie stylu życia oraz optymalizacji czynników ryzyka oraz leczenia chorób towarzyszących u pacjentów z migotaniem przedsionków</b>		
Identyfikacja i optymalizacja czynników ryzyka oraz leczenie chorób towarzyszących są zalecane jako integralna część leczenia	I	B
Modyfikacja niezdrowego stylu życia oraz ukierunkowane leczenie schorzeń współistniejących jest zalecane w celu obniżenia obciążenia AF oraz ciężkości objawów	I	B
Zaleca się przywiązywanie uwagi do dobrej kontroli BP u pacjentów z AF i nadciśnieniem tętniczym w celu redukcji częstości nawrotów AF oraz ryzyka udaru mózgu i krwawienia	I	B

Skróty: ABPM, całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego; ACE, enzym konwertujący angiotensynę; ACR, współczynnik albumina/kreatynina; ACS, ostry zespół wieńcowy; AF, migotanie przedsionków; ARB, bloker receptora angiotensyny; ARNI, inhibitor receptora angiotensyny i neprylizyny; ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą; BP, ciśnienie tętnicze krwi; CAC, wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych; CCB, antagonisty wapnia; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; CKD, przewlekła choroba nerek; COPD, przewlekła obturacyjna choroba płuc; CR, rehabilitacja kardiologiczna; CV, sercowo-naczyniowa; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; DAPT, podwójna terapia przeciwplatek; DBP, rozkurczone ciśnienie tętnicze; DM, cukrzyca; EBCR, rehabilitacja kardiologiczna oparta na ćwiczeniach; EKG, elektrokardiogram; eGRF, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; FH, rodzinna hipercholesterolemia; GLP-1RA, agonista receptora peptydu glukagonopodobnego 1; HbA1c, hemoglobina glikowana; HBPM, domowe pomiary ciśnienia tętniczego; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HMOD, uszkodzenie narządu miedziowe nadciśnieniem tętniczym; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; LEAD, miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych; LV, lewa komora serca; MRA, antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego; PA, aktywność fizyczna; PCSK9, konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9; PM, cząstki stałe; RAS, układ renina-angiotensyna; SBP, skurczone ciśnienie tętnicze; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy 2; SNRI, inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SSRI, selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny; TIA, przejściowy napad niedokrwienny; TOD, uszkodzenie narządu końcowego

## 10. WSKAŹNIKI JAKOŚCI

Wskaźniki jakości (QIs, *quality indicators*) to narzędzia, które mogą być stosowane do oceny poziomu opieki, w tym jakości samego procesu opieki oraz wyników leczenia [730]. Wskaźniki te mogą także służyć jako mechanizm poprawy stosowania się do zaleceń ujętych w wytycznych poprzez dążenie do zapewnienia jakości oraz analizę porównawczą świadczeniodawców [831]. Zasadniczo znaczenie QIs w kierowaniu poprawą jakości zyskuje coraz większe uznanie oraz przyciąga zainteresowanie ze strony autorytetów w kwestii ochrony zdrowia, organizacji zawodowych, płatników oraz społeczeństwa [832].

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne uznaje konieczność mierzenia i raportowania jakości opieki oraz wyników leczenia w kontekście chorób sercowo-naczyniowych. Jednym z aspektów tego zagadnienia jest rozwój oraz wdrożenie QIs dla CVD. Metodologia, na której oparty jest rozwój QIs proponowanych przez ESC, została uprzednio opublikowana [832], a obecnie powstał zestaw QIs dla wstępnego zbioru chorób CV [833, 834]. W celu wsparcia inicjatyw mających na celu poprawę jakości, w odpowiednich wytycznych praktyki klinicznej ESC włączono informację na temat QIs specyficznych dla danych jednostek chorobowych [215, 680]. Kolejnym krokiem jest ich włączenie w projekty *EURObservational Research Programme* (EORP) oraz *European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials* (EuroHeart) [835].

W odniesieniu do prewencji CVD, QIs są dostępne dla poszczególnych schorzeń, takich jak leczenie wysokiego BP [836] oraz wtórna prewencja zaburzeń lipidowych [837]. Obecnie nie jest dostępny kompleksowy zestaw QIs obejmujący cały zakres prewencji CVD. Taki zestaw może pomóc przy ocenie adaptacji i stosowania się do zaleceń zawartych w powyższych wytycznych oraz może zostać wykorzystany retrospektywnie w ocenie prowadzenia opieki opartej na danych naukowych. Zatem zgodnie z innymi wytycznymi praktyki klinicznej wydawanymi przez ESC proces powstawania oraz definiowania QIs dla prewencji CVD został rozpoczęty podczas pisania powyższych wytycznych, a jego wyniki zostaną opublikowane w osobnym dokumencie.

## 11. SUPLEMENT

Dane uzupełniające (*Supplementary Data*) z dodatkowymi rycinami, tabelami i tekstem uzupełniającym pełny tekst niniejszych wytycznych są dostępne na stronie internetowej „European Heart Journal” oraz na stronie internetowej ESC pod adresem [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

## 12. INFORMACJA O AUTORACH

**Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej:** **Yvo M. Smulders**, *Internal Medicine, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Holandia*; **David Carballo**, *Cardiology, Geneva University Hospitals, Genewa, Szwajcaria*; **Konstantinos C. Koskinas**, *Cardiology, Bern University Hospital — INSELSPITAL, Berno, Szwajcaria*; **Maria Bäck**,

*Unit of Physiotherapy, Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Szwecja*; **Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, and Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Szwecja; **Athanase Benetos**, *Geriatric Department CHRU de Nancy and ISERM DCAC, Université de Lorraine, Nancy, Francja*; **Alessandro Biffi**, *Cardiology, FIMS and EFSMA, Rzym, Włochy*; **José-Manuel Boavida**, *APDP — Diabetes Portugal, IDF-E International Diabetes Federation — Europe, Lizbona, Portugalia*; **Davide Capodanno**, *Cardiothoracic, Vascular and Transplants, Policlinico “G. Rodolico-San Marco”, University of Catania, Catania, Włochy*; **Bernard Cosyns**, *Cardiology, Centrum voor Hart en vaatziekte (CHVZ) Universitair Ziekenhuis Brussel, Bruksela, Belgia*; **Carolyn A. Crawford**, *(Irlandia Północna), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, Francja*; **Constantinos H. Davos**, *Cardiovascular Research Laboratory, Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, Ateny, Grecja*; **Ileane Desormais**, *INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, IRD, U1094 Tropical Neuroepidemiology, GEIST, Limoges, Francja*; **Emanuele Di Angelantonio**, *Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania*; **Oscar H. Franco Duran**, *ISPM Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Berno, Szwajcaria*; **Sigrun Halvorsen**, *Department of Cardiology, Oslo University Hospital Ullevaal, Oslo, Norwegia*; **F. D. Richard Hobbs**, *NDPCHS, University of Oxford, Oxford, Wielka Brytania*; **Monika Hollander**, *Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Holandia*; **Ewa A. Jankowska**, *Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Polska*; **Matthias Michal**, *Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Medical Center Mainz, Mainz, Niemcy*; **Simona Sacco**, *Department of Applied Clinical and Biotechnological Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Włochy*; **Naveed Sattar**, *Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Wielka Brytania*; **Lale Tokgozoglu**, *Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turcja*; **Serena Tonstad**, *Preventive Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norwegia*; **Konstantinos P. Tsioufis**, *First Cardiology Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University, Hippokration Hospital, Athens, Greece*; **Ineke van Dis**, *European Heart Network, Bruksela, Belgia*; **Isabelle C. van Gelder**, *Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Holandia*; **Christoph Wanner**, *Department of Nephrology, University Würzburg, Niemcy*; **Bryan Williams**, *Institute of Cardiovascular Science, University College London, Londyn, Wielka Brytania***

## 13. DODATEK

### Grupa ds. dokumentów naukowych ESC/EACTS (ESC/EACTS Scientific Document Group)

Obejmuje recenzentów dokumentu oraz recenzentów z ramienia krajowych towarzystw kardiologicznych należących do ESC.

**Recenzenci dokumentu:** Guy De Backer (koordynator recenzji z ramienia CPG; Belgia), Vera Regitz-Zagrosek (koordynator recenzji z ramienia CPG; Niemcy), Anne Hege Aamodt (Norwegia), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Christian Albus (Niemcy), Riccardo Asteggiano (Włochy), Magnus Bäck (Szwecja), Michael A. Borger (Niemcy), Carlos Brotons (Hiszpania), Jelena Čelutkienė (Litwa), Renata Cifkova (Republika Czeska), Maja Cikes (Chorwacja), Francesco Cosentino (Włochy), Nikolaos Dagres (Niemcy), Tine De Backer (Belgia), Dirk De Bacquer (Belgia), Victoria Delgado (Holandia), Hester Den Ruijter (Holandia), Paul Dendale (Belgia), Heinz Drexel (Austria), Volkmar Falk (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Brian A. Ference<sup>1</sup> (Wielka Brytania), Jean Ferrières (Francja), Marc Ferrini (Francja), Miles Fisher<sup>2</sup> (Wielka Brytania), Danilo Fliser (Niemcy), Zlatko Fras (Słowenia), Dan Gaita (Rumunia), Simona Giampaoli (Włochy), Stephan Gielen (Niemcy), Ian Graham (Irlandia), Catriona Jennings (Irlandia), Torben Jorgensen (Dania), Alexandra Kautzky-Willer (Austria), Maryam Kavousi (Holandia), Wolfgang Koenig (Niemcy), Aleksandra Konradi (Rosja), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Ulf Landmesser (Niemcy), Madalena Lettino (Włochy), Basil S. Lewis (Izrael), Aleš Linhart (Republika Czeska), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Konstantinos Makrilakis (Grecja), Giuseppe Mancia (Włochy), Pedro Marques-Vidal (Szwajcaria), John William McEvoy (Irlandia), Paul McGreavy (Wielka Brytania), Bela Merkely (Węgry), Lis Neubeck (Wielka Brytania), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Joep Perk (Szwecja), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Massimo Piepoli (Włochy), Nana Goar Pogossova (Rosja), Eva Irene Bossano Prescott (Dania), Kausik K. Ray (Wielka Brytania), Zeljko Reiner (Chorwacja), Dimitrios J. Richter (Grecja), Lars Rydén (Szwecja), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Marta Sitges (Hiszpania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Isabella Sudano (Szwajcaria), Monica Tiberi (Włochy), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania), Andrea Ungar (Włochy), W.M. Monique Verschuren (Holandia), Olov Wiklund (Szwecja), DavidWood (Wielka Brytania/Irlandia), Jose Luis Zamorano (Hiszpania).

**Krajowe towarzystwa kardiologiczne należące do ESC,** które aktywnie uczestniczyły w procesie recenzowania „Wytycznych ESC 2021 dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej”.

**Algieria:** Algerian Society of Cardiology, Naima Hammoudi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Azerbejdżan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Elman Alakbarov; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Johan De Sutter; **Białoruś:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Olga Pavlova; **Bośnia i Hercegowina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirza Dilić; **Bułgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Nina Gotcheva; **Chorwacja:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skorac; **Cypr:** Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous Moustra; **Czarnogóra:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Dania:** Danish Society of Cardiology, Ann

Bovin; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Bassem Zarif; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Federacja Rosyjska:** Russian Society of Cardiology, Yuriy Belenkov; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Anna-Mari Hekkala; **Francja:** French Society of Cardiology, Serge Kownator; **Grecja:** Hellenic Society of Cardiology, Harry Grassos; **Gruzja:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Hiszpania:** Spanish Society of Cardiology, Regina Dalmau; **Holandia:** Netherlands Society of Cardiology, Hareld M.C. Kemps; **Irlandia:** Irish Cardiac Society, John William McEvoy; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Karl Andersen; **Izrael:** Israel Heart Society, Barak Zafrir; **Kirgistan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Liban:** Lebanese Society of Cardiology, Samir Arnaout; **Litwa:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Šlapikas; **Luksemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana Banu; **Łotwa:** Latvian Society of Cardiology, Iveta Mintale; **Macedonia Północna:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark Abela; **Maroko:** Moroccan Society of Cardiology, Mohamed Alami; **Moldawia:** Moldavian Society of Cardiology, Victor Rudi; **Niemcy:** German Cardiac Society, Ulf Landmesser; **Norwegia:** Norwegian Society of Cardiology, Erik Ekker Solberg; **Polska:** Polish Cardiac Society, Tomasz Zdrojewski; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, Carlos Rabaçal; **Republika Czeska:** Czech Society of Cardiology, Renata Cifkova; **Rumunia:** Romanian Society of Cardiology, Dan Gaita; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Słowacja:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Słowenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Syryjska Republika Arabska:** Syrian Cardiovascular Association, Yassin Bani Marjeh; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Otmar Pfister; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, Anna Kiessling; **Tunezja:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Salem Abdessalem; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Oner Ozdogan; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Guzal Mullabayeva; **Węgry:** Hungarian Society of Cardiology, Eszter Szabados; **Wielka Brytania i Irlandia Północna:** British Cardiovascular Society, Riyaz Patel; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Francesco Barilla.

**Komisja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG, ESC Clinical Practice Guidelines Committee):** Colin Baigent (przewodniczący; Wielka Brytania), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Sotiris Antoniou (Wielka Brytania), Elena Arbelo (Hiszpania), Riccardo Asteggiano (Włochy), Andreas Baumbach (Wielka Brytania), Michael A. Borger (Niemcy), Jelena Čelutkienė (Litwa), Maja Cikes (Chorwacja), Jean-Philippe Collet (Francja), Volkmar Falk (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Bernard lung (Francja), Tiny Jaarsma (Szwecja), Aleksandra Kon-

radi (Rosja), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Ulf Landmesser (Niemcy), Basil S. Lewis (Izrael), Aleš Linhart (Republika Czeska), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Eva Irene Bossano Prescott (Dania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Marta Sitges (Hiszpania), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania).

## Piśmiennictwo

- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: a report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 [Epub ahead of print]; 28(4): 370–379, doi: 10.1177/2047487320908698, indexed in Pubmed: 32195597.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315–2381, doi: 10.1093/eurheartj/ehw106, indexed in Pubmed: 27222591.
- Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188, doi: 10.1093/eurheartj/ehz455, indexed in Pubmed: 31504418.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339, indexed in Pubmed: 30165516.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255–323, doi: 10.1093/eurheartj/ehz486, indexed in Pubmed: 31497854.
- Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, et al. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ*. 2014; 348: g3617, doi: 10.1136/bmj.g3617, indexed in Pubmed: 24912589.
- Ebrahim S, Taylor F, Ward K, et al. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1): CD001561, doi: 10.1002/14651858.CD001561.pub3, indexed in Pubmed: 21249647.
- Kennedy O, Su F, Pears R, et al. Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: a quasi-randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019; 9(9): e029420, doi: 10.1136/bmjopen-2019-029420, indexed in Pubmed: 31542745.
- Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhoj Larsen C, et al. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD009009, doi: 10.1002/14651858.CD009009.pub2, indexed in Pubmed: 23076952.
- Si S, Moss JR, Sullivan TR, et al. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2014; 64(618): e47–e53, doi: 10.3399/bjgp14X676456, indexed in Pubmed: 24567582.
- Patel R, Barnard S, Thompson K, et al. Evaluation of the uptake and delivery of the NHS Health Check programme in England, using primary care data from 9.5 million people: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020; 10(11): e042963, doi: 10.1136/bmjopen-2020-042963, indexed in Pubmed: 33154064.
- Mehta S, Wells S, Grey C, et al. Initiation and maintenance of cardiovascular medications following cardiovascular risk assessment in a large primary care cohort: PREDICT CVD-16. *Eur J Prev Cardiol*. 2014; 21(2): 192–202, doi: 10.1177/2047487312462150, indexed in Pubmed: 23033546.
- Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, et al. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ*. 2010; 340: c1693, doi: 10.1136/bmj.c1693, indexed in Pubmed: 20418545.
- Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 390(10109): 2256–2265, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32250-X, indexed in Pubmed: 28859943.
- Christensen Bo, 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(3): 239–243, doi: 10.1097/01.hjr.0000129739.30593.23, indexed in Pubmed: 15179107.
- Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, et al. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. *J Thorac Imaging*. 2012; 27(3): 202–206, doi: 10.1097/RTI.0b013e31824752bd, indexed in Pubmed: 22336666.
- Løkkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, et al. 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(1): 102–110, doi: 10.1177/1403494814557886, indexed in Pubmed: 25381314.
- Jørgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, et al. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. *Prev Med*. 2009; 48(3): 242–246, doi: 10.1016/j.ypmed.2008.12.010, indexed in Pubmed: 19150366.
- Screening for high blood pressure in adults: a systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. Rockville, 2015.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38(32): 2459–2472, doi: 10.1093/eurheartj/ehx144, indexed in Pubmed: 28444290.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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(9753): 1670–1681, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5, indexed in Pubmed: 21067804.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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(9841): 581–590, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5, indexed in Pubmed: 22607822.
- Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, et al. Trajectories of non-HDL cholesterol across midlife: implications for cardiovascular prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(1): 70–79, doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.047, indexed in Pubmed: 31272554.
- Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009; 302(18): 1993–2000, doi: 10.1001/jama.2009.1619, indexed in Pubmed: 19903920.
- Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. UCLEB consortium. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015; 36(9): 539–550, doi: 10.1093/eurheartj/ehz571, indexed in Pubmed: 24474739.
- Voight B, Peloso G, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012; 380(9841): 572–580, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2, indexed in Pubmed: 22607825.
- Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MCA, et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA*. 2008; 299(21): 2524–2532, doi: 10.1001/jama.299.21.2524, indexed in Pubmed: 18523221.
- Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(13): 1217–1227, doi: 10.1056/NEJMoa1706444, indexed in Pubmed: 28847206.
- Lim S, Vos T, Flaxman A, et al. 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(9859): 2224–2260, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8, indexed in Pubmed: 23245609.
30. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349): 1903–1913, doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8, indexed in Pubmed: 12493255.
  31. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, et al. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(9): 1011–1018, doi: 10.1001/jamacardio.2020.1731, indexed in Pubmed: 32936272.
  32. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, et al. Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts. *PLoS Med*. 2011; 8(6): e1000440, doi: 10.1371/journal.pmed.1000440, indexed in Pubmed: 21695075.
  33. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, et al. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2021; 143(7): 761–763, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049360, indexed in Pubmed: 33587655.
  34. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(3): 19–26, doi: 10.1001/jamacardio.2019.5306, indexed in Pubmed: 31940010.
  35. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328(7455): 1519, doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE, indexed in Pubmed: 15213107.
  36. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998; 316(7137): 1043–1047, doi: 10.1136/bmj.316.7137.1043, indexed in Pubmed: 9552903.
  37. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011; 378(9799): 1297–1305, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60781-2, indexed in Pubmed: 21839503.
  38. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1923–1994, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6, indexed in Pubmed: 30496105.
  39. Lv X, Sun J, Bi Y, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015; 199: 106–115, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.011, indexed in Pubmed: 26188829.
  40. Gupta R, Gupta S, Sharma S, et al. Risk of coronary heart disease among smokeless tobacco users: results of systematic review and meta-analysis of global data. *Nicotine Tob Res*. 2019; 21(1): 25–31, doi: 10.1093/ntr/nty002, indexed in Pubmed: 29325111.
  41. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375(9733): 2215–2222, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9, indexed in Pubmed: 20609967.
  42. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014; 383(9933): 1973–1980, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4, indexed in Pubmed: 24613026.
  43. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2627–2642, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3, indexed in Pubmed: 29029897.
  44. Sun YQ, Burgess S, Staley JR, et al. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ*. 2019; 364: l1042, doi: 10.1136/bmj.l1042, indexed in Pubmed: 30957776.
  45. Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, et al. Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016; 388(10046): 776–786, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1, indexed in Pubmed: 27423262.
  46. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016; 353: i2156, doi: 10.1136/bmj.i2156, indexed in Pubmed: 27146380.
  47. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011; 377(9771): 1085–1095, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0, indexed in Pubmed: 21397319.
  48. World Health Organization. Gender and health. [https://www.who.int/health-topics/gender#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/gender#tab=tab_1) (June 4, 2021).
  49. Global Health 50/50. Gender and global health. <https://globalhealth5050.org/gender-and-global-health> (June 4, 2021).
  50. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020; 396(10250): 565–582, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31561-0, indexed in Pubmed: 32828189.
  51. Peters SAE, Muntner P, Woodward M, et al. Sex differences in the prevalence of, and trends in, cardiovascular risk factors, treatment, and control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation*. 2019; 139(8): 1025–1035, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035550, indexed in Pubmed: 30779652.
  52. Lee CM, Mnatzaganian G, Woodward M, et al. Sex disparities in the management of coronary heart disease in general practices in Australia. *Heart*. 2019; 105(24): 1898–1904, doi: 10.1136/heartjnl-2019-315134, indexed in Pubmed: 31337667.
  53. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. American Heart Association. Ten-year differences in women's awareness related to coronary heart disease: results of the 2019 American Heart Association National Survey: a special report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143(7): e239–e248, doi: 10.1161/CIR.0000000000000907, indexed in Pubmed: 32954796.
  54. Pelletier R, Khan NA, Cox J, et al. GENESIS-PRAXY Investigators. Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(2): 127–135, doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.067, indexed in Pubmed: 26791057.
  55. Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, et al. Adverse drug reactions to guideline-recommended heart failure drugs in women: a systematic review of the literature. *JACC Heart Fail*. 2019; 7(3): 258–266, doi: 10.1016/j.jchf.2019.01.009, indexed in Pubmed: 30819382.
  56. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. *Handb Exp Pharmacol*. 2012(214): 3–22, doi: 10.1007/978-3-642-30726-3\_1, indexed in Pubmed: 23027443.
  57. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J*. 2020; 41(12): 1249–1257, doi: 10.1093/eurheartj/ehz550, indexed in Pubmed: 31386109.
  58. Chung AK, Das SR, Leonard D, et al. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2006; 113(12): 1597–1604, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.574400, indexed in Pubmed: 16567580.
  59. Maas AH, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021; 42(10): 967–984, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044, indexed in Pubmed: 33495787.
  60. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ*. 1995; 311(7016): 1356–1359, doi: 10.1136/bmj.311.7016.1356, indexed in Pubmed: 7496291.
  61. Dorrestijn JAN, Visseren FLJ, Ridker PM, et al. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011; 343: d5888, doi: 10.1136/bmj.d5888, indexed in Pubmed: 21968126.
  62. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012; 380(9854): 1662–1673, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6, indexed in Pubmed: 23013602.

63. Robbins J, Strauss G, Aron D, et al. Mortality rates and diabetic foot ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2008; 98(6): 489–493, doi: [10.7547/0980489](https://doi.org/10.7547/0980489), indexed in Pubmed: [19017860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19017860/).
64. Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(7): 588–597, doi: [10.1016/S2213-8587\(16\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30057-2), indexed in Pubmed: [27216886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216886/).
65. International Society of Nephrology. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2020/10/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf> (June 4, 2021).
66. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanes C, et al. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: combination therapy vs a stepwise approach. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(3): 497–507, doi: [10.1111/dom.13108](https://doi.org/10.1111/dom.13108), indexed in Pubmed: [28862799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28862799/).
67. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(1): 30–37, doi: [10.1016/S2213-8587\(13\)70090-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70090-1), indexed in Pubmed: [24622667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622667/).
68. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021; 42(25): 2439–2454, doi: [10.1093/eurheartj/ehab309](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309), indexed in Pubmed: [34120177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120177/).
69. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol.* 2002; 11(2): 101–107, doi: [10.1111/j.1076-7460.2002.00995.x](https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2002.00995.x), indexed in Pubmed: [11872968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872968/).
70. Wolbers M, Koller MT, Witteman JCM, et al. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology.* 2009; 20(4): 555–561, doi: [10.1097/EDE.0b013e3181a39056](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a39056), indexed in Pubmed: [19367167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19367167/).
71. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, et al. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58(4): 783–787, doi: [10.1111/j.1532-5415.2010.02767.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02767.x), indexed in Pubmed: [20345862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20345862/).
72. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021; 42(25): 2455–2467, doi: [10.1093/eurheartj/ehab312](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312), indexed in Pubmed: [34120185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120185/).
73. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en) (June 4, 2021).
74. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. *Eur Heart J.* 2019; 40(7): 621–631, doi: [10.1093/eurheartj/ehy653](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy653), indexed in Pubmed: [30476079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476079/).
75. Berkelmans GFN, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FLJ, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2019; 40(34): 2899–2906, doi: [10.1093/eurheartj/ehy839](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy839), indexed in Pubmed: [30629157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30629157/).
76. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, et al. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Heart J.* 2020; 41(11): 1190–1199, doi: [10.1093/eurheartj/ehz239](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz239), indexed in Pubmed: [31102402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102402/).
77. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteyn JAN, et al. Estimated life expectancy without recurrent cardiovascular events in patients with vascular disease: the SMART-REACH model. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(16): e009217, doi: [10.1161/JAHA.118.009217](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009217), indexed in Pubmed: [30369323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30369323/).
78. Rossello X, Dorresteyn JA, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019; 18(7): 534–544, doi: [10.1177/1474515119856207](https://doi.org/10.1177/1474515119856207), indexed in Pubmed: [31234638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234638/).
79. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res.* 2019; 124(7): 1045–1060, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313236](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236), indexed in Pubmed: [30920928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920928/).
80. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2019; 322(14): 1381–1391, doi: [10.1001/jama.2019.14120](https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120), indexed in Pubmed: [31475726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475726/).
81. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population. *Circulation.* 2016; 134(19): 1419–1429, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314), indexed in Pubmed: [27682883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27682883/).
82. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Ž, et al. EUROASPIRE IV and V National Coordinators. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 [Epub ahead of print]: zwaa128, doi: [10.1093/eurjpc/zwaa128](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa128), indexed in Pubmed: [33623999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33623999/).
83. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1319–1330, doi: [10.1056/NEJMoa1709118](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118), indexed in Pubmed: [28844192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844192/).
84. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 11–22, doi: [10.1056/NEJMoa1812792](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792), indexed in Pubmed: [30415628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415628/).
85. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(19): 1838–1847, doi: [10.1056/NEJMoa2021372](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372), indexed in Pubmed: [32865380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865380/).
86. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019; 381(26): 2497–2505, doi: [10.1056/NEJMoa1912388](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388), indexed in Pubmed: [31733140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733140/).
87. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation.* 2019; 139(19): 2228–2237, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885), indexed in Pubmed: [30955347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955347/).
88. Kaasenbrood L, Poulter NR, Sever PS, et al. CARDS, ALLHAT, and ASCOT Investigators. Development and validation of a model to predict absolute vascular risk reduction by moderate-intensity statin therapy in individual patients with type 2 diabetes mellitus: the anglo scandinavian cardiac outcomes trial, antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial, and collaborative atorvastatin diabetes study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016; 9(3): 213–221, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001980](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001980), indexed in Pubmed: [27174798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27174798/).
89. Kengne AP, Patel A, Marre M, et al. ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011; 18(3): 393–398, doi: [10.1177/1741826710394270](https://doi.org/10.1177/1741826710394270), indexed in Pubmed: [21450612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21450612/).
90. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond).* 2001; 101(6): 671–679, indexed in Pubmed: [11724655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11724655/).
91. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet.* 2018; 392(10146): 477–486, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X), indexed in Pubmed: [30129464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30129464/).
92. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, et al. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019; 139(16): 1900–1912, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454), indexed in Pubmed: [30798638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798638/).
93. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med.* 2012; 9(10): e1001321, doi: [10.1371/journal.pmed.1001321](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001321), indexed in Pubmed: [23055834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23055834/).

94. Spiegelhalter D, Pearson M, Short I. Visualizing uncertainty about the future. *Science*. 2011; 333(6048): 1393–1400, doi: [10.1126/science.1191181](#), indexed in Pubmed: [21903802](#).
95. Zipkin DA, Umscheid CA, Keating NL, et al. Evidence-based risk communication: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014; 161(4): 270–280, doi: [10.7326/M14-0295](#), indexed in Pubmed: [25133362](#).
96. Karmali KN, Persell SD, Perel P, et al. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3(3): CD006887, doi: [10.1002/14651858.CD006887.pub4](#), indexed in Pubmed: [28290160](#).
97. Damman OC, Vonk SI, van den Haak MJ, et al. The effects of infographics and several quantitative versus qualitative formats for cardiovascular disease risk, including heart age, on people's risk understanding. *Patient Educ Couns*. 2018; 101(8): 1410–1418, doi: [10.1016/j.pec.2018.03.015](#), indexed in Pubmed: [29559200](#).
98. Cooney M, Vartiainen E, Laatikainen T, et al. SCORE and FINRISK investigators. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart*. 2012; 98(12): 941–946, doi: [10.1136/heartjnl-2011-301478](#), indexed in Pubmed: [22626902](#).
99. Cuende JJ, Cuende N, Calaveras-Lagartos J, et al. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010; 31(19): 2351–2358, doi: [10.1093/eurheartj/ehq205](#), indexed in Pubmed: [20584778](#).
100. Albus C, Waller C, Fritzsche K, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018 : position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol*. 2019; 108(11): 1175–1196, doi: [10.1007/s00392-019-01488-w](#), indexed in Pubmed: [31076853](#).
101. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, et al. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2015; 36(22): 1385–1393, doi: [10.1093/eurheartj/ehv027](#), indexed in Pubmed: [25681607](#).
102. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPACS study. *Psychol Med*. 2020; 51(6): 964–974, doi: [10.1017/S003329171900388x](#), indexed in Pubmed: [31907104](#).
103. Lin JS, Evans CV, Johnson E, et al. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2018; 320(3): 281–297, doi: [10.1001/jama.2018.4242](#), indexed in Pubmed: [29998301](#).
104. Peters SAE, den Ruijter HM, Bots ML, et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012; 98(3): 177–184, doi: [10.1136/heartjnl-2011-300747](#), indexed in Pubmed: [22095617](#).
105. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017; 357: j2099, doi: [10.1136/bmj.j2099](#), indexed in Pubmed: [28536104](#).
106. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, et al. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(8): 664–671, doi: [10.1001/jamainternmed.2013.3018](#), indexed in Pubmed: [23529078](#).
107. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, et al. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. *Circulation*. 2011; 124(6): 741–745, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.035725](#), indexed in Pubmed: [21824935](#).
108. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15(4): 215–229, doi: [10.1038/nrcardio.2017.189](#), indexed in Pubmed: [29213140](#).
109. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(1): 100–110, doi: [10.1016/j.jacc.2014.03.047](#), indexed in Pubmed: [24998134](#).
110. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, et al. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2016; 90: 10–32, doi: [10.1016/j.jpsychores.2016.09.003](#), indexed in Pubmed: [27772555](#).
111. Steinberg ML, Williams JM, Li Y. Poor mental health and reduced decline in smoking prevalence. *Am J Prev Med*. 2015; 49(3): 362–369, doi: [10.1016/j.amepre.2015.01.016](#), indexed in Pubmed: [26071864](#).
112. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 953–962, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17019-0](#), indexed in Pubmed: [15364186](#).
113. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al. ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2020; 41(17): 1687–1696, doi: [10.1093/eurheartj/ehy913](#), indexed in Pubmed: [30698764](#).
114. Albus C, Barkhausen J, Fleck E, et al. The diagnosis of chronic coronary heart disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(42): 712–719, doi: [10.3238/arztebl.2017.0712](#), indexed in Pubmed: [29122104](#).
115. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, et al. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(14): 1827–1845, doi: [10.1016/j.jacc.2019.01.041](#), indexed in Pubmed: [30975301](#).
116. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary care evaluation of mental disorders. Patient health questionnaire. *JAMA*. 1999; 282(18): 1737–1744, doi: [10.1001/jama.282.18.1737](#), indexed in Pubmed: [10568646](#).
117. Celano CM, Suarez L, Mastromauro C, et al. Feasibility and utility of screening for depression and anxiety disorders in patients with cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6(4): 498–504, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000049](#), indexed in Pubmed: [23759474](#).
118. MacGregor KL, Funderburk JS, Pigeon W, et al. Evaluation of the PHQ-9 Item 3 as a screen for sleep disturbance in primary care. *J Gen Intern Med*. 2012; 27(3): 339–344, doi: [10.1007/s11606-011-1884-5](#), indexed in Pubmed: [21948205](#).
119. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(4): 404–411, doi: [10.1016/j.jcmg.2008.11.015](#), indexed in Pubmed: [19580721](#).
120. Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al. SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018; 379(10): 924–933, doi: [10.1056/NEJMoa1805971](#), indexed in Pubmed: [30145934](#).
121. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 308(8): 796–803, doi: [10.1001/jama.2012.9630](#), indexed in Pubmed: [22910757](#).
122. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(2): 93–111; quiz 189–190, doi: [10.1016/j.echo.2007.11.011](#), indexed in Pubmed: [18261694](#).
123. 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(13): 1318–1327, doi: [10.1016/j.jacc.2009.10.061](#), indexed in Pubmed: [20338492](#).
124. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the walking and leg circulation study. *Ann Intern Med*. 2002; 136(12): 873–883, doi: [10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00008](#), indexed in Pubmed: [12069561](#).
125. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300(2): 197–208, doi: [10.1001/jama.300.2.197](#), indexed in Pubmed: [18612117](#).
126. Afalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(8): 747–762, doi: [10.1016/j.jacc.2013.09.070](#), indexed in Pubmed: [24291279](#).

127. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014; 35(26): 1726–1731, doi: [10.1093/eurheartj/ehu197](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu197), indexed in Pubmed: [24864078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24864078/).
128. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, et al. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr*. 2018; 18(1): 264, doi: [10.1186/s12877-018-0955-4](https://doi.org/10.1186/s12877-018-0955-4), indexed in Pubmed: [30400831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400831/).
129. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, et al. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2016; 215: 487–493, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.04.068](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.068), indexed in Pubmed: [27131770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27131770/).
130. Higuera-Fresnillo S, Cabanas-Sánchez V, Lopez-García E, et al. Physical activity and association between frailty and all-cause and cardiovascular mortality in older adults: population-based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66(11): 2097–2103, doi: [10.1111/jgs.15542](https://doi.org/10.1111/jgs.15542), indexed in Pubmed: [30325012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325012/).
131. Vaes B, Depoortere D, Van Pottelbergh G, et al. Association between traditional cardiovascular risk factors and mortality in the oldest old: untangling the role of frailty. *BMC Geriatr*. 2017; 17(1): 234, doi: [10.1186/s12877-017-0626-x](https://doi.org/10.1186/s12877-017-0626-x), indexed in Pubmed: [29025410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025410/).
132. Vigorito C, Abreu A, Ambrosetti M, et al. Frailty and cardiac rehabilitation: a call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(6): 577–590, doi: [10.1177/2047487316682579](https://doi.org/10.1177/2047487316682579), indexed in Pubmed: [27940954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940954/).
133. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, et al. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012; 125(25): 3092–3098, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065490](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065490), indexed in Pubmed: [22623718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22623718/).
134. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33(9): 2261–2266, doi: [10.1161/ATVBAHA.112.301120](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.301120), indexed in Pubmed: [23599444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23599444/).
135. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet*. 2010; 376(9750): 1393–1400, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61267-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61267-6), indexed in Pubmed: [20971364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20971364/).
136. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart*. 2010; 96(24): 1985–1989, doi: [10.1136/hrt.2010.210740](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.210740), indexed in Pubmed: [20962344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20962344/).
137. Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, et al. 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, doi: [10.1016/j.ypmed.2014.04.007](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.04.007), indexed in Pubmed: [24732715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732715/).
138. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012; 308(8): 788–795, doi: [10.1001/jama.2012.9624](https://doi.org/10.1001/jama.2012.9624), indexed in Pubmed: [22910756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910756/).
139. Antiochos P, Marques-Vidal P, McDaid A, et al. Association between parental history and genetic risk scores for coronary heart disease prediction: the population-based CoLaus study. *Atherosclerosis*. 2016; 244: 59–65, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.104](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.104), indexed in Pubmed: [26584140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26584140/).
140. van Dis I, Geleijnse JM, Kromhout D, et al. Do obesity and parental history of myocardial infarction improve cardiovascular risk prediction? *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20(5): 793–799, doi: [10.1177/2047487312444233](https://doi.org/10.1177/2047487312444233), indexed in Pubmed: [22456690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22456690/).
141. Merry AHH, Boer JMA, Schouten LJ, et al. Risk prediction of incident coronary heart disease in The Netherlands: re-estimation and improvement of the SCORE risk function. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19(4): 840–848, doi: [10.1177/1741826711410256](https://doi.org/10.1177/1741826711410256), indexed in Pubmed: [21551214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551214/).
142. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of common, complex coronary artery disease. *Cell*. 2019; 177(1): 132–145, doi: [10.1016/j.cell.2019.02.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.015), indexed in Pubmed: [30901535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901535/).
143. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018; 19(9): 581–590, doi: [10.1038/s41576-018-0018-x](https://doi.org/10.1038/s41576-018-0018-x), indexed in Pubmed: [29789686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29789686/).
144. Lambert SA, Gil L, Jupp S, et al. The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation. *Nat Genet*. 2021; 53(4): 420–425, doi: [10.1038/s41588-021-00783-5](https://doi.org/10.1038/s41588-021-00783-5), indexed in Pubmed: [33692568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692568/).
145. Wand H, Lambert SA, Tamburro C, et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature*. 2021; 591(7849): 211–219, doi: [10.1038/s41586-021-03243-6](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03243-6), indexed in Pubmed: [33692554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692554/).
146. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet*. 2019; 28(R2): R133–R142, doi: [10.1093/hmg/ddz187](https://doi.org/10.1093/hmg/ddz187), indexed in Pubmed: [31363735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31363735/).
147. Inouye M, Abraham G, Nelson C, et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(16): 1883–1893, doi: [10.1016/j.jacc.2018.07.079](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.079), indexed in Pubmed: [30309464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30309464/).
148. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018; 50(9): 1219–1224, doi: [10.1038/s41588-018-0183-z](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z), indexed in Pubmed: [30104762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30104762/).
149. Sun L, Pennells L, Kaptoge S, et al. Polygenic risk scores in cardiovascular risk prediction: a cohort study and modelling analyses. *PLoS Med*. 2021; 18(1): e1003498, doi: [10.1371/journal.pmed.1003498](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003498), indexed in Pubmed: [33444330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444330/).
150. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score-enhanced prediction model vs a clinical risk score for coronary artery disease. *JAMA*. 2020; 323(7): 636–645, doi: [10.1001/jama.2019.22241](https://doi.org/10.1001/jama.2019.22241), indexed in Pubmed: [32068818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068818/).
151. Mosley JD, Gupta DK, Tan J, et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score compared with a clinical risk score for incident coronary heart disease. *JAMA*. 2020; 323(7): 627–635, doi: [10.1001/jama.2019.21782](https://doi.org/10.1001/jama.2019.21782), indexed in Pubmed: [32068817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068817/).
152. Levin MG, Rader DJ. Polygenic risk scores and coronary artery disease: ready for prime time? *Circulation*. 2020; 141(8): 637–640, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044770](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044770), indexed in Pubmed: [32091922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091922/).
153. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, et al. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation*. 2018; 137(20): 2166–2178, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652), indexed in Pubmed: [29760227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29760227/).
154. de Mestral C, Stringhini S. Socioeconomic status and cardiovascular disease: an update. *Curr Cardiol Rep*. 2017; 19(11): 115, doi: [10.1007/s11886-017-0917-z](https://doi.org/10.1007/s11886-017-0917-z), indexed in Pubmed: [28965316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965316/).
155. Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, et al. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(10): 1032–1042, doi: [10.1177/2047487317705916](https://doi.org/10.1177/2047487317705916), indexed in Pubmed: [28406328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28406328/).
156. Kivimäki M, Pentti J, Ferrie J, et al. Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(9): 705–713, doi: [10.1016/S2213-8587\(18\)30140-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30140-2), indexed in Pubmed: [29884468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884468/).
157. Burroughs Peña MS, Rollins A. Environmental exposures and cardiovascular disease: a challenge for health and development in low- and middle-income countries. *Cardiol Clin*. 2017; 35(1): 71–86, doi: [10.1016/j.ccl.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.09.001), indexed in Pubmed: [27886791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27886791/).
158. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al. ESC Working Group on Thrombosis, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, ESC Heart Failure Association. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015; 36(2): 83–93b, doi: [10.1093/eurheartj/ehu458](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu458), indexed in Pubmed: [25492627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25492627/).
159. Lelieveld J, Pozzer A, Pöschl U, et al. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(11): 1910–1917, doi: [10.1093/cvr/cvaa025](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa025), indexed in Pubmed: [32123898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32123898/).
160. Liu C, Chen R, Sera F, et al. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. *N Engl J Med*. 2019; 381(8): 705–715, doi: [10.1056/NEJMoa1817364](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817364), indexed in Pubmed: [31433918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433918/).
161. Argacha JF, Mizukami T, Bourdrel T, et al. Ecology of the cardiovascular system: part II — a focus on non-air related pollutants. *Trends Cardiovasc Med*. 2019; 29(5): 274–282, doi: [10.1016/j.tcm.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.003), indexed in Pubmed: [30224235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30224235/).
162. Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;

- 110(5): 658–662, doi: [10.1161/RES.0b013e31824da8ad](https://doi.org/10.1161/RES.0b013e31824da8ad), indexed in Pubmed: [22383708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22383708/).
163. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012; 307(23): 2499–2506, doi: [10.1001/jama.2012.6571](https://doi.org/10.1001/jama.2012.6571), indexed in Pubmed: [22797450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797450/).
164. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(11): 1146–1156, doi: [10.1016/j.jacc.2012.12.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023), indexed in Pubmed: [23375930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375930/).
165. Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, et al. Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(10): 840–849, doi: [10.1016/S2213-8587\(16\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30196-6), indexed in Pubmed: [27599814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27599814/).
166. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(5): 558–568, doi: [10.1016/j.jacc.2017.05.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.062), indexed in Pubmed: [28750699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28750699/).
167. Lamelas PM, Maheer K, Schwalm JD. Body mass index and mortality after acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol*. 2017; 72(6): 655–661, doi: [10.1080/00015385.2017.1320470](https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1320470), indexed in Pubmed: [28657464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657464/).
168. Ma WQ, Sun XJ, Wang Y, et al. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev*. 2018; 19(9): 1236–1247, doi: [10.1111/obr.12713](https://doi.org/10.1111/obr.12713), indexed in Pubmed: [30035367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30035367/).
169. Mahajan R, Stokes M, Elliott A, et al. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2020; 106(1): 58–68, doi: [10.1136/heart-jnl-2019-314770](https://doi.org/10.1136/heart-jnl-2019-314770), indexed in Pubmed: [31530572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530572/).
170. Bell JA, Hamer M, Sabia S, et al. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(1): 101–102, doi: [10.1016/j.jacc.2014.09.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.077), indexed in Pubmed: [25572516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572516/).
171. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, et al. CKD Prognosis Consortium (CKD-PC). Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*. 2019; 364: k5301, doi: [10.1136/bmj.k5301](https://doi.org/10.1136/bmj.k5301), indexed in Pubmed: [30630856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630856/).
172. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020; 395: 709–733, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3), indexed in Pubmed: [32061315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061315/).
173. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(9): 1504–1524, doi: [10.1002/ehf.1957](https://doi.org/10.1002/ehf.1957), indexed in Pubmed: [32621569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621569/).
174. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. 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(23): 2355–2362, doi: [10.1016/j.jacc.2013.02.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.072), indexed in Pubmed: [23583763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583763/).
175. 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(13): 2900–2909, doi: [10.1016/j.ejca.2013.04.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.030), indexed in Pubmed: [23706982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23706982/).
176. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 17–28, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209775](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775), indexed in Pubmed: [27697765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27697765/).
177. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(2): 326–332, doi: [10.1136/annrheumdis-2014-205675](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205675), indexed in Pubmed: [25351522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351522/).
178. Hung YM, Chang WP, Wei JCC, et al. Midlife ankylosing spondylitis increases the risk of cardiovascular diseases in males 5 years later: a national population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(18): e3596, doi: [10.1097/MD.0000000000003596](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003596), indexed in Pubmed: [27149491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149491/).
179. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ*. 2018; 360: k96, doi: [10.1136/bmj.k96](https://doi.org/10.1136/bmj.k96), indexed in Pubmed: [29386181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29386181/).
180. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open*. 2018; 8(3): e020498, doi: [10.1136/bmjopen-2017-020498](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020498), indexed in Pubmed: [29593023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29593023/).
181. Sacco S, Ornello R, Ripa P, et al. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol*. 2015; 22(6): 1001–1011, doi: [10.1111/ene.12701](https://doi.org/10.1111/ene.12701), indexed in Pubmed: [25808832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25808832/).
182. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *BMJ*. 1999; 318(7175): 13–18, doi: [10.1136/bmj.318.7175.13](https://doi.org/10.1136/bmj.318.7175.13), indexed in Pubmed: [9872876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9872876/).
183. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(5): 489.e1–489.e7, doi: [10.1016/j.ajog.2016.12.019](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.019), indexed in Pubmed: [28034652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034652/).
184. Engeland A, Bjørge T, Daltveit AK, et al. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol*. 2011; 26(2): 157–163, doi: [10.1007/s10654-010-9527-4](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9527-4), indexed in Pubmed: [21298469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21298469/).
185. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009; 53(6): 944–951, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130765](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130765), indexed in Pubmed: [19433776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19433776/).
186. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2012; 345: e7677, doi: [10.1136/bmj.e7677](https://doi.org/10.1136/bmj.e7677), indexed in Pubmed: [23186909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23186909/).
187. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003; 326(7394): 845, doi: [10.1136/bmj.326.7394.845](https://doi.org/10.1136/bmj.326.7394.845), indexed in Pubmed: [12702615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702615/).
188. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9677): 1773–1779, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5), indexed in Pubmed: [19465232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19465232/).
189. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010; 16(4): 347–363, doi: [10.1093/humupd/dmq001](https://doi.org/10.1093/humupd/dmq001), indexed in Pubmed: [20159883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159883/).
190. Morgan C, Jenkins-Jones S, Currie C, et al. 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(9): 3251–3260, doi: [10.1210/jc.2012-1690](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1690), indexed in Pubmed: [22767635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22767635/).
191. Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(10): 754–756, doi: [10.1016/S2213-8587\(15\)00232-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00232-6), indexed in Pubmed: [26184672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184672/).
192. Bonamy AKE, Parikh NI, Cnattingius S, et al. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation*. 2011; 124(25): 2839–2846, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034884](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034884), indexed in Pubmed: [21243777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21243777/).
193. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, et al. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother.

- BJOG. 2010; 117(3): 274–281, doi: [10.1111/j.1471-0528.2009.02448.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02448.x), indexed in Pubmed: [20015308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20015308/).
194. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(11): 1803–1805, doi: [10.1093/ndt/gfz174](https://doi.org/10.1093/ndt/gfz174), indexed in Pubmed: [31566230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566230/).
  195. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1151–1210, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9), indexed in Pubmed: [28919116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919116/).
  196. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013; 382(9889): 339–352, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4), indexed in Pubmed: [23727170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727170/).
  197. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. 2010; 375(9731): 2073–2081, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5).
  198. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(1): 47–55, doi: [10.1016/S0735-1097\(02\)02663-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02663-3), indexed in Pubmed: [12570944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12570944/).
  199. Dzaye O, Dudum R, Reiter-Brennan C, et al. Coronary artery calcium scoring for individualized cardiovascular risk estimation in important patient subpopulations after the 2019 AHA/ACC primary prevention guidelines. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019; 62(5): 423–430, doi: [10.1016/j.pcad.2019.10.007](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.10.007), indexed in Pubmed: [31715194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31715194/).
  200. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, et al. CRIC Investigators. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(6): 635–643, doi: [10.1001/jamacardio.2017.0363](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0363), indexed in Pubmed: [28329057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329057/).
  201. Matsushita K, Sang Y, Ballew S, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(2): 439–447, doi: [10.1681/asn.2014020173](https://doi.org/10.1681/asn.2014020173), indexed in Pubmed: [25145930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145930/).
  202. Kramer H, Toto R, Peshock R, et al. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(2): 507–513, doi: [10.1681/ASN.2004070610](https://doi.org/10.1681/ASN.2004070610), indexed in Pubmed: [15601745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15601745/).
  203. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, et al. CRIC Study Investigators. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58(4): 519–526, doi: [10.1053/j.ajkd.2011.04.024](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.04.024), indexed in Pubmed: [21783289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21783289/).
  204. Wanner C, Amann K, Shoji T, et al. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet*. 2016; 388(10041): 276–284, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30508-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30508-6), indexed in Pubmed: [27226133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27226133/).
  205. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 354: i4482, doi: [10.1136/bmj.i4482](https://doi.org/10.1136/bmj.i4482), indexed in Pubmed: [27599725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27599725/).
  206. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016; 532: h7013, doi: [10.1136/bmj.h7013](https://doi.org/10.1136/bmj.h7013), indexed in Pubmed: [26786546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786546/).
  207. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, et al. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(5): e005155, doi: [10.1161/JAHA.116.005155](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005155), indexed in Pubmed: [28455344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455344/).
  208. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13(6): 321–332, doi: [10.1038/nrcardio.2016.45](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.45), indexed in Pubmed: [27053455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053455/).
  209. Mou L, Norby FL, Chen LY, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11(7): e006350, doi: [10.1161/CIRCEP.118.006350](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006350), indexed in Pubmed: [30002066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002066/).
  210. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Biomarker Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the Biomarker Consortium (biomarker for cardiovascular risk assessment in Europe). *Circulation*. 2017; 136(17): 1588–1597, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981), indexed in Pubmed: [29038167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038167/).
  211. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(17): 1715–1723, doi: [10.1016/j.jacc.2014.01.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.023), indexed in Pubmed: [24530673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24530673/).
  212. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, et al. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost*. 2017; 117(5): 837–850, doi: [10.1160/TH16-11-0825](https://doi.org/10.1160/TH16-11-0825), indexed in Pubmed: [28229164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28229164/).
  213. Feghaly J, Zakka P, London B, et al. Genetics of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(20): e009884, doi: [10.1161/JAHA.118.009884](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009884), indexed in Pubmed: [30371258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371258/).
  214. Staerk L, Wang B, Preis SR, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018; 361: k1453, doi: [10.1136/bmj.k1453](https://doi.org/10.1136/bmj.k1453), indexed in Pubmed: [29699974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29699974/).
  215. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 [Epub ahead of print]; 42(5): 373–498, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612), indexed in Pubmed: [32860505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/).
  216. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018; 39(32): 2987–2996, doi: [10.1093/eurheartj/ehx739](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx739), indexed in Pubmed: [29401239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29401239/).
  217. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, et al. Effect of aggressive blood pressure control on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a randomized, open-label clinical trial (SMAC-AF [Substrate modification with Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation*. 2017; 135(19): 1788–1798, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026230](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026230), indexed in Pubmed: [28228428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228428/).
  218. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996; 27(10): 1760–1764, doi: [10.1161/01.str.27.10.1760](https://doi.org/10.1161/01.str.27.10.1760), indexed in Pubmed: [8841325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8841325/).
  219. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 158(5 Pt 1): 338–346, doi: [10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007), indexed in Pubmed: [23460057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460057/).
  220. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013; 34(14): 1061–1067, doi: [10.1093/eurheartj/ehs469](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs469), indexed in Pubmed: [23321349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321349/).
  221. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019; 5(1): 35–42, doi: [10.1093/ehjqcc/qcy033](https://doi.org/10.1093/ehjqcc/qcy033), indexed in Pubmed: [30020445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020445/).
  222. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23(3): 352–380, doi: [10.1002/ehfj.2115](https://doi.org/10.1002/ehfj.2115), indexed in Pubmed: [33605000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33605000/).
  223. Chew DS, Heikki H, Schmidt G, et al. Change in left ventricular ejection fraction following first myocardial infarction and outcome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018; 4(5): 672–682, doi: [10.1016/j.jacep.2017.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.12.015), indexed in Pubmed: [29798797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29798797/).
  224. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(34): 8597–8605, doi: [10.1200/JCO.2005.02.5841](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.5841), indexed in Pubmed: [16314622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16314622/).

225. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011; 13(3): R64, doi: [10.1186/bcr2901](#), indexed in Pubmed: [21689398](#).
226. Darby S. Research pointers: mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ.* 2003; 326(7383): 256–257, doi: [10.1136/bmj.326.7383.256](#), indexed in Pubmed: [12560277](#).
227. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(11): 987–998, doi: [10.1056/NEJMoa1209825](#), indexed in Pubmed: [23484825](#).
228. Dahlén T, Edgren G, Lambe M, et al. Swedish CML Group and the Swedish CML Register Group. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2016; 165(3): 161–166, doi: [10.7326/M15-2306](#), indexed in Pubmed: [27295519](#).
229. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(11): 1966–1983, doi: [10.1002/ehfj.2017](#), indexed in Pubmed: [33006257](#).
230. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016; 37(21): 1671–1680, doi: [10.1093/eurheartj/ehw022](#), indexed in Pubmed: [26903532](#).
231. Narayan HK, French B, Khan AM, et al. Noninvasive measures of ventricular-arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016; 9(10): 1131–1141, doi: [10.1016/j.jcmg.2015.11.024](#), indexed in Pubmed: [27085442](#).
232. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt A): 2751–2768, doi: [10.1016/j.jacc.2014.01.073](#), indexed in Pubmed: [24703918](#).
233. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart.* 2016; 102(6): 425–430, doi: [10.1136/heartjnl-2015-307894](#), indexed in Pubmed: [26674989](#).
234. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016; 2(8): 1030–1037, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.1726](#), indexed in Pubmed: [27348762](#).
235. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017; 35(8): 870–877, doi: [10.1200/JCO.2016.68.7830](#), indexed in Pubmed: [27893331](#).
236. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, et al. Exercise and risk of cardiovascular events in women with nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(23): 2743–2749, doi: [10.1200/JCO.2015.65.6603](#), indexed in Pubmed: [27217451](#).
237. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(10): 1122–1130, doi: [10.1200/JCO.2015.64.0409](#), indexed in Pubmed: [26834065](#).
238. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2015; 3(8): 631–639, doi: [10.1016/s2213-2600\(15\)00241-6](#), indexed in Pubmed: [26208998](#).
239. Vanfleteren LE, Spruit MA, Wouters EFM, et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(11): 911–924, doi: [10.1016/S2213-2600\(16\)00097-7](#), indexed in Pubmed: [27264777](#).
240. Brekke PH, Omland T, Smith P, et al. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD — Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med.* 2008; 102(9): 1243–1247, doi: [10.1016/j.rmed.2008.04.010](#), indexed in Pubmed: [18595681](#).
241. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2(1): 8–11, doi: [10.1513/pats.200404-032MS](#), indexed in Pubmed: [16113462](#).
242. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. SUMMIT Investigators. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(1): 51–57, doi: [10.1164/rccm.201711-2239OC](#), indexed in Pubmed: [29442524](#).
243. Rothnie KJ, Connell O, Müllerová H, et al. Myocardial infarction and ischemic stroke after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(8): 935–946, doi: [10.1513/AnnalsATS.201710-815OC](#), indexed in Pubmed: [29723057](#).
244. Huairt L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest.* 2005; 128(4): 2640–2646, doi: [10.1378/chest.128.4.2640](#), indexed in Pubmed: [16236937](#).
245. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, et al. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD.* 2016; 13(3): 399–406, doi: [10.3109/15412555.2016.1140732](#), indexed in Pubmed: [26914392](#).
246. Wang LY, Zhu YN, Cui JJ, et al. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2017; 123: 18–27, doi: [10.1016/j.rmed.2016.12.004](#), indexed in Pubmed: [28137492](#).
247. Agustí A, Edwards LD, Rennard SJ, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One.* 2012; 7(5): e37483, doi: [10.1371/journal.pone.0037483](#), indexed in Pubmed: [22624038](#).
248. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(2): 138–148, doi: [10.1016/S2213-2600\(15\)00509-3](#), indexed in Pubmed: [26781000](#).
249. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2011; 66(9): 764–768, doi: [10.1136/thx.2010.155333](#), indexed in Pubmed: [21474497](#).
250. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax.* 2011; 66(9): 769–774, doi: [10.1136/thx.2010.157529](#), indexed in Pubmed: [21507906](#).
251. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: a comprehensive review. *Respir Med.* 2015; 109(11): 1371–1380, doi: [10.1016/j.rmed.2015.07.014](#), indexed in Pubmed: [26342840](#).
252. Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and systemic consequences-comorbidities network study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(2): 189–197, doi: [10.1164/rccm.201602-0354OC](#), indexed in Pubmed: [27532739](#).
253. Terzikhan N, Lahousse L, Verhamme KMC, et al. COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. *ERJ Open Res.* 2018; 4(4), doi: [10.1183/23120541.00086-2018](#), indexed in Pubmed: [30588480](#).
254. Ambrosino P, Lupoli R, Cafaro G, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2017; 49(6): 513–524, doi: [10.1080/07853890.2017.1311022](#), indexed in Pubmed: [28326854](#).
255. Xiong J, Wu Z, Chen C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease effect on the prevalence and postoperative outcome of abdominal aortic aneurysms: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 25003, doi: [10.1038/srep25003](#), indexed in Pubmed: [27112336](#).
256. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, et al. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol.* 2015; 199: 264–273, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.06.096](#), indexed in Pubmed: [26218181](#).
257. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.*

- 2003; 21(6): 1012–1016, doi: [10.1183/09031936.03.00051502](https://doi.org/10.1183/09031936.03.00051502), indexed in Pubmed: [12797497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12797497/).
258. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an unknown relationship. *J Cardiol*. 2017; 69(5): 699–705, doi: [10.1016/j.jjcc.2016.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.12.013), indexed in Pubmed: [28188041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188041/).
  259. Konecny T, Somers KR, Park JY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2018; 15(6): 832–838, doi: [10.1016/j.hrthm.2017.09.042](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.042), indexed in Pubmed: [28986334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28986334/).
  260. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: a systematic review. *Trends Cardiovasc Med*. 2016; 26(7): 606–613, doi: [10.1016/j.tcm.2016.04.001](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.04.001), indexed in Pubmed: [27234353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27234353/).
  261. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J*. 2012; 39(1): 51–58, doi: [10.1183/09031936.00044411](https://doi.org/10.1183/09031936.00044411), indexed in Pubmed: [21700606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700606/).
  262. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006; 16(1): 63–70, doi: [10.1016/j.annepidem.2005.04.008](https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.04.008), indexed in Pubmed: [16039877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039877/).
  263. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32(4): 962–969, doi: [10.1183/09031936.00012408](https://doi.org/10.1183/09031936.00012408), indexed in Pubmed: [18579551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18579551/).
  264. Li C, Cheng W, Guo J, et al. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14: 799–808, doi: [10.2147/COPD.S198288](https://doi.org/10.2147/COPD.S198288), indexed in Pubmed: [31114181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31114181/).
  265. Singh S, Singh H, Loftus EV, et al. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(3): 382–393.e1, quiz e22, doi: [10.1016/j.cgh.2013.08.023](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.023), indexed in Pubmed: [23978350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23978350/).
  266. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16(12): 745–759, doi: [10.1038/s41569-019-0219-9](https://doi.org/10.1038/s41569-019-0219-9), indexed in Pubmed: [31182833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182833/).
  267. Sinha A, Feinstein MJ. Coronary artery disease manifestations in HIV: what, how, and why. *Can J Cardiol*. 2019; 35(3): 270–279, doi: [10.1016/j.cjca.2018.11.029](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.11.029), indexed in Pubmed: [30825949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30825949/).
  268. Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, et al. Association of human immunodeficiency virus infection and risk of peripheral artery disease. *Circulation*. 2018; 138(3): 255–265, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032647](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032647), indexed in Pubmed: [29535090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535090/).
  269. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004; 351(25): 2611–2618, doi: [10.1056/NEJMoa041747](https://doi.org/10.1056/NEJMoa041747), indexed in Pubmed: [15602021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15602021/).
  270. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013; 310(16): 1711–1720, doi: [10.1001/jama.2013.279206](https://doi.org/10.1001/jama.2013.279206), indexed in Pubmed: [24150467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24150467/).
  271. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, et al. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2008; 117(13): 1668–1674, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.711507](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.711507), indexed in Pubmed: [18362228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18362228/).
  272. Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, et al. Periodontal disease, systemic inflammation and the risk of cardiovascular disease. *Heart Lung Circ*. 2018; 27(11): 1327–1334, doi: [10.1016/j.hlc.2018.05.102](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.102), indexed in Pubmed: [29903685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29903685/).
  273. Rydén L, Buhlin K, Ekstrand E, et al. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: a report from the PAROKRANK study. *Circulation*. 2016; 133(6): 576–583, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020324](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020324), indexed in Pubmed: [26762521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762521/).
  274. Qi J, Zihang Z, Zhang J, et al. Periodontal antibodies and all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Dent Res*. 2020; 99(1): 51–59, doi: [10.1177/0022034519884012](https://doi.org/10.1177/0022034519884012), indexed in Pubmed: [31634041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31634041/).
  275. Lee YL, Hu HY, Chou P, et al. Dental prophylaxis decreases the risk of acute myocardial infarction: a nationwide population-based study in Taiwan. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 175–182, doi: [10.2147/CIA.S67854](https://doi.org/10.2147/CIA.S67854), indexed in Pubmed: [25609934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25609934/).
  276. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor response to periodontal treatment may predict future cardiovascular disease. *J Dent Res*. 2017; 96(7): 768–773, doi: [10.1177/0022034517701901](https://doi.org/10.1177/0022034517701901), indexed in Pubmed: [28363032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28363032/).
  277. Park SY, Kim SH, Kang SH, et al. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. *Eur Heart J*. 2019; 40(14): 1138–1145, doi: [10.1093/eurheartj/ehy836](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy836), indexed in Pubmed: [30561631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561631/).
  278. Vos T, Flaxman A, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012; 380(9859): 2163–2196, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2), indexed in Pubmed: [23245607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245607/).
  279. Kurth T, Winter A, Eliassen A, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2016; 353: i2610, doi: [10.1136/bmj.i2610](https://doi.org/10.1136/bmj.i2610), indexed in Pubmed: [27247281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247281/).
  280. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339: b3914, doi: [10.1136/bmj.b3914](https://doi.org/10.1136/bmj.b3914), indexed in Pubmed: [19861375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861375/).
  281. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16(9): 524, doi: [10.1007/s11886-014-0524-1](https://doi.org/10.1007/s11886-014-0524-1), indexed in Pubmed: [25059466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059466/).
  282. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017; 18(1): 108, doi: [10.1186/s10194-017-0815-1](https://doi.org/10.1186/s10194-017-0815-1), indexed in Pubmed: [29086160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29086160/).
  283. Ornello R, Canonico M, Merki-Feld GS, et al. Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research. *Expert Rev Neurother*. 2020; 20(4): 313–317, doi: [10.1080/14737175.2020.1730816](https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1730816), indexed in Pubmed: [32056462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056462/).
  284. Badran M, Yassin BA, Fox N, et al. Epidemiology of sleep disturbances and cardiovascular consequences. *Can J Cardiol*. 2015; 31(7): 873–879, doi: [10.1016/j.cjca.2015.03.011](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.03.011), indexed in Pubmed: [26037823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26037823/).
  285. Sofi F, Cesari F, Casini A, et al. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 21(1): 57–64, doi: [10.1177/2047487312460020](https://doi.org/10.1177/2047487312460020), indexed in Pubmed: [22942213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22942213/).
  286. Ge L, Guyatt G, Tian J, et al. Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Med Rev*. 2019; 48: 101215, doi: [10.1016/j.smrv.2019.101215](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101215), indexed in Pubmed: [31630016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630016/).
  287. Yin J, Jin X, Shan Z, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9): e005947, doi: [10.1161/JAHA.117.005947](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005947), indexed in Pubmed: [28889101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889101/).
  288. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. *Sleep Med*. 2017; 30: 229–239, doi: [10.1016/j.sleep.2016.09.015](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.09.015), indexed in Pubmed: [28215254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28215254/).
  289. Rémi J, Pollmächer T, Spiegelhalter K, et al. Sleep-related disorders in neurology and psychiatry. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116(41): 681–688, doi: [10.3238/arztebl.2019.0681](https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0681), indexed in Pubmed: [31709972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31709972/).
  290. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, et al. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. *Nat Sci Sleep*. 2018; 10: 193–201, doi: [10.2147/NSS.S138823](https://doi.org/10.2147/NSS.S138823), indexed in Pubmed: [30046255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046255/).
  291. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(1): e010440, doi: [10.1161/JAHA.118.010440](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010440), indexed in Pubmed: [30590966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30590966/).
  292. McEvoy R, Antic N, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016; 375(10): 919–931, doi: [10.1056/nejmoa1606599](https://doi.org/10.1056/nejmoa1606599), indexed in Pubmed: [27571048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571048/).
  293. Collen J, Lettieri C, Wickwire E, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, a story of confounders! *Sleep Breath*. 2020; 24(4): 1299–1313, doi: [10.1007/s11325-019-01945-w](https://doi.org/10.1007/s11325-019-01945-w), indexed in Pubmed: [31919716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31919716/).

294. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, et al. INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep apnea and cardiovascular disease: lessons from recent trials and need for team science. *Circulation*. 2017; 136(19): 1840–1850, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400](#), indexed in Pubmed: [29109195](#).
295. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens*. 2014; 32(11): 2279–2280, doi: [10.1097/HJH.0000000000000377](#), indexed in Pubmed: [25271918](#).
296. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011; 21(9): 655–679, doi: [10.1016/j.euroneuro.2011.07.018](#), indexed in Pubmed: [21896369](#).
297. Krupchanka D, Mladá K, Winkler P, et al. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Public Health*. 2018; 3(6): e289–e295, doi: [10.1016/S2468-2667\(18\)30077-X](#), indexed in Pubmed: [29884434](#).
298. Starace F, Mungai F, Baccari F, et al. Excess mortality in people with mental illness: findings from a Northern Italy psychiatric case register. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018; 53(3): 249–257, doi: [10.1007/s00127-017-1468-8](#), indexed in Pubmed: [29273912](#).
299. John U, Rumpf HJ, Hanke M, et al. Mental disorders and total mortality after 20 years in an adult general population sample. *Eur Psychiatry*. 2020; 63(1): e30, doi: [10.1192/j.eurpsy.2020.27](#), indexed in Pubmed: [32115002](#).
300. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ*. 2013; 346: f2539, doi: [10.1136/bmj.f2539](#), indexed in Pubmed: [23694688](#).
301. Scott KM, de Jonge P, Alonso J, et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression. *Int J Cardiol*. 2013; 168(6): 5293–5299, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.08.012](#), indexed in Pubmed: [23993321](#).
302. Härter M, Baumeister H, Reuter K, et al. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom*. 2007; 76(6): 354–360, doi: [10.1159/000107563](#), indexed in Pubmed: [17917471](#).
303. Dar T, Radfar A, Abohashem S, et al. Psychosocial stress and cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019; 21(5): 23, doi: [10.1007/s11936-019-0724-5](#), indexed in Pubmed: [31028483](#).
304. Zhang WY, Nan N, Song XT, et al. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9(8): e026445, doi: [10.1136/bmjopen-2018-026445](#), indexed in Pubmed: [31434764](#).
305. Petersen BD, Stenager E, Mogensen CB, et al. The association between heart diseases and suicide: a nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2020; 287(5): 558–568, doi: [10.1111/joim.13025](#), indexed in Pubmed: [31960499](#).
306. Dufou J. Psychostimulant use disorder and the heart. *Addiction*. 2020; 115(1): 175–183, doi: [10.1111/add.14713](#), indexed in Pubmed: [31321853](#).
307. Schnyder N, Panczak R, Groth N, et al. Association between mental health-related stigma and active help-seeking: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017; 210(4): 261–268, doi: [10.1192/bjp.bp.116.189464](#), indexed in Pubmed: [28153928](#).
308. Knaak S, Mantler Ed, Szeto A. Mental illness-related stigma in health-care: Barriers to access and care and evidence-based solutions. *Health Manage Forum*. 2017; 30(2): 111–116, doi: [10.1177/0840470416679413](#), indexed in Pubmed: [28929889](#).
309. Henderson C, Noblett Jo, Parke H, et al. Mental health-related stigma in health care and mental health-care settings. *Lancet Psychiatry*. 2014; 1(6): 467–482, doi: [10.1016/S2215-0366\(14\)00023-6](#), indexed in Pubmed: [26361202](#).
310. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of pre-mature mortality. *Br J Psychiatry*. 2011; 199(6): 441–442, doi: [10.1192/bjp.bp.111.092718](#), indexed in Pubmed: [22130744](#).
311. Cunningham R, Poppe K, Peterson D, et al. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: a cohort study. *PLoS One*. 2019; 14(9): e0221521, doi: [10.1371/journal.pone.0221521](#), indexed in Pubmed: [31532772](#).
312. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: a position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(2): 181–205, doi: [10.1177/2047487319893035](#), indexed in Pubmed: [31826679](#).
313. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ*. 2019; 367: l5367, doi: [10.1136/bmj.l5367](#), indexed in Pubmed: [31594780](#).
314. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart*. 2019; 105(21): 1656–1660, doi: [10.1136/heartjnl-2018-314268](#), indexed in Pubmed: [31315936](#).
315. Dam V, Onland-Moret NC, Verschuren WM, et al. CREW-consortium. Cardiovascular risk model performance in women with and without hypertensive disorders of pregnancy. *Heart*. 2019; 105(4): 330–336, doi: [10.1136/heartjnl-2018-313439](#), indexed in Pubmed: [30209122](#).
316. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, et al. Cardiovascular disease-related morbidity and mortality in women with a history of pregnancy complications. *Circulation*. 2019; 139(8): 1069–1079, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036748](#), indexed in Pubmed: [30779636](#).
317. Riise HK, Sulo G, Tell GS, et al. Association between gestational hypertension and risk of cardiovascular disease among 617 589 Norwegian women. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(10): e008337, doi: [10.1161/JAHA.117.008337](#), indexed in Pubmed: [29755034](#).
318. Grandi SM, Reynier P, Platt RW, et al. The timing of onset of hypertensive disorders in pregnancy and the risk of incident hypertension and cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2018; 270: 273–275, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.06.059](#), indexed in Pubmed: [29950283](#).
319. Timpka S, Markovitz A, Schyman T, et al. Midlife development of type 2 diabetes and hypertension in women by history of hypertensive disorders of pregnancy. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1): 124, doi: [10.1186/s12933-018-0764-2](#), indexed in Pubmed: [30200989](#).
320. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019; 62(6): 905–914, doi: [10.1007/s00125-019-4840-2](#), indexed in Pubmed: [30843102](#).
321. Claesson R, Ignell C, Shaat N, et al. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2017; 11(1): 46–51, doi: [10.1016/j.pcd.2016.09.002](#), indexed in Pubmed: [27692850](#).
322. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(56): 96351–96358, doi: [10.18632/oncotarget.19180](#), indexed in Pubmed: [29221211](#).
323. Liu J, Wu Q, Hao Y, et al. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. *Hum Reprod*. 2021; 36(4): 1108–1119, doi: [10.1093/humrep/deaa371](#), indexed in Pubmed: [33501984](#).
324. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. 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(4): 1276–1284, doi: [10.1210/jc.2007-0425](#), indexed in Pubmed: [18182456](#).
325. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(7): 767–776, doi: [10.1001/jamacardio.2016.2415](#), indexed in Pubmed: [27627190](#).
326. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, et al. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget*. 2018; 9(9): 8756–8764, doi: [10.18632/oncotarget.23985](#), indexed in Pubmed: [29492235](#).
327. Hong JS, Yi SW, Kang HC, et al. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas*. 2007; 56(4): 411–419, doi: [10.1016/j.maturitas.2006.11.004](#), indexed in Pubmed: [17161927](#).
328. Zhao L, Zhu Z, Lou H, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7(23): 33715–33721, doi: [10.18632/oncotarget.9553](#), indexed in Pubmed: [27220885](#).

329. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause*. 2012; 19(10): 1081–1087, doi: [10.1097/gme.0b013e3182517bd0](https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182517bd0), indexed in Pubmed: 22692332.
330. DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJg. Modifying risk factors in the management of erectile dysfunction: a review. *World J Mens Health*. 2016; 34(2): 89–100, doi: [10.5534/wjmh.2016.34.2.89](https://doi.org/10.5534/wjmh.2016.34.2.89), indexed in Pubmed: 27574592.
331. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, et al. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/bju.14813](https://doi.org/10.1111/bju.14813), indexed in Pubmed: 31267639.
332. Ibrahim A, Ali M, Kiernan TJ, et al. Erectile dysfunction and ischaemic heart disease. *Eur Cardiol*. 2018; 13(2): 98–103, doi: [10.15420/ecr.2017.21.3](https://doi.org/10.15420/ecr.2017.21.3), indexed in Pubmed: 30697353.
333. Miner M, Nehra A, Jackson G, et al. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. *Am J Med*. 2014; 127(3): 174–182, doi: [10.1016/j.amjmed.2013.10.013](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.10.013), indexed in Pubmed: 24423973.
334. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol*. 2006; 50(4): 721–731, doi: [10.1016/j.eururo.2006.07.015](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.07.015), indexed in Pubmed: 16901623.
335. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. 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(1): 99–109, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966903](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966903), indexed in Pubmed: 23300267.
336. Zhao B, Zhang W. Does erectile dysfunction independently predict cardiovascular events? It's time to act on the evidence. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(12): 1307–1311, doi: [10.1177/2047487318778994](https://doi.org/10.1177/2047487318778994), indexed in Pubmed: 29808761.
337. Chrysant SG. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. *Curr Opin Cardiol*. 2015; 30(4): 383–390, doi: [10.1097/HCO.0000000000000189](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000189), indexed in Pubmed: 26049386.
338. Fan Yu, Hu B, Man C, et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. *World J Urol*. 2018; 36(10): 1681–1689, doi: [10.1007/s00345-018-2318-3](https://doi.org/10.1007/s00345-018-2318-3), indexed in Pubmed: 29725807.
339. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, et al. Sexual dysfunction, cardiovascular risk and effects of pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018; 16(2): 130–142, doi: [10.2174/1570161115666170609101502](https://doi.org/10.2174/1570161115666170609101502), indexed in Pubmed: 28595561.
340. Osondu CU, Vo B, Oni ET, et al. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2018; 23(1): 9–20, doi: [10.1177/1358863X17725809](https://doi.org/10.1177/1358863X17725809), indexed in Pubmed: 29243995.
341. Raheem OA, Su JJ, Wilson JR, et al. The Association of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease: a systematic critical review. *Am J Mens Health*. 2017; 11(3): 552–563, doi: [10.1177/1557988316630305](https://doi.org/10.1177/1557988316630305), indexed in Pubmed: 26846406.
342. Gowani Z, Uddin SM, Mirbolouk M, et al. Vascular erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease. *Curr Sex Health Rep*. 2017; 9(4): 305–312, doi: [10.1007/s11930-017-0137-y](https://doi.org/10.1007/s11930-017-0137-y), indexed in Pubmed: 29760599.
343. Shah NP, Cainzos-Achirica M, Feldman DI, et al. Cardiovascular disease prevention in men with vascular erectile dysfunction: the view of the preventive cardiologist. *Am J Med*. 2016; 129(3): 251–259, doi: [10.1016/j.amjmed.2015.08.038](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.08.038), indexed in Pubmed: 26477950.
344. Gerbild H, Larsen CM, Graugaard C, et al. Physical activity to improve erectile function: a systematic review of intervention studies. *Sex Med*. 2018; 6(2): 75–89, doi: [10.1016/j.esxm.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.esxm.2018.02.001), indexed in Pubmed: 29661646.
345. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, et al. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J*. 2013; 34(27): 2034–2046, doi: [10.1093/eurheartj/ehd112](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd112), indexed in Pubmed: 23616415.
346. Rachamin Y, Grisctott T, Rosemann T, et al. Inferior control of low-density lipoprotein cholesterol in women is the primary sex difference in modifiable cardiovascular risk: a large-scale, cross-sectional study in primary care. *Atherosclerosis*. 2021; 324: 141–147, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.024](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.024), indexed in Pubmed: 33810858.
347. Victor BM, Teal V, Ahedor L, et al. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014; 113(10): 1611–1615, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.02.018](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.018), indexed in Pubmed: 24698458.
348. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, et al. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2015; 115(1): 21–26, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.09.041](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.09.041), indexed in Pubmed: 25456865.
349. Xia S, Du X, Guo L, et al. Sex differences in primary and secondary prevention of cardiovascular disease in China. *Circulation*. 2020; 141(7): 530–539, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043731](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043731), indexed in Pubmed: 32065775.
350. Hyun KK, Redfern J, Patel A, et al. Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. *Heart*. 2017; 103(7): 492–498, doi: [10.1136/heartjnl-2016-310216](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310216), indexed in Pubmed: 28249996.
351. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*. 2011; 124(19): 2145–2154, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968792](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968792), indexed in Pubmed: 22064958.
352. Wändell PE, de Waard AKM, Holzmänn MJ, et al. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: a systematic review. *Fam Pract*. 2018; 35(4): 383–398, doi: [10.1093/fampra/cmz137](https://doi.org/10.1093/fampra/cmz137), indexed in Pubmed: 29385438.
353. Astin F, Luccock M, Jennings C. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. *Heart*. 2019; 105(11): 881–888, doi: [10.1136/heartjnl-2016-310750](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310750).
354. Lee WWM, Choi KC, Yum RWY, et al. Effectiveness of motivational interviewing on lifestyle modification and health outcomes of clients at risk or diagnosed with cardiovascular diseases: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2016; 53: 331–341, doi: [10.1016/j.ijnurstu.2015.09.010](https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2015.09.010), indexed in Pubmed: 26493130.
355. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, et al. Practices to foster physician presence and connection with patients in the clinical encounter. *JAMA*. 2020; 323(1): 70–81, doi: [10.1001/jama.2019.19003](https://doi.org/10.1001/jama.2019.19003), indexed in Pubmed: 31910284.
356. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol*. 2009; 64(6): 527–537, doi: [10.1037/a0016830](https://doi.org/10.1037/a0016830), indexed in Pubmed: 19739882.
357. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011; 6: 42, doi: [10.1186/1748-5908-6-42](https://doi.org/10.1186/1748-5908-6-42), indexed in Pubmed: 21513547.
358. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 [Epub ahead of print]: 2047487320913379, doi: [10.1177/2047487320913379](https://doi.org/10.1177/2047487320913379), indexed in Pubmed: 32223332.
359. Naderi S, Bestwick J, Wald D. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012; 125(9): 882–887.e1, doi: [10.1016/j.amjmed.2011.12.013](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.013), indexed in Pubmed: 22748400.
360. Brown MT, Bussell J, Dutta S, et al. Medication adherence: truth and consequences. *Am J Med Sci*. 2016; 351(4): 387–399, doi: [10.1016/j.amjms.2016.01.010](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.010), indexed in Pubmed: 27079345.
361. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013; 34(38): 2940–2948, doi: [10.1093/eurheartj/ehd295](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd295), indexed in Pubmed: 23907142.
362. Arlt AD, Nestoriuc Y, Rief W. Why current drug adherence programs fail: addressing psychological risk factors of nonadherence. *Curr Opin Psychiatry*. 2017; 30(5): 326–333, doi: [10.1097/YCO.0000000000000345](https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000345), indexed in Pubmed: 28632512.
363. Easthall C, Taylor N, Bhattacharya D. Barriers to medication adherence in patients prescribed medicines for the prevention of cardiovascular disease: a conceptual framework. *Int J Pharm Pract*. 2019; 27(3): 223–231, doi: [10.1111/ijpp.12491](https://doi.org/10.1111/ijpp.12491), indexed in Pubmed: 30281179.

364. Seabury SA, Dougherty JS, Sullivan J. Medication adherence as a measure of the quality of care provided by physicians. *Am J Manag Care*. 2019; 25(2): 78–83, indexed in Pubmed: [30763038](#).
365. Schneider AP, Gaedke MÅ, Garcez A, et al. Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract*. 2018; 72(1), doi: [10.1111/ijcp.13044](#), indexed in Pubmed: [29193650](#).
366. Albarqouni L, Doust J, Glasziou P. Patient preferences for cardiovascular preventive medication: a systematic review. *Heart*. 2017; 103(20): 1578–1586, doi: [10.1136/heartjnl-2017-311244](#), indexed in Pubmed: [28501795](#).
367. Hennein R, Hwang SJ, Au R, et al. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J*. 2018; 48(4): 414–421, doi: [10.1111/imj.13687](#), indexed in Pubmed: [29193523](#).
368. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence*. 2017; 11: 547–559, doi: [10.2147/PPA.S127277](#), indexed in Pubmed: [28352161](#).
369. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, et al. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 6: CD012675, doi: [10.1002/14651858.CD012675.pub2](#), indexed in Pubmed: [29932455](#).
370. Guerriero C, Cairns J, Roberts I, et al. The cost-effectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. *Eur J Health Econ*. 2013; 14(5): 789–797, doi: [10.1007/s10198-012-0424-5](#), indexed in Pubmed: [22961230](#).
371. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, et al. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2019; 51(6): 1270–1281, doi: [10.1249/MSS.0000000000001939](#), indexed in Pubmed: [31095084](#).
372. Powell KE, King AC, Buchner DM, et al. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. *J Phys Act Health*. 2018 [Epub ahead of print]: 1–11, doi: [10.1123/jpah.2018-0618](#), indexed in Pubmed: [30558473](#).
373. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011; 124(7): 789–795, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710](#), indexed in Pubmed: [21810663](#).
374. Hupin D, Roche F, Gremaux V, et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015; 49(19): 1262–1267, doi: [10.1136/bjsports-2014-094306](#), indexed in Pubmed: [26238869](#).
375. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*. 2019; 366: l4570, doi: [10.1136/bmj.l4570](#), indexed in Pubmed: [31434697](#).
376. Patterson R, McNamara E, Tainio M, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33(9): 811–829, doi: [10.1007/s10654-018-0380-1](#), indexed in Pubmed: [29589226](#).
377. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 162(2): 123–132, doi: [10.7326/M14-1651](#), indexed in Pubmed: [25599350](#).
378. Liu Y, Lee DC, Li Y, et al. Associations of resistance exercise with cardiovascular disease morbidity and mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2019; 51(3): 499–508, doi: [10.1249/MSS.0000000000001822](#), indexed in Pubmed: [30376511](#).
379. Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, et al. The association of resistance training with mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(15): 1647–1665, doi: [10.1177/2047487319850718](#), indexed in Pubmed: [31104484](#).
380. Cradock KA, ÓLaighin G, Finucane FM, et al. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017; 14(1): 18, doi: [10.1186/s12966-016-0436-0](#), indexed in Pubmed: [28178985](#).
381. Howlett N, Trivedi D, Troop NA, et al. Are physical activity interventions for healthy inactive adults effective in promoting behavior change and maintenance, and which behavior change techniques are effective? A systematic review and meta-analysis. *Transl Behav Med*. 2019; 9(1): 147–157, doi: [10.1093/tbm/iby010](#), indexed in Pubmed: [29506209](#).
382. Brickwood KJ, Watson G, O'Brien J, et al. Consumer-based wearable activity trackers increase physical activity participation: systematic review and meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019; 7(4): e11819, doi: [10.2196/11819](#), indexed in Pubmed: [30977740](#).
383. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016; 354: i3857, doi: [10.1136/bmj.i3857](#), indexed in Pubmed: [27510511](#).
384. Wahid A, Manek N, Nichols M, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(9): e002495, doi: [10.1161/JAHA.115.002495](#), indexed in Pubmed: [27628572](#).
385. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med*. 2012; 9(11): e1001335, doi: [10.1371/journal.pmed.1001335](#), indexed in Pubmed: [23139642](#).
386. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(6): 816–825, doi: [10.1001/jamainternmed.2016.1548](#), indexed in Pubmed: [27183032](#).
387. Arem H, Moore SC, Patel A, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(6): 959–967, doi: [10.1001/jamainternmed.2015.0533](#), indexed in Pubmed: [25844730](#).
388. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021; 42(1): 17–96, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa605](#), indexed in Pubmed: [32860412](#).
389. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(7): 1334–1359, doi: [10.1249/MSS.0b013e318213febf](#), indexed in Pubmed: [21694556](#).
390. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, et al. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Association between bout duration of physical activity and health: systematic review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019; 51(6): 1213–1219, doi: [10.1249/MSS.0000000000001933](#), indexed in Pubmed: [31095078](#).
391. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(8): 1575–1581, doi: [10.1249/MSS.0b013e31821ece12](#), indexed in Pubmed: [21681120](#).
392. 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, doi: [10.1097/00005768-200106001-00005](#), indexed in Pubmed: [11427761](#).
393. Ortega FB, Silventoinen K, Tynelius P, et al. Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants. *BMJ*. 2012; 345: e7279, doi: [10.1136/bmj.e7279](#), indexed in Pubmed: [23169869](#).
394. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008; 337(7661): a439, doi: [10.1136/bmj.a439](#), indexed in Pubmed: [18595904](#).
395. Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: a narrative review. *Eur J Intern Med*. 2015; 26(5): 303–310, doi: [10.1016/j.ejim.2015.04.013](#), indexed in Pubmed: [25921473](#).
396. Chastin SFM, De Craemer M, De Cocker K, et al. How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with meta-analysis of experimental

- and observational studies. *Br J Sports Med.* 2019; 53(6): 370–376, doi: [10.1136/bjsports-2017-097563](https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097563), indexed in Pubmed: 29695511.
397. Lee IM, Shiroma E, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012; 380(9838): 219–229, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9), indexed in Pubmed: 22818936.
  398. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, et al. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Sedentary behavior and health: update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc.* 2019; 51(6): 1227–1241, doi: [10.1249/MSS.0000000000001935](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001935), indexed in Pubmed: 31095080.
  399. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, et al. Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 134(13): e262–e279, doi: [10.1161/CIR.0000000000000440](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000440), indexed in Pubmed: 27528691.
  400. Yates T, Edwardson C, Celis-Morales C, et al. Metabolic effects of breaking prolonged sitting with standing or light walking in older South Asians and white Europeans: a randomized acute study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020; 75(1): 139–146, doi: [10.1093/gerona/gly252](https://doi.org/10.1093/gerona/gly252), indexed in Pubmed: 30403772.
  401. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, et al. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients.* 2013; 5(9): 3646–3683, doi: [10.3390/nu5093646](https://doi.org/10.3390/nu5093646), indexed in Pubmed: 24067391.
  402. European Heart Network. Transforming European food and drink policies for cardiovascular health. <http://www.ehnheart.org/publications-and-papers/publications/1093:transforming-european-food-and-drinks-policies-for-cardiovascular-health.html> (July 21, 2020).
  403. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. 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(5): 1189–1196, doi: [10.3945/ajcn.2010.29673](https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673), indexed in Pubmed: 20810976.
  404. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018; 378(25): e34, doi: [10.1056/NEJMoa1800389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389), indexed in Pubmed: 29897866.
  405. Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246104/9789241565349-eng.pdf?sequence=1> (July 21, 2020).
  406. Guasch-Ferré M, Satija A, Blondin SA, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of red meat consumption in comparison with various comparison diets on cardiovascular risk factors. *Circulation.* 2019; 139(15): 1828–1845, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035225](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035225), indexed in Pubmed: 30958719.
  407. Chen M, Li Y, Sun Q, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104(5): 1209–1217, doi: [10.3945/ajcn.116.134460](https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134460), indexed in Pubmed: 27557656.
  408. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(14): 1538–1548, doi: [10.1016/j.jacc.2015.07.055](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.055), indexed in Pubmed: 26429077.
  409. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 136(3): e1–e23, doi: [10.1161/CIR.0000000000000510](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510), indexed in Pubmed: 28620111.
  410. He FJ, Tan M, Ma Y, et al. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(6): 632–647, doi: [10.1016/j.jacc.2019.11.055](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.055), indexed in Pubmed: 32057379.
  411. Willett W, Rockström J, Loken B, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet.* 2019; 393(10170): 447–492, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4), indexed in Pubmed: 30660336.
  412. World Health Organization. A healthy diet sustainably produced. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278948/WHO-NMH-NHD-18.12-eng.pdf?ua=1> (July 21, 2020).
  413. Wood A, Kaptoge S, Butterworth A, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet.* 2018; 391(10129): 1513–1523, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30134-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-x), indexed in Pubmed: 29676281.
  414. Millwood I, Walters R, Mei X, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet.* 2019; 393(10183): 1831–1842, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31772-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31772-0), indexed in Pubmed: 30955975.
  415. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 2014; 349: g4164, doi: [10.1136/bmj.g4164](https://doi.org/10.1136/bmj.g4164), indexed in Pubmed: 25011450.
  416. Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J, et al. Effect of lower versus higher red meat intake on cardiometabolic and cancer outcomes: a systematic review of randomized trials. *Ann Intern Med.* 2019; 171(10): 721–731, doi: [10.7326/M19-0622](https://doi.org/10.7326/M19-0622), indexed in Pubmed: 31569236.
  417. Zhong VW, Allen NB, Greenland P, et al. Associations of processed meat, unprocessed red meat, poultry, or fish intake with incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(4): 503–512, doi: [10.1001/jamainternmed.2019.6969](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.6969), indexed in Pubmed: 32011623.
  418. Zheng J, Huang T, Yu Y, et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.* 2012; 15(4): 725–737, doi: [10.1017/S1368980011002254](https://doi.org/10.1017/S1368980011002254), indexed in Pubmed: 21914258.
  419. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, et al. Association between soft drink consumption and mortality in 10 European countries. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(11): 1479–1490, doi: [10.1001/jamainternmed.2019.2478](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2478), indexed in Pubmed: 31479109.
  420. World Health Organization. Guideline: sugars intake for adults and children. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> (July 21, 2020).
  421. Sundfør TM, Svendsen M, Heggen E, et al. BMI modifies the effect of dietary fat on atherogenic lipids: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(4): 832–841, doi: [10.1093/ajcn/nqz113](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz113), indexed in Pubmed: 31216575.
  422. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2006; 354(15): 1601–1613, doi: [10.1056/NEJMra054035](https://doi.org/10.1056/NEJMra054035), indexed in Pubmed: 16611951.
  423. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001; 344(1): 3–10, doi: [10.1056/NEJM200101043440101](https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440101), indexed in Pubmed: 11136953.
  424. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet.* 2016; 388(10043): 465–475, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30467-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30467-6), indexed in Pubmed: 27216139.
  425. Cappuccio FP, Campbell NRC. Population dietary salt reduction and the risk of cardiovascular disease: a commentary on recent evidence. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017; 19(1): 4–5, doi: [10.1111/jch.12917](https://doi.org/10.1111/jch.12917), indexed in Pubmed: 27677605.
  426. He FJ, Ma Y, Campbell NRC, et al. Formulas to estimate dietary sodium intake from spot urine alter sodium-mortality relationship. *Hypertension.* 2019; 74(3): 572–580, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13117](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13117), indexed in Pubmed: 31352828.
  427. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2013; 346: f1378, doi: [10.1136/bmj.f1378](https://doi.org/10.1136/bmj.f1378), indexed in Pubmed: 23558164.
  428. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 33–44, doi: [10.1056/NEJMoa1809944](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944), indexed in Pubmed: 30415629.

429. Huang T, Afzal S, Yu C, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Vitamin D and cause-specific vascular disease and mortality: a Mendelian randomisation study involving 99,012 Chinese and 106,911 European adults. *BMC Med.* 2019; 17(1): 160, doi: [10.1186/s12916-019-1401-y](#), indexed in Pubmed: [31466528](#).
430. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347: f6879, doi: [10.1136/bmj.f6879](#), indexed in Pubmed: [24355537](#).
431. Zhang Z, Xu G, Liu D, et al. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(2): 119–130, doi: [10.1007/s10654-013-9783-1](#), indexed in Pubmed: [23430035](#).
432. Yao B, Fang H, Xu W, et al. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2014; 29(2): 79–88, doi: [10.1007/s10654-013-9876-x](#), indexed in Pubmed: [24389767](#).
433. Giacco R, Costabile G, Della Pepa G, et al. A whole-grain cereal-based diet lowers postprandial plasma insulin and triglyceride levels in individuals with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24(8): 837–844, doi: [10.1016/j.numecd.2014.01.007](#), indexed in Pubmed: [24598599](#).
434. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. 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, doi: [10.1136/bmj.g4490](#), indexed in Pubmed: [25073782](#).
435. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet.* 2006; 367(9507): 320–326, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)68069-0](#), indexed in Pubmed: [16443039](#).
436. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr.* 2006; 136(10): 2588–2593, doi: [10.1093/jn/136.10.2588](#), indexed in Pubmed: [16988131](#).
437. Luo C, Zhang Y, Ding Y, et al. 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(1): 256–269, doi: [10.3945/ajcn.113.076109](#), indexed in Pubmed: [24847854](#).
438. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, et al. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100(1): 278–288, doi: [10.3945/ajcn.113.076901](#), indexed in Pubmed: [24898241](#).
439. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/limited-processed-meat> (July 21, 2020).
440. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014; 348: g1903, doi: [10.1136/bmj.g1903](#), indexed in Pubmed: [24690623](#).
441. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012; 308(10): 1024–1033, doi: [10.1001/2012.jama.11374](#), indexed in Pubmed: [22968891](#).
442. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 11(11): CD003177, doi: [10.1002/14651858.CD003177.pub4](#), indexed in Pubmed: [30521670](#).
443. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(3): 225–234, doi: [10.1001/jamacardio.2017.5205](#), indexed in Pubmed: [29387889](#).
444. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(19): e013543, doi: [10.1161/JAHA.119.013543](#), indexed in Pubmed: [31567003](#).
445. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 324(22): 2268–2280, doi: [10.1001/jama.2020.22258](#), indexed in Pubmed: [33190147](#).
446. Tverdal A, Selmer R, Cohen JM, et al. Coffee consumption and mortality from cardiovascular diseases and total mortality: does the brewing method matter? *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27(18): 1986–1993, doi: [10.1177/2047487320914443](#), indexed in Pubmed: [32320635](#).
447. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, et al. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ.* 2017; 359: j5024, doi: [10.1136/bmj.j5024](#), indexed in Pubmed: [29167102](#).
448. 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(2): 214–219, doi: [10.1017/S0007114514000750](#), indexed in Pubmed: [24780090](#).
449. Peng D, Fong A, van Pelt A. Original research: the effects of red yeast rice supplementation on cholesterol levels in adults. *Am J Nurs.* 2017; 117(8): 46–54, doi: [10.1097/01.NAJ.0000521973.38717.2e](#), indexed in Pubmed: [28749884](#).
450. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016; 17(10): 1001–1011, doi: [10.1111/obr.12433](#), indexed in Pubmed: [27324830](#).
451. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, et al. Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study Group. Association of weight loss maintenance and weight regain on 4-year changes in CVD risk factors: the action for health in diabetes (look AHEAD) clinical trial. *Diabetes Care.* 2016; 39(8): 1345–1355, doi: [10.2337/dc16-0509](#), indexed in Pubmed: [27271190](#).
452. Howell S, Kones R. „Calories in, calories out” and macronutrient intake: the hope, hype, and science of calories. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017; 313(5): E608–E612, doi: [10.1152/ajpendo.00156.2017](#), indexed in Pubmed: [28765272](#).
453. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2020; 369: m696, doi: [10.1136/bmj.m696](#), indexed in Pubmed: [32238384](#).
454. Tobias DK, Chen M, Manson JE, et al. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(12): 968–979, doi: [10.1016/S2213-8587\(15\)00367-8](#), indexed in Pubmed: [26527511](#).
455. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, et al. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(9): 1223–1232, doi: [10.1111/dom.12922](#), indexed in Pubmed: [28244626](#).
456. Ma C, Avenell A, Bolland M, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2017; 359: j4849, doi: [10.1136/bmj.j4849](#), indexed in Pubmed: [29138133](#).
457. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, et al. Systematic review of the mediterranean diet for long-term weight loss. *Am J Med.* 2016; 129(4): 407–415. e4, doi: [10.1016/j.amjmed.2015.11.028](#), indexed in Pubmed: [26721635](#).
458. Dinu M, Pagliai G, Sofi F, et al. Low-calorie vegetarian versus mediterranean diets for reducing body weight and improving cardiovascular risk profile: CARDIVeG study (cardiovascular prevention with vegetarian diet). *Circulation.* 2018; 137(11): 1103–1113, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030088](#), indexed in Pubmed: [29483085](#).
459. Huang RY, Huang CC, Hu FB, et al. Vegetarian diets and weight reduction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2016; 31(1): 109–116, doi: [10.1007/s11606-015-3390-7](#), indexed in Pubmed: [26138004](#).
460. Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet.* 2019; 393(10170): 434–445, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31809-9](#), indexed in Pubmed: [30638909](#).
461. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: a scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and

- Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol*. 2019; 13(5): 689–711.e1, doi: [10.1016/j.jacl.2019.08.003](#), indexed in Pubmed: [31611148](#).
462. Seidelmann S, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018; 3(9): e419–e428, doi: [10.1016/s2468-2667\(18\)30135-x](#), indexed in Pubmed: [30122560](#).
  463. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, et al. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2442, doi: [10.3390/nu11102442](#), indexed in Pubmed: [31614992](#).
  464. Kane JA, Mehmood T, Munir I, et al. Cardiovascular risk reduction associated with pharmacological weight loss: a meta-analysis. *Int J Clin Res Trials*. 2019; 4(1): 131, doi: [10.15344/2456-8007/2019/131](#), indexed in Pubmed: [31058246](#).
  465. Barber S, Thornicroft G. Reducing the mortality gap in people with severe mental disorders: the role of lifestyle psychosocial interventions. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 463, doi: [10.3389/fpsy.2018.00463](#), indexed in Pubmed: [30323773](#).
  466. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4(4): CD002902, doi: [10.1002/14651858.CD002902.pub4](#), indexed in Pubmed: [28452408](#).
  467. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, et al. 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(2): 134–140, doi: [10.1001/archinternmed.2010.510](#), indexed in Pubmed: [21263103](#).
  468. Orth-Gomér K, Schneiderman N, Wang HX, et al. 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(1): 25–32, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.108.812859](#), indexed in Pubmed: [20031809](#).
  469. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, et al. Enhancing cardiac rehabilitation with stress management training: a randomized, clinical efficacy trial. *Circulation*. 2016; 133(14): 1341–1350, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018926](#), indexed in Pubmed: [27045127](#).
  470. Pizzi C, Rutjes AWS, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2011; 107(7): 972–979, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.11.017](#), indexed in Pubmed: [21256471](#).
  471. Kim JM, Stewart R, Lee YS, et al. Effect of escitalopram vs placebo treatment for depression on long-term cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 320(4): 350–358, doi: [10.1001/jama.2018.9422](#), indexed in Pubmed: [30043065](#).
  472. He W, Zhou Y, Ma J, et al. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2020; 25(6): 919–926, doi: [10.1007/s10741-019-09850-w](#), indexed in Pubmed: [31529170](#).
  473. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al. MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(24): 2683–2693, doi: [10.1001/jama.2016.7635](#), indexed in Pubmed: [27367876](#).
  474. Taylor G, McNeill A, Girling A, et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g1151, doi: [10.1136/bmj.g1151](#), indexed in Pubmed: [24524926](#).
  475. Prochaska JJ, Hall SE, Delucchi K, et al. Efficacy of initiating tobacco dependence treatment in inpatient psychiatry: a randomized controlled trial. *Am J Public Health*. 2014; 104(8): 1557–1565, doi: [10.2105/AJPH.2013.301403](#), indexed in Pubmed: [23948001](#).
  476. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9): CD004366, doi: [10.1002/14651858.CD004366.pub6](#), indexed in Pubmed: [24026850](#).
  477. Opie RS, Iliopoulos C, Parletta N, et al. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci*. 2017; 20(3): 161–171, doi: [10.1179/1476830515Y.0000000043](#), indexed in Pubmed: [26317148](#).
  478. Palmer VJ, Lewis M, Stylianopoulos V, et al. Primary care prevention of the cardiovascular health crisis for people with severe mental illnesses: the elephant in the room. *Aust J Gen Pract*. 2018; 47(12): 846–850, doi: [10.31218/AJGP-09-18-4692](#), indexed in Pubmed: [31212402](#).
  479. Druss BG, von Esenwein SA, Compton MT, et al. A randomized trial of medical care management for community mental health settings: the Primary Care Access, Referral, and Evaluation (PCARE) study. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(2): 151–159, doi: [10.1176/appi.ajp.2009.09050691](#), indexed in Pubmed: [20008945](#).
  480. Osborn D, Burton A, Walters K, et al. Primary care management of cardiovascular risk for people with severe mental illnesses: the Primrose research programme including cluster RCT. Southampton (UK), 2019.
  481. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, et al. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. *J Psychosom Res*. 2015; 78(2): 123–129, doi: [10.1016/j.jpsychores.2014.10.007](#), indexed in Pubmed: [25454680](#).
  482. Gilsanz P, Kubzansky LD, Tchetgen Tchetgen EJ, et al. Changes in depressive symptoms and subsequent risk of stroke in the cardiovascular health study. *Stroke*. 2017; 48(1): 43–48, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.013554](#), indexed in Pubmed: [27924053](#).
  483. Smolderen KGE, Gosch KG, Buchanan DM, et al. Depression treatment and 1-year mortality after acute myocardial infarction: insights from the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). *Circulation*. 2017; 135(18): 1681–1689, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025140](#), indexed in Pubmed: [28209727](#).
  484. Smolderen K, Spertus J, Gosch K, et al. Depression treatment and health status outcomes in young patients with acute myocardial infarction: insights from the VIRGO Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). *Circulation*. 2017; 135(18): 1762–1764, doi: [10.1161/circulationaha.116.027042](#), indexed in Pubmed: [28461419](#).
  485. Tully PJ, Baumeister H. Collaborative care for comorbid depression and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2015; 5(12): e009128, doi: [10.1136/bmjopen-2015-009128](#), indexed in Pubmed: [26692557](#).
  486. Honkola J, Hookana E, Malinen S, et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J*. 2012; 33(6): 745–751, doi: [10.1093/eurheartj/ehs368](#), indexed in Pubmed: [21920969](#).
  487. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003; 290(1): 86–97, doi: [10.1001/jama.290.1.86](#), indexed in Pubmed: [12837716](#).
  488. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005; 142(4): 233–239, doi: [10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005](#), indexed in Pubmed: [15710956](#).
  489. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5(5): CD000146, doi: [10.1002/14651858.CD000146.pub5](#), indexed in Pubmed: [29852054](#).
  490. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4): CD000031, doi: [10.1002/14651858.CD000031.pub2](#), indexed in Pubmed: [15494986](#).
  491. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016(5): CD006103, doi: [10.1002/14651858.CD006103.pub7](#), indexed in Pubmed: [27158893](#).
  492. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4(4): CD013308, doi: [10.1002/14651858.CD013308](#), indexed in Pubmed: [30997928](#).
  493. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, et al. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012; 110(7): 968–970, doi: [10.1016/j.amjcard.2012.05.028](#), indexed in Pubmed: [22727182](#).
  494. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, et al. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10(1): e002458, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458](#), indexed in Pubmed: [28093398](#).

495. Hu Y, Zong G, Liu G, et al. Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes, and mortality. *N Engl J Med*. 2018; 379(7): 623–632, doi: [10.1056/NEJMoa1803626](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803626), indexed in Pubmed: [30110591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110591/).
496. Mons U, Müezziner A, Gellert C, et al. CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015; 350: h1551, doi: [10.1136/bmj.h1551](https://doi.org/10.1136/bmj.h1551), indexed in Pubmed: [25896935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896935/).
497. Gellert C, Schöttker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012; 172(11): 837–844, doi: [10.1001/archinternmed.2012.1397](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1397), indexed in Pubmed: [22688992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688992/).
498. Prügger C, Wellmann J, Heidrich J, et al. EUROASPIRE Study Group. Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(9): 1212–1219, doi: [10.1177/2047487314564728](https://doi.org/10.1177/2047487314564728), indexed in Pubmed: [25516535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25516535/).
499. Hartmann-Boyce J, Stead L, Cahill K, et al. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction*. 2014; 109(9): 1414–1425, doi: [10.1111/add.12633](https://doi.org/10.1111/add.12633), indexed in Pubmed: [24995905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24995905/).
500. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, et al. EVITA Investigators. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2016; 133(1): 21–30, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.115.019634](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.115.019634), indexed in Pubmed: [26553744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26553744/).
501. Anthenelli R, Benowitz N, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*. 2016; 387(10037): 2507–2520, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30272-0), indexed in Pubmed: [27116918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27116918/).
502. Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018; 178(5): 622–631, doi: [10.1001/jamainternmed.2018.0397](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0397), indexed in Pubmed: [29630702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630702/).
503. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(12): CD010216, doi: [10.1002/14651858.CD010216.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub2), indexed in Pubmed: [25515689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25515689/).
504. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2019; 380(7): 629–637, doi: [10.1056/NEJMoa1808779](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808779), indexed in Pubmed: [30699054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30699054/).
505. Li J, Hajek P, Pesola F, et al. Cost-effectiveness of e-cigarettes compared with nicotine replacement therapy in stop smoking services in England (TEC study): a randomized controlled trial. *Addiction*. 2020; 115(3): 507–517, doi: [10.1111/add.14829](https://doi.org/10.1111/add.14829), indexed in Pubmed: [31597207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597207/).
506. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. 2020 [Epub ahead of print]: 2047487320941993, doi: [10.1177/2047487320941993](https://doi.org/10.1177/2047487320941993), indexed in Pubmed: [32726563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726563/).
507. European Heart Network. Electronic cigarettes and cardiovascular disease an update from the European Heart Network. <http://www.ehnheart.org/component/attachments/attachments.html?task=attachment&id=3093> (July 21, 2020).
508. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020; 382(1): 9, doi: [10.1056/NEJMoa1910355](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910355), indexed in Pubmed: [31738483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31738483/).
509. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011; 32(11): 1345–1361, doi: [10.1093/eurheartj/ehr112](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr112), indexed in Pubmed: [21531743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21531743/).
510. Cartier LJ, Collins C, Lagacé M, et al. Comparison of fasting and non-fasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem*. 2018; 52: 61–66, doi: [10.1016/j.clinbiochem.2017.11.007](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.11.007), indexed in Pubmed: [29129625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129625/).
511. Sampson M, Ling C, Sun Q, et al. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(5): 540–548, doi: [10.1001/jamacardio.2020.0013](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0013), indexed in Pubmed: [32101259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101259/).
512. Penson P, Martin SS, Henney NC, et al. Comparison of LDL-C calculation by friedewald and martin/hopkins methods in 12,243 adults from the United States of America. *Eur Heart J*. 2020; 41(Suppl 2): 2932, doi: [10.1093/ehjci/ehaa946.2932](https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2932).
513. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307(12): 1302–1309, doi: [10.1001/jama.2012.366](https://doi.org/10.1001/jama.2012.366), indexed in Pubmed: [22453571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453571/).
514. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019; 140(7): 542–552, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041149](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041149), indexed in Pubmed: [31216866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216866/).
515. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372(25): 2387–2397, doi: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489), indexed in Pubmed: [26039521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039521/).
516. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18): 1713–1722, doi: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664), indexed in Pubmed: [28304224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304224/).
517. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22): 2097–2107, doi: [10.1056/NEJMoa1801174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174), indexed in Pubmed: [30403574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403574/).
518. Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP, et al. Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Investigators. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. *J Clin Lipidol*. 2018; 12(4): 958–965, doi: [10.1016/j.jacl.2018.03.088](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.03.088), indexed in Pubmed: [29685591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685591/).
519. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2016; 37(13): 1079–1081, doi: [10.1093/eurheartj/ehv595](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv595), indexed in Pubmed: [26582177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26582177/).
520. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 338: b2376, doi: [10.1136/bmj.b2376](https://doi.org/10.1136/bmj.b2376), indexed in Pubmed: [19567909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567909/).
521. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(22): 1769–1781, doi: [10.1016/j.jacc.2008.08.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.039), indexed in Pubmed: [19022156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19022156/).
522. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385(9976): 1397–1405, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61368-4), indexed in Pubmed: [25579834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579834/).
523. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(6): 758–769, doi: [10.1016/j.jacl.2015.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006), indexed in Pubmed: [26687696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687696/).
524. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(15): 1580–1590, doi: [10.1001/jama.2016.3608](https://doi.org/10.1001/jama.2016.3608), indexed in Pubmed: [27039291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27039291/).
525. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9784): 2181–2192, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3), indexed in Pubmed: [21663949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21663949/).

526. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. *Curr Med Chem*. 2018; 25(13): 1538–1548, doi: [10.2174/0929867324666170616111647](https://doi.org/10.2174/0929867324666170616111647), indexed in Pubmed: 28618994.
527. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016; 388(10059): 2532–2561, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5), indexed in Pubmed: 27616593.
528. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014; 371(22): 2072–2082, doi: [10.1056/NEJMoa1405386](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405386), indexed in Pubmed: 25390462.
529. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, et al. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30(3): 297–304, doi: [10.1007/s10557-016-6655-4](https://doi.org/10.1007/s10557-016-6655-4), indexed in Pubmed: 26936841.
530. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020; 382(16): 1507–1519, doi: [10.1056/NEJMoa1912387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387), indexed in Pubmed: 32187462.
531. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010; 375(9726): 1634–1639, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60545-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60545-4), indexed in Pubmed: 20452521.
532. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017; 75(9): 731–767, doi: [10.1093/nutrit/nux047](https://doi.org/10.1093/nutrit/nux047), indexed in Pubmed: 28938795.
533. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation*. 2018; 138(8): 770–781, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032318](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032318), indexed in Pubmed: 29618599.
534. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther*. 2010; 126(3): 314–345, doi: [10.1016/j.pharmthera.2010.01.008](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.01.008), indexed in Pubmed: 20153365.
535. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1563–1574, doi: [10.1056/nejmoa1001282](https://doi.org/10.1056/nejmoa1001282), indexed in Pubmed: 20228404.
536. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9500): 1849–1861, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2), indexed in Pubmed: 16310551.
537. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*. 2020; 396(10263): 1644–1652, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32233-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32233-9), indexed in Pubmed: 33186534.
538. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019; 393(10170): 407–415, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1), indexed in Pubmed: 30712900.
539. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020; 396(10263): 1637–1643, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32332-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32332-1), indexed in Pubmed: 33186535.
540. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371(9607): 117–125, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X), indexed in Pubmed: 18191683.
541. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015; 314(1): 52–60, doi: [10.1001/jama.2015.7008](https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008), indexed in Pubmed: 26151266.
542. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018; 137(15): 1571–1582, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950), indexed in Pubmed: 29263150.
543. Wanner C, Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014; 85(6): 1303–1309, doi: [10.1038/ki.2014.31](https://doi.org/10.1038/ki.2014.31), indexed in Pubmed: 24552851.
544. Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(10): 829–839, doi: [10.1016/S2213-8587\(16\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5), indexed in Pubmed: 27477773.
545. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res*. 2013; 72: 35–44, doi: [10.1016/j.phrs.2013.03.007](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.03.007), indexed in Pubmed: 23542730.
546. Wanner C, Krane V, März W, et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005; 353(3): 238–248, doi: [10.1056/NEJMoa043545](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545), indexed in Pubmed: 16034009.
547. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009; 360(14): 1395–1407, doi: [10.1056/NEJMoa0810177](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177), indexed in Pubmed: 19332456.
548. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004; 292(19): 2343–2349, doi: [10.1001/jama.292.19.2343](https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2343), indexed in Pubmed: 15547161.
549. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010; 31(7): 883–891, doi: [10.1093/eurheartj/ehp546](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp546), indexed in Pubmed: 20034972.
550. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(9): 945–960, doi: [10.1093/ehjci/jex094](https://doi.org/10.1093/ehjci/jex094), indexed in Pubmed: 28977550.
551. Ninomiya T, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(8): 1813–1821, doi: [10.1681/ASN.2008121270](https://doi.org/10.1681/ASN.2008121270), indexed in Pubmed: 19443635.
552. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022): 957–967, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8), indexed in Pubmed: 26724178.
553. Sundström J, Arima H, Jackson R, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 162(3): 184–191, doi: [10.7326/M14-0773](https://doi.org/10.7326/M14-0773), indexed in Pubmed: 25531552.
554. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014; 32(12): 2285–2295, doi: [10.1097/HJH.0000000000000378](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378), indexed in Pubmed: 25255397.
555. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2103–2116, doi: [10.1056/nejmoa1511939](https://doi.org/10.1056/nejmoa1511939), indexed in Pubmed: 26551272.
556. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide

- on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9590): 829–840, doi: [10.1016/s0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61303-8), indexed in Pubmed: [17765963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765963/).
557. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq 75$  years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(24): 2673–2682, doi: [10.1001/jama.2016.7050](https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050), indexed in Pubmed: [27195814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27195814/).
  558. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016; 34(4): 613–622, doi: [10.1097/HJH.0000000000000881](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000881), indexed in Pubmed: [26848994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26848994/).
  559. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1575–1585, doi: [10.1056/nejmoa1001286](https://doi.org/10.1056/nejmoa1001286), indexed in Pubmed: [20228401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228401/).
  560. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; 122(3): 290–300, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.09.038](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038), indexed in Pubmed: [19272490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19272490/).
  561. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012; 59(6): 1124–1131, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167), indexed in Pubmed: [22566499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566499/).
  562. Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(40): 3654–3661, doi: [10.1093/eurheartj/ehy420](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy420), indexed in Pubmed: [30060044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060044/).
  563. Salam A, Kanukula R, Atkins E, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019; 37(9): 1768–1774, doi: [10.1097/HJH.0000000000002096](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002096), indexed in Pubmed: [30986788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30986788/).
  564. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension*. 2017; 70(5): 1042–1048, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631), indexed in Pubmed: [28847892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847892/).
  565. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(11): e006986, doi: [10.1161/JAHA.117.006986](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006986), indexed in Pubmed: [29151036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151036/).
  566. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9489): 895–906, doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67185-1), indexed in Pubmed: [16154016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16154016/).
  567. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359(23): 2417–2428, doi: [10.1056/NEJMoa0806182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806182), indexed in Pubmed: [19052124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19052124/).
  568. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-Pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016; 374(21): 2032–2043, doi: [10.1056/nejmoa1600177](https://doi.org/10.1056/nejmoa1600177), indexed in Pubmed: [27039945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27039945/).
  569. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011; 29(8): 1649–1659, doi: [10.1097/HJH.0b013e328348345d](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328348345d), indexed in Pubmed: [21610513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610513/).
  570. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil  $\pm$  hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2011; 13(6): 404–412, doi: [10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x), indexed in Pubmed: [21649839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21649839/).
  571. Volpe M, Rump LC, Ammentorp B, et al. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig*. 2012; 32(10): 649–664, doi: [10.1007/BF03261919](https://doi.org/10.1007/BF03261919), indexed in Pubmed: [22909147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22909147/).
  572. Williams B, MacDonald T, Morant S, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(6): 464–475, doi: [10.1016/s2213-8587\(18\)30071-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30071-8), indexed in Pubmed: [29655877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29655877/).
  573. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10208): 1540–1550, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32135-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32135-X), indexed in Pubmed: [31533906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533906/).
  574. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. ReHOT Investigators. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018; 71(4): 681–690, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.106662](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.106662), indexed in Pubmed: [29463627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463627/).
  575. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Eng J Med*. 2008; 358(15): 1547–1559, doi: [10.1056/nejmoa0801317](https://doi.org/10.1056/nejmoa0801317), indexed in Pubmed: [18378520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378520/).
  576. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367(23): 2204–2213, doi: [10.1056/NEJMoa1208799](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208799), indexed in Pubmed: [23121378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121378/).
  577. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017; 317(2): 165–182, doi: [10.1001/jama.2016.19043](https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043), indexed in Pubmed: [28097354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097354/).
  578. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310(9): 959–968, doi: [10.1001/jama.2013.184182](https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182), indexed in Pubmed: [24002282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002282/).
  579. Siu AL. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015; 163(10): 778–786, doi: [10.7326/M15-2223](https://doi.org/10.7326/M15-2223), indexed in Pubmed: [26458123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458123/).
  580. Huang CJ, Chiang CE, Williams B, et al. Effect modification by age on the benefit or harm of antihypertensive treatment for elderly hypertensives: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2019; 32(2): 163–174, doi: [10.1093/ajh/hpy169](https://doi.org/10.1093/ajh/hpy169), indexed in Pubmed: [30445419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445419/).
  581. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: a population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2018; 15(6): e1002584, doi: [10.1371/journal.pmed.1002584](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002584), indexed in Pubmed: [29889841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29889841/).
  582. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015; 33(2): 195–211, doi: [10.1097/HJH.0000000000000447](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447), indexed in Pubmed: [25485720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25485720/).
  583. Sattar N, Preiss D. HbA1c in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards. *Diabetologia*. 2012; 55(6): 1564–1567, doi: [10.1007/s00125-012-2510-8](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2510-8), indexed in Pubmed: [22398646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22398646/).
  584. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Document Reviewers. 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(39): 3035–3087, doi: [10.1093/eurheartj/ehy108](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy108), indexed in Pubmed: [23996285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996285/).
  585. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes:

- 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(5): 344–355, doi: [10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3), indexed in Pubmed: [30852132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30852132/).
586. Taheri S, Zaghloul H, Chagoury O, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(6): 477–489, doi: [10.1016/S2213-8587\(20\)30117-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30117-0), indexed in Pubmed: [32445735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445735/).
  587. Neil HA, et al. 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(9131): 837–853, indexed in Pubmed: [9742976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742976/).
  588. Patel A, MacMahon S, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24): 2560–2572, doi: [10.1056/NEJMoa0802987](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987), indexed in Pubmed: [18539916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539916/).
  589. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352(9131): 854–865, indexed in Pubmed: [9742977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977/).
  590. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019; 393(10166): 31–39, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X), indexed in Pubmed: [30424892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424892/).
  591. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(10): 776–785, doi: [10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9), indexed in Pubmed: [31422062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31422062/).
  592. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020; 63(2): 221–228, doi: [10.1007/s00125-019-05039-w](https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w), indexed in Pubmed: [31853556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31853556/).
  593. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360(2): 129–139, doi: [10.1056/NEJMoa0808431](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431), indexed in Pubmed: [19092145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092145/).
  594. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 392(10157): 1519–1529, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X), indexed in Pubmed: [30291013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291013/).
  595. Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM, et al. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. *Eur Heart J.* 2021; 42(26): 2565–2573, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa777](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa777), indexed in Pubmed: [33197271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197271/).
  596. Crowley MJ, McGuire DK, Alexopoulos AS, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients with and without baseline metformin use: post hoc analyses of the LEADER trial. *Diabetes Care.* 2020; 43(9): e108–e110, doi: [10.2337/dc20-0437](https://doi.org/10.2337/dc20-0437), indexed in Pubmed: [32647053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647053/).
  597. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(2): 382–390, doi: [10.1111/dom.14226](https://doi.org/10.1111/dom.14226), indexed in Pubmed: [33043620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043620/).
  598. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380(24): 2295–2306, doi: [10.1056/NEJMoa1811744](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744), indexed in Pubmed: [30990260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990260/).
  599. Heerspink H, Stefánsson B, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1436–1446, doi: [10.1056/nejmoa2024816](https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816), indexed in Pubmed: [32970396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970396/).
  600. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 1995–2008, doi: [10.1056/nejmoa1911303](https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303), indexed in Pubmed: [31535829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535829/).
  601. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1413–1424, doi: [10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190), indexed in Pubmed: [32865377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865377/).
  602. Sattar N, McMurray J, Cheng A. Cardiorenal risk reduction guidance in diabetes: can we reach consensus? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(5): 357–360, doi: [10.1016/S2213-8587\(20\)30062-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30062-0), indexed in Pubmed: [32171053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171053/).
  603. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(6): 452–461, doi: [10.1016/S2213-8587\(19\)30093-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2), indexed in Pubmed: [31036503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036503/).
  604. Celis-Morales CA, Petermann F, Hui Li, et al. Associations between diabetes and both cardiovascular disease and all-cause mortality are modified by grip strength: evidence from UK biobank, a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2017; 40(12): 1710–1718, doi: [10.2337/dc17-0921](https://doi.org/10.2337/dc17-0921), indexed in Pubmed: [28986505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28986505/).
  605. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. 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(9677): 1765–1772, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60697-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60697-8), indexed in Pubmed: [19465231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19465231/).
  606. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Control Group. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009; 52(11): 2288–2298, doi: [10.1007/s00125-009-1470-0](https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0), indexed in Pubmed: [19655124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19655124/).
  607. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(3): 232–242, doi: [10.1056/NEJMoa1501352](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352), indexed in Pubmed: [26052984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26052984/).
  608. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013; 369(14): 1317–1326, doi: [10.1056/NEJMoa1307684](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684), indexed in Pubmed: [23992601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992601/).
  609. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369(14): 1327–1335, doi: [10.1056/NEJMoa1305889](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889), indexed in Pubmed: [23992602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992602/).
  610. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321(1): 69–79, doi: [10.1001/jama.2018.18269](https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269), indexed in Pubmed: [30418475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30418475/).
  611. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–2128, doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720), indexed in Pubmed: [26378978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/).
  612. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(7): 644–657, doi: [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925), indexed in Pubmed: [28605608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/).
  613. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347–357, doi: [10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389), indexed in Pubmed: [30415602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415602/).
  614. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1425–1435, doi: [10.1056/NEJMoa2004967](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967), indexed in Pubmed: [32966714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966714/).
  615. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; 394(10193): 121–130, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3), indexed in Pubmed: [31189511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189511/).

616. Marx N, Davies M, Grant P, et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(1): 46–52, doi: [10.1016/s2213-8587\(20\)30343-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30343-0), indexed in Pubmed: [33159841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159841/).
617. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA.* 2015; 313(1): 45–53, doi: [10.1001/jama.2014.16107](https://doi.org/10.1001/jama.2014.16107), indexed in Pubmed: [25562265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25562265/).
618. Petrie J, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(8): 597–609, doi: [10.1016/s2213-8587\(17\)30194-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30194-8), indexed in Pubmed: [28615149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615149/).
619. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373(9678): 1849–1860, doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60503-1), indexed in Pubmed: [19482214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19482214/).
620. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348(9038): 1329–1339, doi: [10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3), indexed in Pubmed: [8918275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918275/).
621. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a P2Y inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020; 395(10235): 1487–1495, doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30315-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30315-9), indexed in Pubmed: [32386592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386592/).
622. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019; 41(3): 407–477, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425), indexed in Pubmed: [31504439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504439/).
623. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53(1): 34–78, doi: [10.1093/ejcts/ezx334](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx334), indexed in Pubmed: [29045581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045581/).
624. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1529–1539, doi: [10.1056/NEJMoa1804988](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988), indexed in Pubmed: [30146931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146931/).
625. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18(1): 70, doi: [10.1186/s12933-019-0875-4](https://doi.org/10.1186/s12933-019-0875-4), indexed in Pubmed: [31159806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31159806/).
626. McNeil J, Wolfe R, Woods R, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1509–1518, doi: [10.1056/nejmoa1805819](https://doi.org/10.1056/nejmoa1805819), indexed in Pubmed: [30221597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221597/).
627. Gaziano J, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 392(10152): 1036–1046, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)31924-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31924-x), indexed in Pubmed: [30158069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158069/).
628. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NV, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(23): 2915–2929, doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.501](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.501), indexed in Pubmed: [31196447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196447/).
629. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2019; 321(3): 277–287, doi: [10.1001/jama.2018.20578](https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578), indexed in Pubmed: [30667501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30667501/).
630. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019; 40(7): 607–617, doi: [10.1093/eurheartj/ehy813](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy813), indexed in Pubmed: [30561620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561620/).
631. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295(3): 306–313, doi: [10.1001/jama.295.3.306](https://doi.org/10.1001/jama.295.3.306), indexed in Pubmed: [16418466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418466/).
632. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(3): 319–327, doi: [10.1016/j.jacc.2014.03.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.049), indexed in Pubmed: [25034070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034070/).
633. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2021; 384(3): 216–228, doi: [10.1056/nejmoa2028220](https://doi.org/10.1056/nejmoa2028220), indexed in Pubmed: [33186492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186492/).
634. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3(4): 231–241, doi: [10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2), indexed in Pubmed: [29475806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29475806/).
635. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J.* 2013; 34(23): 1708–1713, 1713a–1713b, doi: [10.1093/eurheartj/ehz042](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz042), indexed in Pubmed: [23425521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425521/).
636. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(12): 1119–1131, doi: [10.1056/NEJMoa1707914](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914), indexed in Pubmed: [28845751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28845751/).
637. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 752–762, doi: [10.1056/NEJMoa1809798](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809798), indexed in Pubmed: [30415610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415610/).
638. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(1): CD001800, doi: [10.1002/14651858.CD001800.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3), indexed in Pubmed: [26730878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26730878/).
639. Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 1(1): CD003331, doi: [10.1002/14651858.CD003331.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003331.pub5), indexed in Pubmed: [30695817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30695817/).
640. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27(16): 1756–1774, doi: [10.1177/2047487320905719](https://doi.org/10.1177/2047487320905719), indexed in Pubmed: [32089005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089005/).
641. Santiago de Araújo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, et al. Effect of cardiac rehabilitation dose on mortality and morbidity: a systematic review and meta-regression analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(11): 1644–1659, doi: [10.1016/j.mayocp.2017.07.019](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.07.019), indexed in Pubmed: [29101934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101934/).
642. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017; 232: 294–303, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.12.125](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.125), indexed in Pubmed: [28094128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094128/).
643. Santiago de Araújo Pio C, Chaves GS, Davies P, et al. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2: CD007131, doi: [10.1002/14651858.CD007131.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007131.pub4), indexed in Pubmed: [30706942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706942/).
644. Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, et al. 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(19): 1421–1430, doi: [10.1136/heartjnl-2013-303989](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303989), indexed in Pubmed: [23813851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813851/).
645. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, et al. EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J.* 2014; 35(21): 1411–1420, doi: [10.1093/eurheartj/ehu051](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu051), indexed in Pubmed: [24616337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24616337/).
646. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. 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. *The Lancet.* 2008; 371(9629): 1999–2012, doi: [10.1016/s0140-6736\(08\)60868-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60868-5), indexed in Pubmed: [18555911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18555911/).

647. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6(6): CD007130, doi: [10.1002/14651858.CD007130.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007130.pub4), indexed in Pubmed: [28665511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28665511/).
648. Jin K, Khonsari S, Gallagher R, et al. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019; 18(4): 260–271, doi: [10.1177/1474515119826510](https://doi.org/10.1177/1474515119826510), indexed in Pubmed: [30667278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30667278/).
649. Verschueren S, Eskes AM, Maaskant JM, et al. The effect of exercise therapy on depressive and anxious symptoms in patients with ischemic heart disease: a systematic review. *J Psychosom Res.* 2018; 105: 80–91, doi: [10.1016/j.jpsychores.2017.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.11.018), indexed in Pubmed: [29332638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29332638/).
650. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(12): 1430–1443, doi: [10.1016/j.jacc.2018.12.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.072), indexed in Pubmed: [30922474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922474/).
651. Shields GE, Wells A, Doherty P, et al. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Heart.* 2018; 104(17): 1403–1410, doi: [10.1136/heartjnl-2017-312809](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312809), indexed in Pubmed: [29654096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29654096/).
652. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, et al. Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010; 17(4): 410–418, doi: [10.1097/HJR.0b013e328334f42d](https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328334f42d), indexed in Pubmed: [20300001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20300001/).
653. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol.* 2017; 228: 58–67, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.11.059](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.059), indexed in Pubmed: [27863363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863363/).
654. Kabboul NN, Tomlinson G, Francis TA, et al. Comparative effectiveness of the core components of cardiac rehabilitation on mortality and morbidity: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med.* 2018; 7(12): 514, doi: [10.3390/jcm7120514](https://doi.org/10.3390/jcm7120514), indexed in Pubmed: [30518047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518047/).
655. Anderson L, Brown JPr, Clark AM, et al. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6(6): CD008895, doi: [10.1002/14651858.CD008895.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008895.pub3), indexed in Pubmed: [28658719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28658719/).
656. Borjesson M, Dellborg M, Niebauer J, et al. Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a position statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2019; 40(1): 13–18, doi: [10.1093/eurheartj/ehy408](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy408), indexed in Pubmed: [30052887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30052887/).
657. Abreu A, Frederix I, Dendale P, et al. Secondary Prevention and Rehabilitation Section of EAPC. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol.* 2020 [Epub ahead of print]: 2047487320924912, doi: [10.1177/2047487320924912](https://doi.org/10.1177/2047487320924912), indexed in Pubmed: [32475160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475160/).
658. Hansen D, Rovelo Ruiz G, Doherty P, et al. EAPC EXPERT working group. Do clinicians prescribe exercise similarly in patients with different cardiovascular diseases? Findings from the EAPC EXPERT working group survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25(7): 682–691, doi: [10.1177/2047487318760888](https://doi.org/10.1177/2047487318760888), indexed in Pubmed: [29486587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29486587/).
659. Hansen D, Dendale P, Coninx K, et al. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: a digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(10): 1017–1031, doi: [10.1177/2047487317702042](https://doi.org/10.1177/2047487317702042), indexed in Pubmed: [28420250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28420250/).
660. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The contribution of individual exercise training components to clinical outcomes in randomised controlled trials of cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-regression. *Sports Med Open.* 2017; 3(1): 19, doi: [10.1186/s40798-017-0086-z](https://doi.org/10.1186/s40798-017-0086-z), indexed in Pubmed: [28477308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477308/).
661. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators\*. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(8): 824–835, doi: [10.1177/2047487318825350](https://doi.org/10.1177/2047487318825350), indexed in Pubmed: [30739508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739508/).
662. Resurrección DM, Moreno-Peral P, Gómez-Herranz M, et al. Factors associated with non-participation in and dropout from cardiac rehabilitation programmes: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019; 18(1): 38–47, doi: [10.1177/1474515118783157](https://doi.org/10.1177/1474515118783157), indexed in Pubmed: [29909641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909641/).
663. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, et al. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18(1): 25, doi: [10.1186/s12872-018-0764-x](https://doi.org/10.1186/s12872-018-0764-x), indexed in Pubmed: [29415680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29415680/).
664. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al. GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med.* 2008; 168(20): 2194–2204, doi: [10.1001/archinte.168.20.2194](https://doi.org/10.1001/archinte.168.20.2194), indexed in Pubmed: [19001195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001195/).
665. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol.* 1985; 14(1): 32–38, doi: [10.1093/ije/14.1.32](https://doi.org/10.1093/ije/14.1.32), indexed in Pubmed: [3872850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3872850/).
666. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981; 282(6279): 1847–1851, doi: [10.1136/bmj.282.6279.1847](https://doi.org/10.1136/bmj.282.6279.1847), indexed in Pubmed: [6786649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6786649/).
667. Sniderman AD, Thanassoulis G, Wilkins JT, et al. Sick individuals and sick populations by Geoffrey Rose: cardiovascular prevention updated. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(19): e010049, doi: [10.1161/JAHA.118.010049](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010049), indexed in Pubmed: [30371337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371337/).
668. Doyle YG, Furey A, Flowers J. Sick individuals and sick populations: 20 years later. *J Epidemiol Community Health.* 2006; 60(5): 396–398, doi: [10.1136/jech.2005.042770](https://doi.org/10.1136/jech.2005.042770), indexed in Pubmed: [16614328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16614328/).
669. Sørensen K, Pelikan J, Röthlin F, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health.* 2015; 25(6): 1053–1058, doi: [10.1093/eurpub/ckv043](https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv043), indexed in Pubmed: [25843827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25843827/).
670. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Health literacy and cardiovascular disease: fundamental relevance to primary and secondary prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 138(2): e48–e74, doi: [10.1161/CIR.0000000000000579](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000579), indexed in Pubmed: [29866648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866648/).
671. Jørgensen T, Capewell S, Prescott E, et al. PEP section of EACPR. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20(3): 409–421, doi: [10.1177/2047487312441726](https://doi.org/10.1177/2047487312441726), indexed in Pubmed: [22514213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22514213/).
672. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on the Kidney in Cardiovasc. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 126(12): 1514–1563, doi: [10.1161/CIR.0b013e318260a20b](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318260a20b), indexed in Pubmed: [22907934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907934/).
673. Shah ASV, Langrish JP, Nair H, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382(9897): 1039–1048, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60898-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60898-3), indexed in Pubmed: [23849322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849322/).
674. Shah ASV, Lee KK, McAllister DA, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015; 350: h1295, doi: [10.1136/bmj.h1295](https://doi.org/10.1136/bmj.h1295), indexed in Pubmed: [25810496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810496/).
675. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, et al. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(10): 656–672, doi: [10.1038/s41569-020-0371-2](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0371-2), indexed in Pubmed: [32382149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32382149/).

676. Haines A, Ebi K. The imperative for climate action to protect health. *N Engl J Med*. 2019; 380(3): 263–273, doi: [10.1056/NEJMr1807873](#), indexed in Pubmed: [30650330](#).
677. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 267–315, doi: [10.1093/eurheartj/ehv320](#), indexed in Pubmed: [26320110](#).
678. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with st-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](#), indexed in Pubmed: [28886621](#).
679. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87–165, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](#), indexed in Pubmed: [30165437](#).
680. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients pre-senting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 1289–1367, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa575](#), indexed in Pubmed: [32860058](#).
681. Yusuf S, Zhao F, S R, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345(7): 494–502, doi: [10.1056/nejmoa010746](#), indexed in Pubmed: [11519503](#).
682. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2001–2015, doi: [10.1056/NEJMoa0706482](#), indexed in Pubmed: [17982182](#).
683. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/NEJMoa0904327](#), indexed in Pubmed: [19717846](#).
684. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019; 381(16): 1524–1534, doi: [10.1056/NEJMoa1908973](#), indexed in Pubmed: [31475799](#).
685. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, et al. Comparative efficacy and safety of oral P2Y inhibitors in acute coronary syndrome: network meta-analysis of 52 816 patients from 12 randomized trials. *Circulation*. 2020; 142(2): 150–160, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046786](#), indexed in Pubmed: [32468837](#).
686. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018; 391(10127): 1274–1284, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30493-8](#), indexed in Pubmed: [29544699](#).
687. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014; 371(23): 2155–2166, doi: [10.1056/NEJMoa1409312](#), indexed in Pubmed: [25399658](#).
688. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 373(13): 1274–1275, doi: [10.1056/nejmc1508692](#), indexed in Pubmed: [26398078](#).
689. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(14): 1309–1320, doi: [10.1056/NEJMoa1908077](#), indexed in Pubmed: [31475798](#).
690. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](#), indexed in Pubmed: [34447992](#).
691. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2004; 291(11): 1358–1367, doi: [10.1001/jama.291.11.1358](#), indexed in Pubmed: [15026403](#).
692. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, et al. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1999; 159(3): 257–261, doi: [10.1001/archinte.159.3.257](#), indexed in Pubmed: [9989537](#).
693. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(4): 810–819, doi: [10.1016/j.jacc.2004.05.055](#), indexed in Pubmed: [15312864](#).
694. Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160(11): 774–784, doi: [10.7326/M14-0083](#), indexed in Pubmed: [24862840](#).
695. Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, et al. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2002; 8(4): 216–224, doi: [10.1054/jcaf.2002.0804216](#), indexed in Pubmed: [12397569](#).
696. Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L, et al. EVEREST Trial Investigators. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol*. 2013; 111(4): 574–581, doi: [10.1016/j.amjcard.2012.10.042](#), indexed in Pubmed: [23206923](#).
697. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115(10): 1428–1434, doi: [10.1016/j.amjcard.2015.02.024](#), indexed in Pubmed: [25772740](#).
698. Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Can J Cardiol*. 2015; 31(2): 195–202, doi: [10.1016/j.cjca.2014.08.004](#), indexed in Pubmed: [25661554](#).
699. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015; 8(1): 33–40, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615](#), indexed in Pubmed: [25399909](#).
700. Reed SD, Whellan DJ, Li Y, et al. HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301(14): 1439–1450, doi: [10.1001/jama.2009.454](#), indexed in Pubmed: [19351941](#).
701. Taylor RS, Sagar VA, Davies EdJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(4): CD003331, doi: [10.1002/14651858.CD003331.pub4](#), indexed in Pubmed: [24771460](#).
702. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316(23): 1429–1435, doi: [10.1056/NEJM198706043162301](#), indexed in Pubmed: [2883575](#).
703. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995; 273(18): 1450–1456, doi: [10.1001/jama.273.18.1450](#), indexed in Pubmed: [7654275](#).
704. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999; 100(23): 2312–2318, doi: [10.1161/01.cir.100.23.2312](#), indexed in Pubmed: [10587334](#).
705. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325(5): 293–302, doi: [10.1056/NEJM199108013250501](#), indexed in Pubmed: [2057034](#).
706. Granger C, McMurray J, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362(9386): 772–776, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](#), indexed in Pubmed: [13678870](#).

707. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 993–1004, doi: [10.1056/NEJMoa1409077](#), indexed in Pubmed: [25176015](#).
708. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019; 380(6): 539–548, doi: [10.1056/NEJMoa1812851](#), indexed in Pubmed: [30415601](#).
709. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, et al. PIONEER-HF Investigators. Initiation of angiotensin-neprilysin inhibition after acute decompensated heart failure: secondary analysis of the open-label extension of the PIONEER-HF trial. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(2): 202–207, doi: [10.1001/jamacardio.2019.4665](#), indexed in Pubmed: [31825471](#).
710. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(8): 998–1007, doi: [10.1002/ehfj.1498](#), indexed in Pubmed: [31134724](#).
711. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000; 283(10): 1295–1302, doi: [10.1001/jama.283.10.1295](#), indexed in Pubmed: [10714728](#).
712. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344(22): 1651–1658, doi: [10.1056/NEJM200105313442201](#), indexed in Pubmed: [11386263](#).
713. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 334(21): 1349–1355, doi: [10.1056/NEJM199605233342101](#), indexed in Pubmed: [8614419](#).
714. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *The Lancet*. 1999; 353(9169): 2001–2007, doi: [10.1016/s0140-6736\(99\)04440-2](#), indexed in Pubmed: [10376614](#).
715. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002; 106(17): 2194–2199, doi: [10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf](#), indexed in Pubmed: [12390947](#).
716. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353(9146): 9–13, indexed in Pubmed: [10023943](#).
717. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005; 26(3): 215–225, doi: [10.1093/eurheartj/ehi115](#), indexed in Pubmed: [15642700](#).
718. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341(10): 709–717, doi: [10.1056/NEJM199909023411001](#), indexed in Pubmed: [10471456](#).
719. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011; 364(1): 11–21, doi: [10.1056/NEJMoa1009492](#), indexed in Pubmed: [21073363](#).
720. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation*. 2020; 141(5): 338–351, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491](#), indexed in Pubmed: [31736337](#).
721. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, et al. ASIAN-HF investigators. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet*. 2019; 394(10205): 1254–1263, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31792-1](#), indexed in Pubmed: [31447116](#).
722. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020; 382(20): 1883–1893, doi: [10.1056/NEJMoa1915928](#), indexed in Pubmed: [32222134](#).
723. Faris R, Flather MD, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1): CD003838, doi: [10.1002/14651858.CD003838.pub2](#), indexed in Pubmed: [16437464](#).
724. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002; 82(2): 149–158, doi: [10.1016/s0167-5273\(01\)00600-3](#), indexed in Pubmed: [11853901](#).
725. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376(9744): 875–885, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](#), indexed in Pubmed: [20801500](#).
726. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(22): 1938–1945, doi: [10.1016/j.jacc.2012.01.020](#), indexed in Pubmed: [22617188](#).
727. Cin'ra CS, Devereaux PJ. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2795–804. *Vasc Med*. 2006; 11(1): 61–63, doi: [10.1191/1358863x06vm655xx](#), indexed in Pubmed: [16669417](#).
728. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986; 314(24): 1547–1552, doi: [10.1056/NEJM198606123142404](#), indexed in Pubmed: [3520315](#).
729. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997; 336(8): 525–533, doi: [10.1056/NEJM199702203360801](#), indexed in Pubmed: [9036306](#).
730. Minchin M, Roland M, Richardson J, et al. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med*. 2018; 379(10): 948–957, doi: [10.1056/NEJMsa1801495](#), indexed in Pubmed: [30184445](#).
731. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 351(20): 2049–2057, doi: [10.1056/NEJMoa042934](#), indexed in Pubmed: [15533851](#).
732. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(7): 2160–2236, doi: [10.1161/STR.0000000000000024](#), indexed in Pubmed: [24788967](#).
733. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014; 9(7): 840–855, doi: [10.1111/ijs.12309](#), indexed in Pubmed: [25156220](#).
734. Ornello R, Degan D, Tiseo C, et al. Distribution and temporal trends from 1993 to 2015 of ischemic stroke subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018; 49(4): 814–819, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.020031](#), indexed in Pubmed: [29535272](#).
735. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol*. 2018; 17(3): 232–240, doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30006-1](#), indexed in Pubmed: [29331631](#).
736. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146(12): 857–867, doi: [10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007](#), indexed in Pubmed: [17577005](#).
737. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1994; 154(13): 1449–1457, doi: [10.1001/archinte.1994.00420130036007](#), indexed in Pubmed: [8018000](#).

738. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151, doi: [10.1056/NEJMoa0905561](#), indexed in Pubmed: [19717844](#).
739. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369(22): 2093–2104, doi: [10.1056/NEJMoa1310907](#), indexed in Pubmed: [24251359](#).
740. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981–992, doi: [10.1056/NEJMoa1107039](#), indexed in Pubmed: [21870978](#).
741. Klijn CJM, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019; 4(3): 198–223, doi: [10.1177/2396987319841187](#), indexed in Pubmed: [31984228](#).
742. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–891, doi: [10.1056/NEJMoa1009638](#), indexed in Pubmed: [21830957](#).
743. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324(7329): 71–86, doi: [10.1136/bmj.324.7329.71](#), indexed in Pubmed: [11786451](#).
744. Halkes PHA, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9523): 1665–1673, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)68734-5](#), indexed in Pubmed: [16714187](#).
745. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359(12): 1238–1251, doi: [10.1056/NEJMoa0805002](#), indexed in Pubmed: [18753638](#).
746. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016; 375(1): 35–43, doi: [10.1056/nejmoa1603060](#), indexed in Pubmed: [27160892](#).
747. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012; 367(9): 817–825, doi: [10.1056/NEJMoa1204133](#), indexed in Pubmed: [22931315](#).
748. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006; 354(16): 1706–1717, doi: [10.1056/NEJMoa060989](#), indexed in Pubmed: [16531616](#).
749. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass L, et al. 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(9431): 331–337, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16721-4](#), indexed in Pubmed: [15276392](#).
750. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med.* 2018; 379(3): 215–225, doi: [10.1056/NEJMoa1800410](#), indexed in Pubmed: [29766750](#).
751. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013; 369(1): 11–19, doi: [10.1056/NEJMoa1215340](#), indexed in Pubmed: [23803136](#).
752. Sandercock P, Mielke O, Liu M, et al. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2): CD000248, doi: [10.1002/14651858.CD000248](#), indexed in Pubmed: [10796334](#).
753. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001; 345(20): 1444–1451, doi: [10.1056/NEJMoa011258](#), indexed in Pubmed: [11794192](#).
754. Amarenco P, Denison H, Evans SR, et al. THALES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor added to aspirin in acute nonsevere ischemic or transient ischemic attack of atherosclerotic origin. *Stroke.* 2020; 51(12): 3504–3513, doi: [10.1161/STROKEAHA.120.032239](#), indexed in Pubmed: [33198608](#).
755. Johnston S, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med.* 2020; 383(3): 207–217, doi: [10.1056/nejmoa1916870](#), indexed in Pubmed: [32668111](#).
756. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1906–1917, doi: [10.1056/NEJMoa1813959](#), indexed in Pubmed: [31091372](#).
757. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med.* 2018; 378(23): 2191–2201, doi: [10.1056/NEJMoa1802686](#), indexed in Pubmed: [29766772](#).
758. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995; 108(9): 710–717, indexed in Pubmed: [8575241](#).
759. Wang WT, You LK, Chiang CE, et al. Comparative effectiveness of blood pressure-lowering drugs in patients who have already suffered from stroke: traditional and bayesian network meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(15): e3302, doi: [10.1097/MD.0000000000003302](#), indexed in Pubmed: [27082571](#).
760. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, et al. Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Hypertension.* 2016; 67(1): 63–69, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06480](#), indexed in Pubmed: [26553236](#).
761. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, et al. Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The secondary prevention of small subcortical strokes study experience. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63(4): 722–729, doi: [10.1111/jgs.13349](#), indexed in Pubmed: [25850462](#).
762. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355(6): 549–559, doi: [10.1056/NEJMoa061894](#), indexed in Pubmed: [16899775](#).
763. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, et al. Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2003; 34(5): 1126–1129, doi: [10.1161/01.STR.0000068408.82115.D2](#), indexed in Pubmed: [12690219](#).
764. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology.* 2001; 57(7): 1222–1229, doi: [10.1212/wnl.57.7.1222](#), indexed in Pubmed: [11591840](#).
765. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke.* 2010; 41(4): 600–606, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.570044](#), indexed in Pubmed: [20167919](#).
766. Katsanos AH, Filippatos A, Manios E, et al. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and meta-regression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension.* 2017; 69(1): 171–179, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08485](#), indexed in Pubmed: [27802419](#).
767. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, et al. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg.* 2015; 61(Suppl 3): 2S–41S, doi: [10.1016/j.jvs.2014.12.009](#), indexed in Pubmed: [25638515](#).
768. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med.* 2014; 19(4): 307–314, doi: [10.1177/1358863X14538330](#), indexed in Pubmed: [24939930](#).

769. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38(4): 463–474, doi: [10.1016/j.ejvs.2009.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.06.002), indexed in Pubmed: [19586783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19586783/).
770. Kumbhani DJ, Steg PH, Cannon CP, et al. REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014; 35(41): 2864–2872, doi: [10.1093/eurheartj/ehu080](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu080), indexed in Pubmed: [24585266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24585266/).
771. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(4): 353–361, doi: [10.1016/j.jacc.2015.10.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.077), indexed in Pubmed: [26821621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821621/).
772. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation.* 2018; 137(4): 338–350, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235), indexed in Pubmed: [29133605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133605/).
773. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(6): e001330, doi: [10.1161/JAHA.113.001330](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.001330), indexed in Pubmed: [25477329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477329/).
774. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10117): 219–229, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1), indexed in Pubmed: [29132880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132880/).
775. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal.* 2017; 39(9): 763–816, doi: [10.1093/eurheartj/ehx095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095), indexed in Pubmed: [28886620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886620/).
776. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril STudy. *Hypertension.* 2010; 55(1): 48–53, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142240](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142240), indexed in Pubmed: [19996066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996066/).
777. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342(3): 145–153, doi: [10.1056/NEJM200001203420301](https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301), indexed in Pubmed: [10639539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10639539/).
778. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, et al. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis.* 2013; 231(2): 283–290, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.037](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.037), indexed in Pubmed: [24267241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24267241/).
779. Paravastu S, Mendonca D, Silva AD. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(9): CD005508, doi: [10.1002/14651858.cd005508.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd005508.pub3), indexed in Pubmed: [24027118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24027118/).
780. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol.* 2001; 87(11): 1284–1286, doi: [10.1016/s0002-9149\(01\)01521-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01521-1), indexed in Pubmed: [11377356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11377356/).
781. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6(6): 883–895, doi: [10.1586/14779072.6.6.883](https://doi.org/10.1586/14779072.6.6.883), indexed in Pubmed: [18570625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18570625/).
782. Mazari FAK, Khan JA, Samuel N, et al. Long-term outcomes of a randomized clinical trial of supervised exercise, percutaneous transluminal angioplasty or combined treatment for patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. *Br J Surg.* 2017; 104(1): 76–83, doi: [10.1002/bjs.10324](https://doi.org/10.1002/bjs.10324), indexed in Pubmed: [27763685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27763685/).
783. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, et al. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314(18): 1936–1944, doi: [10.1001/jama.2015.14851](https://doi.org/10.1001/jama.2015.14851), indexed in Pubmed: [26547465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547465/).
784. Jansen SCP, Hoorweg BBN, Hoeks SE, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of supervised exercise therapy on modifiable cardiovascular risk factors in intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2019; 69(4): 1293–1308.e2, doi: [10.1016/j.jvs.2018.10.069](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.10.069), indexed in Pubmed: [30777692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777692/).
785. 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, doi: [10.1136/bmj.b1665](https://doi.org/10.1136/bmj.b1665), indexed in Pubmed: [19454737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19454737/).
786. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013; 31(7): 1281–1357, doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc), indexed in Pubmed: [23817082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817082/).
787. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004; 25(1): 17–24, doi: [10.1016/j.ehj.2003.10.033](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.033), indexed in Pubmed: [14683738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14683738/).
788. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Conference Participants. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(14): 1823–1838, doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.1017](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1017), indexed in Pubmed: [31582143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31582143/).
789. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the fourier trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(23): 2961–2970, doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.513](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513), indexed in Pubmed: [31196453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196453/).
790. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J.* 2018; 11(6): 749–761, doi: [10.1093/ckj/sfy090](https://doi.org/10.1093/ckj/sfy090), indexed in Pubmed: [30524708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30524708/).
791. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway. *Am J Med.* 2018; 131(11): 1359–1366.e6, doi: [10.1016/j.amjmed.2018.06.012](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.06.012), indexed in Pubmed: [30153428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153428/).
792. Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2019; 119(10): 1695–1703, doi: [10.1055/s-0039-1693516](https://doi.org/10.1055/s-0039-1693516), indexed in Pubmed: [31266082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31266082/).
793. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, et al. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(7): 1261–1267, doi: [10.1016/j.mayocp.2018.10.022](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022), indexed in Pubmed: [30551910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551910/).
794. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, et al. ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO-AF study. *Am J Med.* 2019; 132(7): 856–861, doi: [10.1016/j.amjmed.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.003), indexed in Pubmed: [30659810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659810/).
795. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310(19): 2050–2060, doi: [10.1001/jama.2013.280521](https://doi.org/10.1001/jama.2013.280521), indexed in Pubmed: [24240932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24240932/).
796. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(21): 2222–2231, doi: [10.1016/j.jacc.2014.09.028](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.028), indexed in Pubmed: [25456757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456757/).
797. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(20): 2159–2169, doi: [10.1016/j.jacc.2015.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.002), indexed in Pubmed: [25792361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792361/).
798. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020; 382(1): 20–28, doi: [10.1056/NEJMoa1817591](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591), indexed in Pubmed: [31893513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893513/).
799. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibril-

- lation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(9): 985–996, doi: [10.1016/j.jacc.2015.06.488](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.488), indexed in Pubmed: [26113406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113406/).
800. Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electro-fisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017; 19(6): 891–911, doi: [10.1093/eu-ropace/eux091](https://doi.org/10.1093/eu-ropace/eux091), indexed in Pubmed: [28881872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881872/).
  801. Dzeshka M, Shantsila A, Shantsila E, et al. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension*. 2017; 70(5): 854–861, doi: [10.1161/hypertension.117.08934](https://doi.org/10.1161/hypertension.117.08934), indexed in Pubmed: [28893897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893897/).
  802. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7(4): 620–625, doi: [10.1161/CIRCEP.113.001244](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001244), indexed in Pubmed: [24907285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24907285/).
  803. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(3): 290–292, doi: [10.1016/j.jacc.2014.04.038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.038), indexed in Pubmed: [25034066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034066/).
  804. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(3): 281–289, doi: [10.1016/j.jacc.2014.03.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.048), indexed in Pubmed: [25034065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034065/).
  805. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, et al. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(4): 373–383, doi: [10.1016/S0025-6196\(11\)60548-X](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60548-X), indexed in Pubmed: [19339657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339657/).
  806. Mont L. Arrhythmias and sport practice. *Heart*. 2010; 96(5): 398–405, doi: [10.1136/hrt.2008.160903](https://doi.org/10.1136/hrt.2008.160903), indexed in Pubmed: [20197369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20197369/).
  807. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, et al. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 58(2): 117–125, doi: [10.1016/j.pcad.2015.07.001](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.07.001), indexed in Pubmed: [26184674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184674/).
  808. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ*. 1998; 316(7147): 1784–1785, doi: [10.1136/bmj.316.7147.1784](https://doi.org/10.1136/bmj.316.7147.1784), indexed in Pubmed: [9624065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9624065/).
  809. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J*. 2008; 29(1): 71–78, doi: [10.1093/eurheartj/ehm555](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm555), indexed in Pubmed: [18065754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18065754/).
  810. Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace*. 2008; 10(5): 618–623, doi: [10.1093/europace/eun071](https://doi.org/10.1093/europace/eun071), indexed in Pubmed: [18390875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18390875/).
  811. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The relationship between physical activity and risk of atrial fibrillation—a systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation*. 2013; 5(5): 789, doi: [10.4022/jafb.789](https://doi.org/10.4022/jafb.789), indexed in Pubmed: [28496815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496815/).
  812. Khan H, Kella D, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *Heart Rhythm*. 2015; 12(7): 1424–1430, doi: [10.1016/j.hrthm.2015.03.024](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.024), indexed in Pubmed: [25778429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25778429/).
  813. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(6): 532–540, doi: [10.1001/jamacardio.2018.0095](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0095), indexed in Pubmed: [29541763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29541763/).
  814. Holmqvist F, Guan Ni, Zhu Z, et al. ORBIT-AF Investigators. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation — results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2015; 169(5): 647–654.e2, doi: [10.1016/j.ahj.2014.12.024](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.12.024), indexed in Pubmed: [25965712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25965712/).
  815. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, et al. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2015; 116(11): 1767–1773, doi: [10.1016/j.amjcard.2015.08.046](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.08.046), indexed in Pubmed: [26482182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26482182/).
  816. Shukla A, Aizer A, Holmes D, et al. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015; 1(1–2): 41–51, doi: [10.1016/j.jacep.2015.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.02.014), indexed in Pubmed: [29759338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759338/).
  817. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the action to control cardiovascular risk in diabetes study). *Am J Cardiol*. 2014; 114(8): 1217–1222, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.07.045](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.045), indexed in Pubmed: [25159234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25159234/).
  818. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, et al. Association between pre-ablation glycemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5(8): 897–903, doi: [10.1016/j.jacep.2019.05.018](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.05.018), indexed in Pubmed: [31439289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439289/).
  819. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8): 891–975, doi: [10.1002/ehf.592](https://doi.org/10.1002/ehf.592), indexed in Pubmed: [27207191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207191/).
  820. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(19): 2149–2161, doi: [10.1016/j.jacc.2018.03.022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.022), indexed in Pubmed: [29747836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29747836/).
  821. Tran J, Norton R, Conrad N, et al. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2018; 15(3): e1002513, doi: [10.1371/journal.pmed.1002513](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002513), indexed in Pubmed: [29509757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509757/).
  822. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, et al. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2017; 248: 382–388, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.06.106](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.106), indexed in Pubmed: [28712563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712563/).
  823. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in older patients with cardiovascular disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2016; 10: 3, doi: [10.1007/s12170-016-0491-8](https://doi.org/10.1007/s12170-016-0491-8), indexed in Pubmed: [27274775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27274775/).
  824. Jani BD, Nicholl BI, McQueenie R, et al. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. *Europace*. 2018; 20: f329–f336, doi: [10.1093/europace/eux322](https://doi.org/10.1093/europace/eux322), indexed in Pubmed: [29112751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112751/).
  825. Tisminetzky M, Delude C, Hebert T, et al. Magnitude and impact of multimorbidity on clinical outcomes in older adults with cardiovascular disease: a literature review. *Clin Geriatr Med*. 2016; 32(2): 227–246, doi: [10.1016/j.cger.2016.01.014](https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.01.014), indexed in Pubmed: [27113143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113143/).
  826. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *Clin Geriatr Med*. 2016; 32(2): 215–226, doi: [10.1016/j.cger.2016.01.013](https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.01.013), indexed in Pubmed: [27113142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113142/).
  827. Hall M, Dondo TB, Yan AT, et al. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: latent class analysis of a nationwide population-based cohort. *PLoS Med*. 2018; 15(3): e1002501, doi: [10.1371/journal.pmed.1002501](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002501), indexed in Pubmed: [29509764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509764/).
  828. Kim DH, Rich MW. Patient-centred care of older adults with cardiovascular disease and multiple chronic conditions. *Can J Cardiol*. 2016; 32(9): 1097–1107, doi: [10.1016/j.cjca.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.04.003), indexed in Pubmed: [27378591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27378591/).
  829. Rahimi K, Lam CSP, Steinhilb S. Cardiovascular disease and multimorbidity: a call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. *PLoS Med*. 2018; 15(3): e1002545, doi: [10.1371/journal.pmed.1002545](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002545), indexed in Pubmed: [29584731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584731/).
  830. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013–2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236> (June 22, 2021).
  831. Song Z, Ji Y, Safran DG, et al. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med*. 2019; 381(3): 252–263, doi: [10.1056/NEJMs1813621](https://doi.org/10.1056/NEJMs1813621), indexed in Pubmed: [31314969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31314969/).
  832. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020 [Epub ahead of print]: qcaa069, doi: [10.1093/eh-jcqcc/qcaa069](https://doi.org/10.1093/eh-jcqcc/qcaa069), indexed in Pubmed: [32845314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845314/).

833. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTEMI-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021; 10(2): 224–233, doi: [10.1093/ehjacc/zuaa037](https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaa037), indexed in Pubmed: [33550362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33550362/).
834. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace*. 2021; 23(4): 494–495, doi: [10.1093/europace/euaa253](https://doi.org/10.1093/europace/euaa253), indexed in Pubmed: [32860039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860039/).
835. Batra G, Aktaa S, Wallentin L, et al. EuroHeart: European unified registries on heart care evaluation and randomized trials. *Eur Heart J*. 2019; 40(33): 2745–2749, doi: [10.1093/eurheartj/ehz599](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz599), indexed in Pubmed: [31505603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31505603/).
836. Casey DE, Thomas RJ, Bhalla V, et al. 2019 AHA/ACC clinical performance and quality measures for adults with high blood pressure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on performance measures. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(21): 2661–2706, doi: [10.1016/j.jacc.2019.10.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.001), indexed in Pubmed: [31732293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732293/).
837. Drozda JP, Ferguson TB, Jneid H, et al. 2015 ACC/AHA focused update of secondary prevention lipid performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on performance measures. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(5): 558–587, doi: [10.1016/j.jacc.2015.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.003), indexed in Pubmed: [26698405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26698405/).