# Ghidul ESC 2021 de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică

## Dezvoltat de Grupul de Lucru pentru prevenția bolilor cardiovasculare în practica clinică cu reprezentanți ai Societății Europene de Cardiologie și alte 12 societăți medicale

## Cu contribuția specială a Asociației Europene de Cardiologie Preventivă (EAPC)

**Autori/ Membrii Grupului de Lucru: Frank L.J. Visseren* (Președinte) (Olanda), François Mach* (Președinte) (Elveția), Yvo M. Smulders† (Coordonator al Grupului de Lucru) (Olanda), David Carballo† (Coordonator al Grupului de Lucru) (Elveția), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Maria Back (Suedia), Athanase Benetos[8] (Franța), Alessandro Biffi[7,10] (Italia), José-Manuel Boavida[9] (Portugalia), Davide Capodanno (Italia), Bernard Cosyns (Belgia), Carolyn Crawford (Irlanda de Nord), Constantinos H. Davos (Grecia), Ileana Desormais (Franța), Emanuele Di Angelantonio (Regatul Unit), Oscar H. Franco (Elveția), Sigrun Halvorsen (Norvegia), F. D. Richard Hobbs[13] (Regatul Unit), Monika Hollander (Olanda), Ewa A. Jankowska (Polonia), Matthias Michal[11] (Germania), Simona Sacco[6] (Italia), Naveed Sattar (Regatul Unit), Lale Tokgozoglu[2] (Turcia), Serena Tonstad (Norvegia), Konstantinos P. Tsioufis[5] (Grecia), Ineke van Dis[3] (Olanda), Isabelle C. van Gelder (Olanda), Christoph Wanner[4] (Germania), Bryan Williams (Regatul Unit), Grupul ESC pentru Documente Științifice**

**Revizuitorii documentului: Guy De Backer (Coordonatorul revizuirii CPG) (Belgia), Vera Regitz-Zagrosek (Coordonatorul revizuirii CPG) (Germania), Anne Hege Aamodt[6] (Norvegia), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Franța), Christian Albus[11] (Germania), Riccardo Asteggiano (Italia), Magnus Back (Suedia), Michael A. Borger (Germania), Carlos Brotons[13] (Spania), Jelena Celutkiene (Lituania), Renata Cifkova (Cehia), Maja Cikes (Croația), Francesco Cosentino (Italia), Nikolaos Dagres (Germania), Tine De Backer (Belgia), Dirk De Bacquer (Belgia), Victoria Delgado (Olanda), Hester Den Ruijter (Olanda), Paul Dendale (Belgia), Heinz Drexel (Austria), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Franța), Brian A. Ference (Marea Britanie), Jean Ferrieres (Franța), Marc Ferrini (Franța), Miles Fisher1 (Marea Britanie), Danilo Fliser[4] (Germania), Zlatko Fras (Slovenia), Dan Gaita[3] (România), Simona Giampaoli (Italia), Stephan Gielen (Germania), Ian Graham (Irlanda), Catriona Jennings (Irlanda), Torben Jorgensen (Danemarca), Alexandra Kautzky-Willer[12] (Austria), Maryam Kavousi (Olanda), Wolfgang Koenig (Germania), Aleksandra Konradi (Rusia), Dipak Kotecha (Marea Britanie), Ulf Landmesser (Germania), Madalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Cehia), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Konstantinos Makrilakis[9] (Grecia), Giuseppe Mancia[5] (Italia), Pedro Marques-Vidal (Elveția), John William McEvoy (Irlanda), Paul McGreavy (Marea Britanie), Bela Merkely (Ungaria), Lis Neubeck (Marea Britanie), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Joep Perk (Suedia), Steffen E. Petersen (Marea Britanie), Anna Sonia Petronio (Italia), Massimo Piepoli (Italia), Nana Goar Pogosova (Rusia), Eva Irene Bossano Prescott (Danemarca), Kausik K. Ray[2] (Marea Britanie), Zeljko Reiner (Croația), Dimitrios J. Richter (Grecia), Lars Ryden (Suedia), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Marta Sitges (Spania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Isabella Sudano (Elveția), Monica Tiberi[7,10] (Italia), Rhian M. Touyz (Marea Britanie), Andrea Ungar[8] (Italia), W.M. Monique Verschuren (Olanda), Olov Wiklund (Suedia), David Wood (Marea Britanie/Irlanda), Jose Luis Zamorano (Spania).**

**Toți experții implicați în dezvoltarea acestor Ghiduri au depus declarații de interese. Acestea au fost reunite într-un raport și publicate într-un document suplimentar simultan cu aceste Ghiduri. Raportul este de asemenea disponibil pe website-ul ESC www.escardio.org/guidelines**

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

**Autorii pentru corespondență:** Cei doi președinți au contribuit în mod egal la elaborarea documentului. Frank Visseren, Departamentul de Medicină Vasculară, Centrul Medical Universitar Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Olanda. Tel: +31 (0)88 7557324, E-mail: F.L.J.Visseren@umcutrecht.nl. François Mach, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Universitar din Geneva, Perret-Gentil 4, 1211 Geneva, Elveția. Tel: +41 (0)22 372 71 92, E-mail: francois.mach@hcuge.ch. † Cei doi coordonatori ai Grupului de lucru au contribuit în mod egal la elaborarea documentului.

**Autorii/Membrii afiliați ai Grupului de Lucru:** listați în informații despre autori

**Comitetul ESC pentru ghidurile de practică clinică (CPG):** listat în Anexe.

**Entitățile ESC care au participat la dezvoltarea acestui document. Asociații:** 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). **Consilii:** Council on Valvular Heart Disease. **Grupuri de Lucru:** Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy.

**Forumul pacientului**

Conținutul acestor Ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) au fost publicate numai pentru utilizarea personală și educațională. Nu este autorizată utilizarea în scop comercial. Nicio parte a ghidurilor nu va fi tradusă sau reprodusă sub nicio formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permisiunea poate fi obținută după o solicitare scrisă către Editura Universității Oxford, editorul European Heart Journal și părților autorizate să gestioneze permisiunea în numele ESC (journals.permissions@oup.com).

**Avertisment.** Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și au fost create după o atentă interpretare a cunoștințelor științifice și medicale, în baza dovezilor disponibile la momentul publicării. ESC nu este responsabilă în cazul apariției unor contradicții, discrepațe, și/sau ambiguități între ghidurile ESC și oricare alte recomandări oficiale sau ghiduri elaborate de autoritățile relevante în sănătate publică, în particular în relație cu buna practică sau strategiile terapeutice. Personalul medical este încurajat să ia pe deplin în considerare Ghidul ESC în cursul judecății clinice, dar și în stabilirea și aplicarea strategiilor medicale profilactice, diagnostice și terapeutice; cu toate acestea, Ghidul ESC nu prevalează sub nicio formă asupra responsabilității individuale în luarea cu acuratețe a deciziilor, în concordanță și în consens cu pacientul și, când este cazul și/sau necesar, cu aparținătorul pacientului. În niciun caz Ghidul ESC nu scutește personalul medical de la luarea în deplină și atentă considerare a recomandărilor sau ghidurilor relevante oficiale actualizate elaborate de către autoritățile competente în sănătate publică cu scopul de a trata cazul fiecărui pacient în lumina datelor științifice acceptate, urmându-și obligațiile etice și profesionale. Este de asemenea responsabilitatea personalului din sănătate de a verifica regulile și regulamentele aplicabile referitor la medicamente și dispozitive medicale la momentul prescripției.

**Traducere efectuată de către** Mădălina Georgiana Brutaru, Paul Călin Crăciun, Ioana Miruna Cristescu, Andreea Ene, Adriana Tutu, sub coordonarea Grupului de Lucru de Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară – președinte: Iulia Kulcsar, secretar: Mihaela Suceveanu, din cadrul Societății Române de Cardiologie.

**Cuvinte cheie** • prevenție • personalizat • populație • estimarea riscului • riscul pe durata vieții • beneficiul pe durata vieții • managementul riscului • luarea deciziilor în comun • abordare etapizată • nutriție • fumat • stil de viață sănător • factori psihosociali• tensiune arterială • lipide • diabet • fumat • poluarea aerului • schimbări climatice

# CUPRINS

Abrevieri și acronime ..... 4
1. Prefață ..... 6
2. Introducere ..... 7
   2.1 Definiție și raționament ..... 7
   2.2 Dezvoltarea ..... 9
   2.3 Raportul cost-eficiență ..... 9
   2.4 Ce este nou? ..... 9
3. Factori de risc și afecțiuni ..... 14
   3.1 Populația țintă pentru evaluarea riscului cardiovascular ..... 14
   3.2 Factori de risc și clasificarea riscului ..... 15
      3.2.1 Factori de risc ..... 15
      3.2.2 Impactul sexului și genului asupra sănătății ..... 16
      3.2.3 Clasificarea riscului de boală cardiovasculară . 16
      3.2.4 Comunicarea riscului cardiovascular ..... 31
   3.3 Potențiali modificatori ai riscului ..... 32
      3.3.1 Factorii psihosociali ..... 33
      3.3.2 Etnia ..... 34
      3.3.3 Imagistica ..... 34
      3.3.4 Fragilitatea ..... 35
      3.3.5 Istoricul familial ..... 35
      3.3.6 Genetica ..... 35
      3.3.7 Determinanți socio-economici ..... 36
      3.3.8 Factori de mediu ..... 36
      3.3.9 Biomarkeri în sânge sau urină ..... 36
      3.3.10 Greutatea corporală ..... 37
   3.4 Afecțiuni clinice ..... 38
      3.4.1 Boala cronică de rinichi ..... 38
      3.4.2 Fibrilația atrială ..... 38
      3.4.3 Insuficiența cardiacă ..... 40
      3.4.4 Cancerul ..... 40
      3.4.5 Bronhopneumopatia obstructivă cronică ..... 41
      3.4.6 Bolile inflamatorii ..... 42
      3.4.7 Infecțiile (virusul imunodeficienței umane, gripa, parodontita) ..... 42
      3.4.8 Migrena ..... 43
      3.4.9 Tulburările somnului și sindromul de apnee obstructivă în somn ..... 43
      3.4.10 Afecțiunile psihice ..... 43
      3.4.11 Boala ficatului gras non-alcoolic ..... 44
      3.4.12 Afecțiuni specifice sexelor ..... 44
4. Factorii de risc și intevențiile la nivel individual ..... 45
   4.1 Recomandări de tratament: clase, grade și libertatea de decizie ..... 45
   4.2 Optimizarea managementului riscului cardiovascular ..... 45
      4.2.1 Ținte ale comunicării medic-pacient ..... 45
      4.2.2 Cum poate fi crescută motivația? ..... 45
      4.2.3 Optimizarea aderenței la terapia medicamentoasă ..... 47
      4.2.4 Ținte ale tratamentului ..... 47
   4.3 Optimizarea stilului de viață ..... 47
      4.3.2 Nutriția și consumul de alcool ..... 48
      4.3.3 Greutatea corporală ..... 52
   4.4 Sănătatea mentală și intervențiile psihosociale .... 53
   4.5 Intervenții privind fumatul ..... 54
      4.5.1 Întreruperea fumatului ..... 54
      4.5.2 Intervențiile medicamentoase bazate pe dovezi ..... 54
   4.6 Lipidele ..... 56

4.6.1 Dozarea lipidelor și lipoproteinelor ..... 56
4.6.2 Definirea țintelor lipidelor ..... 57
4.6.3 Strategii de control a dislipidemiilor ..... 59
4.6.4 Categorii importante ..... 62
4.7 Tensiunea arterială ..... 64
4.7.1 Definiția și clasificarea hipertensiunii arteriale ..... 64
4.7.2 Măsurarea tensiunii arteriale ..... 64
4.7.3 Screeningul și diagnosticul hipertensiunii arteriale ..... 66
4.7.4 Evaluarea clinică și stratificarea riscului la pacienții hipertensivi ..... 68
4.7.5 Tratamentul hipertensiunii ..... 68
4.7.6 Hipertensiunea arterială rezistentă ..... 72
4.7.7 Managementul hipertensiunii la femei ..... 72
4.7.8 Durata tratamentului și monitorizarea ..... 72
4.8 Diabetul zaharat ..... 72
4.8.1 Concepte cheie despre faptori de risc și noi paradigme ..... 73
4.8.2 Diabetul zaharat tip 1 ..... 75
4.9 Tratamentul antitrombotic ..... 75
4.9.1 Terapia antitrombotică la persoanele fără boală aterosclerotică ..... 76
4.9.2 Terapia antitrombotică la persoanele cu boală aterosclerotică stabilită ..... 76
4.9.3 Inhibitorii pompei de protoni ..... 76
4.10 Terapia anti-inflamatoare ..... 76
4.11 Reabilitare cardică și programe de prevenție ..... 77
5. Intervenții legislative la nivel de populație ..... 78
5.1 Abordări la nivel de populație privind prevenția bolilor cardiovasculare ..... 78
5.2 Intervenții privind factori de risc specifici la nivel de populație ..... 79
5.2.1 Activitatea fizică ..... 79
5.2.2 Dieta ..... 79
5.2.3 Fumatul și consumul de produse din tutun ..... 79
5.2.4 Consumul de alcool ..... 79
5.3 Mediul înconjurător, poluarea atmosferică și schimbările climatice ..... 79
5.3.1 Schimbările climatice ..... 80
5.4 Implicațiile asupra legilor sănătății publice și promovării la nivel guvernamental și non-guvernamental ..... 80
6. Managementul riscurilor bolilor cardiovasculare specifice ..... 80
6.1 Boala arterială coronariană ..... 80
6.2 Insuficiența cardiacă ..... 81
6.3 Bolile cerebrovasculare ..... 83
6.4 Boala arterială a membrelor inferioare ..... 84
6.5 Boala cronică de rinichi ..... 85
6.6 Fibrilația atrială ..... 86
6.7 Multimorbiditatea ..... 87
7. Mesaje cheie ..... 87
8. Lacune în dovezi ..... 92
Referințe ..... 101

**Recomandări**

Recomandări privind evaluarea riscului CV ..... 14
Recomandări privind estimarea riscului CV ..... xx
Recomandări privind comunicarea riscului CV ..... 32
Recomandări privind modificatorii riscului CV ..... 32
Recomandări privind riscul cardiovascular asociat poluării aerului ..... 36
Recomandări privind evaluarea bolilor cardiovasculare în afecțiuni clinice specifice ..... 37
Recomandări privind activitatea fizică ..... 47
Recomandări cu privire la nutriție și consumul de lcool ..... 49
Recomandări privind greutatea corporală ..... 52
Recomandări privind sănătatea psihică și intervențiile psihosociale la nivel individual ..... 53
Recomandări pentru strategii de intervenție împotriva fumatului ..... 54
Recomandări privind țintele LDL-C ..... 57
Recomandări privind reducerea farmacologică a LDL-C la persoanele <70 ani (pentru persoane ≥70 ani, vezi recomandările corespunzătoare) ..... 60
Recomandări privind tratamentul medicamentos al pacienților cu hipertrigliceridemie ..... 62
Recomandări privind tratamentul dislipidemiilor la vârstnici (≥70 ani) ..... 62
Recomandări privind tratamentul dislipidemiilor la pacienți cu diabet zaharat ..... 63
Recomandările privind managementul dislipidemiilor la pacienți cu boală cronică de rinichi moderat-severă (stadiile 3-5 conform Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ..... 63
Rezumatul recomandărilor pentru managementul clinic al hipertensiunii arteriale ..... 65
Recomandări privind tratamentul pacienților cu diabet zaharat ..... 72
Recomandări privind tratamentul antitrombotic ..... 75
Recomandări privind terapia anti-inflamatoare ..... 77
Recomandări privind reabilitarea cardiacă ..... 77
Recomandări privind intervențiile legislative la nivel de populație ..... 78
Recomandări pentru pacienții cu boală arterială coronariană ..... 81
Recomandări privind tratamentul farmacologic și non-farmacologic al pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasele II-IV conform New York Heart Association) cu fracție de ejecție scăzută (fracție de ejecție a ventriculului stâng <40%), cu beneficii clinice dovedite, inclusiv asupra morbidității și mortalității cardiovasculare ..... 82
Recomandări pentru pacienții cu boală cerebrovasculară ..... 84
Recomandări pentru pacienții cu boală arterială periferică: cea mai bună terapie medicală ..... 85

Recomandări pentru pacienții cu boală cronică de rinichi: cea mai bună terapie medicală ..... 86
Recomandări privind intervențiile asupra stilului de viață și managemantul factorilor de risc și a afecțiunilor concomitente la pacienții cu fibrilație atrială ..... 86

### Tabele

Tabel 1 Clase de recomandări ..... 7
Tabel 2 Niveluri de evidență ..... 7
Tabelul 3. Ce este nou ..... 9
Tabelul 4. Categorii de pacienți și riscul cardiovascular asociat ..... 17
Tabelul 5. Categorii de risc CV conform SCORE2 și SCORE2-OP la persoane aparent sănătoase în funcție de vârstă ..... 24
Tabelul 6. Ținte ale tratamentului pentru diferite categorii de pacienți ..... 46
Tabelul 7. Clasificarea intensității activității fizice și exemple de niveluri de intensitate absolută și relativă ..... 48
Tabelul 8. Caracteristicile unei diete sănătoase ..... 49
Tabelul 9. „Sfaturi foarte scurte" cu privire la întreruperea fumatului ..... 56
Tabelul 10. Valorile non-HDL-C și apolipoproteinei B corespunzătoare țintelor uzuale ale LDL-C ..... 57
Tabelul 11. Criteriile de diagnostic Dutch Lipid Clinic Network pentru hipercolesterolemia familială ..... 64
Tabelul 12. Clasificarea tensiunii arteriale măsurate convențional în cabinet ..... 66
Tabelul 13. Definiții ale HTA conform valorilor din cabinet, ambulator și de la domiciliu ..... 66
Tabelul 14. Aspecte privind măsurarea tensiunii arteriale ..... 66
Tabelul 15. Indicații clinice pentru monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu sau în ambulator ..... 67
Tabelul 16. Investigații de rutină pentru evaluarea pacienților hipertensivi ..... 68
Tabelul 17. Caracteristici ale pacienților care ar trebui să ridice suspiciunea de hipertensiune secundară ..... 68
Tabelul 18. Recomandări privind valorile țintă ale tensiunii arteriale sistolice măsurate în cabinet ..... 70

### Figuri

Figura 1. Ilustrație centrală ..... 8
Figura 2. Exemple ale abordării etapizate privind stratificarea riscului și opțiunile terapeutice ..... 19
Figura 3. Graficele SCORE2 și SCORE2-OP ..... 20
Figura 4. Riscul CV corespunzător regiunilor geografice conform ratelor de mortalitate cardiovasculară ale OMS ..... 23
Figura 5. Reprezentare schematică a creșterii pragurilor de risc CV la 10 ani în diferitele categorii de vârstă ..... 25
Figura 6. Graficul privind evaluarea riscului cardiovascular și tratarea factorilor de risc la persoane aparent sănătoase ..... 26
Figura 7. Graficul privind riscul cardiovascular și tratamentul factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu boală aterosclerotică stabilită ..... 27
Figura 8. Graficul riscului cardiovascular și tratamentul factorilor de risc la pacienții cu DZ de tip 2 ..... 29
Figura 9. Rolul factorilor de risc și al comorbidităților în fibrilația atrială ..... 39
Figura 10. Modificarea procentuală estimată a riscului de boală coronariană asociată substituției izocalorice a grăsimilor saturate cu alte tipuri de grăsimi sau carbohidrați ..... 50
Figura 11. Beneficiul pe termen lung al întreruperii fumatului asupra bolii cardiovasculare aterosclerotice la persoane aparent sănătoase, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, tensiune arterială și colesterol non-HDL ..... 55
Figura 12. Medie a anilor fără boală cardiovasculară câștigați prin reducerea LDL-colesterolului cu 1 mmol/L (40 mg/dl) la persoane aparent sănătoase ..... 58
Figura 13. Reducerea estimată a LDL-C pentru terapii combinate ..... 59
Figura 14. Screening-ul și diagnosticul hipertensiunii arteriale ..... 67
Figura 15. Beneficiul pe termen lung al scăderii tensiunii arteriale sistolice cu 10 mmHg la persoane aparent sănătoase ..... 69
Figura 16. Algoritmul terapeutic de bază al hipertensiunii arteriale. Algoritmul se poate aplica și majorității pacienților cu AOTMH, boală cerebrovasculară, diabet, sau BAP ..... 71

## Abrevieri și acronime

| | |
|---|---|
| % FC maximă | procent din frecvența cardiacă maximă |
| ACCORD | Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes |
| ACCT | Angiografie coronarină prin tomografie computerizată |
| ADA | Asociația Americană a Diabetului |
| ADVANCE | Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation |
| AIT | Accident ischemic tranzitor |
| AOT | Afectare de organ țintă |
| AOTMH | Afectare de organ țintă mediată de hipertensiune |
| ARNI | Inhibitor al receptorului de angiotensină și neprilizinei |
| ASCEND | A Study of Cardiovascular Events in Diabetes |
| BAP | Boală arterială periferică |
| BCC | Blocanți ai canalelor de calciu |
| BCR | Boală cronică de rinichi |
| BCV | Boală cardiovasculară |
| b.i.d | de două ori pe zi |

| | |
|---|---|
| BPM | bătăi pe minut |
| BPOC | Bronhopneumopatie cronică obstructivă |
| BRA | Blocanți ai receptorilor angiotensinei |
| CAC | Scor de calciu coronarian |
| CANTOS | Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study |
| CHD | Boală coronariană |
| CI | interval de confidență |
| COLCOT | Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial |
| COMPASS | Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies |
| CTA | Angiografie prin computer tomografie |
| CV | cardiovascular |
| DAPA-CKD | Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease |
| DAPT | dublă terapie antiagregantă plachetară |
| DASH | Dietary Approaches to Stop Hypertension |
| DCCT | Diabetes Control and Complications Trial |
| DE | Disfuncție erectilă |
| DIAL | Diabetes lifetime-perspective prediction |
| DZ | diabet zaharat |
| EAPC | Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă |
| EAS | Asociația Europeană de Ateroscleroză |
| EASD | Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului |
| EBCR | Recuperare cardică bazată pe exercițiu |
| ECA | Enzima de conversie a angiotensinei |
| ECG | Electrocardiogramă |
| EPIC | European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition |
| eRFG | rata de filtrare glomerulară estimată |
| EORP | EURObservational Research Programme |
| ESC | Societatea Europeană de Cardiologie |
| ESH | Societatea Europeană de Hipertensiune |
| ESVS | Societatea Europeană de Chirurgie Vasculară |
| EUROASPIRE | European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events |
| EuroHeart | European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials |
| EXPERT | EXercise Prescription in Everyday practice & Rehabilitation Training |
| FA | Fibrilație atrială |
| FEV1 | Volumul expirat forțat în prima secundă |
| FEVS | Fracția de ejecție a ventriculului stâng |
| FITT | Frecvența, intensitatea, durata și tipul exercițiului |
| GLP-1RA | Agonist al receptorului Glucagon-like peptide-1 |
| HbA1c | Hemoglobină glicată |
| HBPM | Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu |
| HDL-C | Colesterol HDL, colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare |
| HF | hipercolesterolemie familială |
| HIV | virusul imunodeficienței umane |
| HR | Hazard ratio |
| IC | Insuficiență cardiacă |
| IECA | Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei |
| IGB | index gleznă- braț |
| IMA | infarct miocardic acut |
| IMC | index de masă corporală |
| IL | Interleukină |
| IMPROVE-IT | Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial |
| IMT | grosime intimă-medie |
| INVEST | INternational VErapamil-SR/Trandolapril Study |
| LDL | lipoproteine cu densitate joasă |
| LDL-C | Colesterol LDL, colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică |
| LDLR | receptorul lipoproteinelor cu densitate joasă |
| LIFE-CVD | LIFEtime-perspective CardioVascular Disease |
| LoDoCo | Low-dose colchicine |
| MACE | evenimente cardiovasculare adverse majore |
| MATA | Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale |
| MET | echivalenți metabolici |
| MRA | Antagonist al receptorilor mineralocorticoizi |
| MUFA | Acizi grași mononesaturați |
| NRT | terapia de substituție a nicotinei |
| NYHA | New York Heart Association |
| o.d. | o dată pe zi |
| OARS | Open-ended questions, Affirmation, Reflecting listening, and Summarizing |
| OMS | Organizația Mondială a Sănătății |
| OR | Odds ratio |
| PA | Activitate fizică |
| PCI | Intervenție coronariană percutană |
| PCSK9 | proprotein convertaza subtilizin/kexin tip 9 |
| PUFA | acizi grași polinesaturați |
| QI | indicator al calității |
| RAC | Raportul albumină-creatinină |
| RC | Reabilitare cardiacă |
| RCT | trial randomizat controlat |
| REDUCE-IT | Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent EthylIntervention Trial |
| REWIND | Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes |
| RFG | rata de filtrare glomerulară |
| RPE | Rata oboselii percepute |
| RR | Risc relativ |
| SASO | sindrom de apnee obstructivă în somn |
| SAVOR-TIMI 53 | Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Thrombolysis in Myocardial Infarction |
| SCA | Sindroame coronariene acute |
| SCC | Sindroame coronariene cronice |
| SCORE | Systemic Coronary Risk Estimation |
| SCORE2 | Systemic Coronary Risk Estimation 2 |
| SCORE2-OP | Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons |
| SCOT-HEART | Scottish Computed Tomography of the Heart |
| SGLT2 | cotransportorul de sodiu-glucoză 2 |
| SHARP | Study of Heart and Renal Protection |
| SMART | Secondary Manifestations of Arterial Disease |
| SMART | Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely |
| SMART-REACH | Secondary Manifestations of Arterial Disease-Reduction of Atherothrombosis for Continued Health |
| SNRI | inhibitor al recaptării de serotonină și noradrenalină |
| SPRINT | Systolic Blood Pressure Intervention Trial |
| SRA | Sistemul renină- angiotensină |
| SRAA | Sistemul renină- angiotensină-aldosteron |
| SSRI | inhibitor selectiv al recaptării serotoninei |
| STAREE | STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly |

| | |
|---|---|
| STRENGTH | Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia |
| SUPRIM | Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project |
| SWITCHD | Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease |
| TA | Tensiune arterială |
| TAD | Tensiune arterială diastolică |
| TAS | Tensiunea arterială sistolică |
| TNF | Factor de necroză tumorală |
| TOD | Afectare de organ țintă |
| UE | Uniunea Europeană |
| UK | Regatul Unit al *Marii Britanii* și Irlandei de Nord |
| UKPDS | UK Prospective Diabetes Study |
| VADT | Veterans Affairs Diabetes Trial VITAL Vitamin D and Omega-3 Trial |
| $VO_2$ | consumul de oxigen |
| VS | Ventricul stâng |

## 1. Prefață

Ghidurile sumarizează și evaluează dovezile disponibile cu scopul de a ajuta profesioniștii din sănătate în propunerea celei mai bune strategii de management pentru fiecare pacient cu o anumită afecțiune. Ghidurile și recomandările lor ar trebui să faciliteze luarea deciziilor de către medici în practica lor zilnică. Totuși, decizia finală cu privire la fiecare pacient trebuie luată de personalul medical responsabil și în colaborare cu pacientul, respectiv îngrijtorii acestuia.

Un număr mare de ghiduri au fost elaborate în ultimii ani de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), cât și de alte societăți și organizații. Datorită impactului acestora în practica clinică au fost stabilite criterii de calitate privind elaborarea acestor ghiduri pentru a face transparent pentru utilizator întregul proces decizional. Recomandările privind formularea și elaborarea ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (https://www.escardio.org/Guidelines). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC pe un subiect dat și sunt actualizate constant.

Pe lângă publicarea Ghidurilor de Practică Clinică, ESC desfășoară Programul de Cercetare EURObservational cu registre internaționale ale afecțiunilor și ale intervențiilor cardiovasculare ce sunt esențial de evaluat, ale proceselor de diagnostic/terapie, ale folosirii resurselor și respectării Ghidurilor. Scopul acestor registre este de a înțelege mai bine practica medicală din Europa și din lume pe baza unor date de înaltă calitate colectate din practica clinică zilnică.

Mai mult decât atât, ESC a dezvoltat și integrat în acest document un set de indicatori de calitate (QIs), ce sunt unelte de evaluare a nivelului de implementare a Ghidurilor care pot fi folosite de ESC, spitale și personal din domeniul sănătății pentru a urmări practica clinică, dar pot fi utilizați și în cadrul unor programe educaționale, împreună cu mesajele cheie ale ghidului, cu scopul îmbunătățirii calității actului medical și rezultatelor clinice.

Membrii acestui Grup de Lucru au fost selectați de ESC, cuprinzând reprezentanți ai grupurilor de subspecialitate relevante ale ESC, cu scopul de a reprezenta specialiștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu aceste patologii. Experții din domeniu selectați au întreprins o revizuire detaliată a dovezilor publicate cu privire la managementul unei anumite afecțiuni, în conformitate cu politica Comitetului ESC pentru Ghiduri de Practică Clinică (CPG). A fost efectuată o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice, luând în considerare și raportul risc-beneficiu. Nivelul de evidență și clasa de indicație ale fiecărei opțiuni terapeutice au fost evaluate și gradate conform unor scale predefinite, așa cum este subliniat în tabelele de mai jos.

Experții comitetelor de scriere și revizuire au oferit declarații de interese pentru toate situațiile care ar putea fi percepute ca potențiale surse de conflict de interese. Aceste declarații au fost evaluate în conformitate cu regulile ESC privind declarațiile de interese, pot fi găsite pe site-ul ESC (http://www.escardio.org/guidelines) și au fost restrânse într-un formular și publicate într-un document suplimentar simultan cu ghidul.

Acest proces asigură transparență și previne potențialele atitudini părtinitoare în procesul de elaborare și evaluare a ghidului. Orice modificare a declarațiilor de interese ce a apărut în timpul perioadei de scriere a fost comunicată ESC și actualizată. Grupul de Lucru a primit întregul suport financiar de la ESC, fără implicarea industriei farmaceutice.

CGP al ESC supraveghează și coordonează pregătirea noilor ghiduri. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de aprobare al acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unor evaluări ample ale CPG și ale experților externi. După revizuirile corespunzătoare, ghidurile sunt aprobate de către toți experții implicați în Grupul de Lucru. Documentul final este aprobat de CPG pentru publicare în European Heart Journal. Ghidurile au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la acel moment.

Sarcina de a elabora Ghiduri ESC include, de asemenea, crearea de instrumente educaționale și programe de implementare a recomandărilor, incluzând

**Tabelul 1. Clase de recomandări**

| Clasele de recomandare | Definiție | Termenii sugerați pentru a fi utilizați |
|---|---|---|
| Clasa I | Dovezi și/sau acord general potrivit cărora un tratament sau o procedură este benefic(ă), util(ă), eficient(ă). | Este recomandat sau este indicat |
| Clasa II | Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea unui tratament sau procedură | |
| Clasa IIa | Analizarea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficacității | Ar trebui luat în considerare |
| Clasa IIb | Utilitatea/eficacitatea este mai puțin stabilită de dovezi/opinii | Ar putea fi luat în considerare |
| Clasa III | Dovezi sau acord general potrivit căruia un anume tratament sau o procedură nu este utilă/eficace, și în anumite situații, poate fi dăunătoare. | Nu este recomandat |

**Tabelul 2. Niveluri de evidență**

| | |
|---|---|
| Nivel de evidență A | Date provenite din multiple studii clinice randomizate sau meta-analize. |
| Nivel de evidență B | Date provenite de la un singur studiu clinic randomizat sau mai multe studii mari non-randomizate. |
| Nivel de evidență C | Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre. |

ediții de buzunar, slide-uri cu rezumate, broșuri sumarizate pentru non-specialiști și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone-uri etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și astfel, pentru informații mai detaliate, utilizatorul ar trebui întotdeauna să acceseze versiunea completă, disponibilă gratuit pe site-ul ESC și găzduită pe site-ul web al EHJ. Societățile Naționale de Cardiologie sunt încurajate să aprobe, adopte, traducă și să implementeze Ghidurile ESC. Implementarea programelor este necesară deoarece s-a dovedit că evoluția bolii poate fi influențată favorabil prin aplicarea completă a recomandărilor clinice.

Profesioniștii din sănătate sunt încurajați să țină cont de indicațiile Ghidurilor ESC în exercițiul raționamentului clinic și în stabilirea și implementarea unor strategii medicale de prevenție, diagnostic sau tratament. Cu toate acestea, Ghidurile ESC nu anulează sub nicio formă responsabilitatea individuală a specialiștilor din domeniul medical de a lua decizii adecvate și corecte, în funcție de starea de sănătate a fiecărui pacient și de comun acord cu pacientul sau cu îngrijitorul acestuia când este cazul și/ sau necesar. Este de asemenea responsabilitatea medicului să verifice regulile și reglementările aplicabile în fiecare țară la momentul prescrierii medicamentelor și dispozitivelor medicale.

## 2. Introducere

Ratele de incidență și de mortalitate ale bolii cardiovasculare (BCV) aterosclerotice sunt în scădere în multe țări europene, dar încă reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. În cursul ultimelor decenii au fost identificați factori de risc majori pentru BCV aterosclerotică. Principala metodă de prevenție a BCV aterosclerotice este de a promova un stil de viață sănătos pe tot parcursul vieții, în principal absența fumatului. Tratamente eficiente și sigure pentru combaterea factorilor de risc au fost dezvoltate, iar majoritatea medicamentelor sunt acum generice și disponibile la prețuri mici. Totuși, prevalența stilului de viață nesănătos este încă crescută, iar factorii de risc pentru BCV aterosclerotică sunt foarte frecvent slab controlați, chiar și la pacienți considerați a avea un risc înalt (rezidual) de boală cardiovasculară[1]. Prevenția evenimentelor CV prin reducerea riscului CV este subiectul acestui ghid.

### 2.1 Definiție și raționament

Ghidul actual a fost dezvoltat pentru a ajuta profesioniștii în sănătate în efortul de a reduce povara BCV aterosclerotice atât la nivel individual, cât și populațional. Ghidul european anterior de prevenție a BCV în practica clinică a fost publicat în 2016[2]. Progresul recent privind predicția riscului de boală cardiovasculară (BCV) și beneficiilor tratamentului, la fel ca și apariția unor noi tratamente și ținte terapeutice au dus la necesitatea elaborării unor ghiduri noi și actualizate. Ghidul actual de prevenție a BCV în practica clinică se axează în principal dar nu exclusiv pe factorii de risc, clasificarea riscului și prevenția BCV aterosclerotice.

Ghidul actual oferă recomandări pentru prevenția BCV aterosclerotice cu scopul de a susține luarea deciziilor în comun de către pacient cu medicul său, în funcție de caracteristicile individuale ale fiecărui pacient. O atenție sporită a fost oferită diferențelor legate de vârstă, sex și gen, speranță de viață, profile de factori de risc, etnie și diferențe geografice. Estimarea

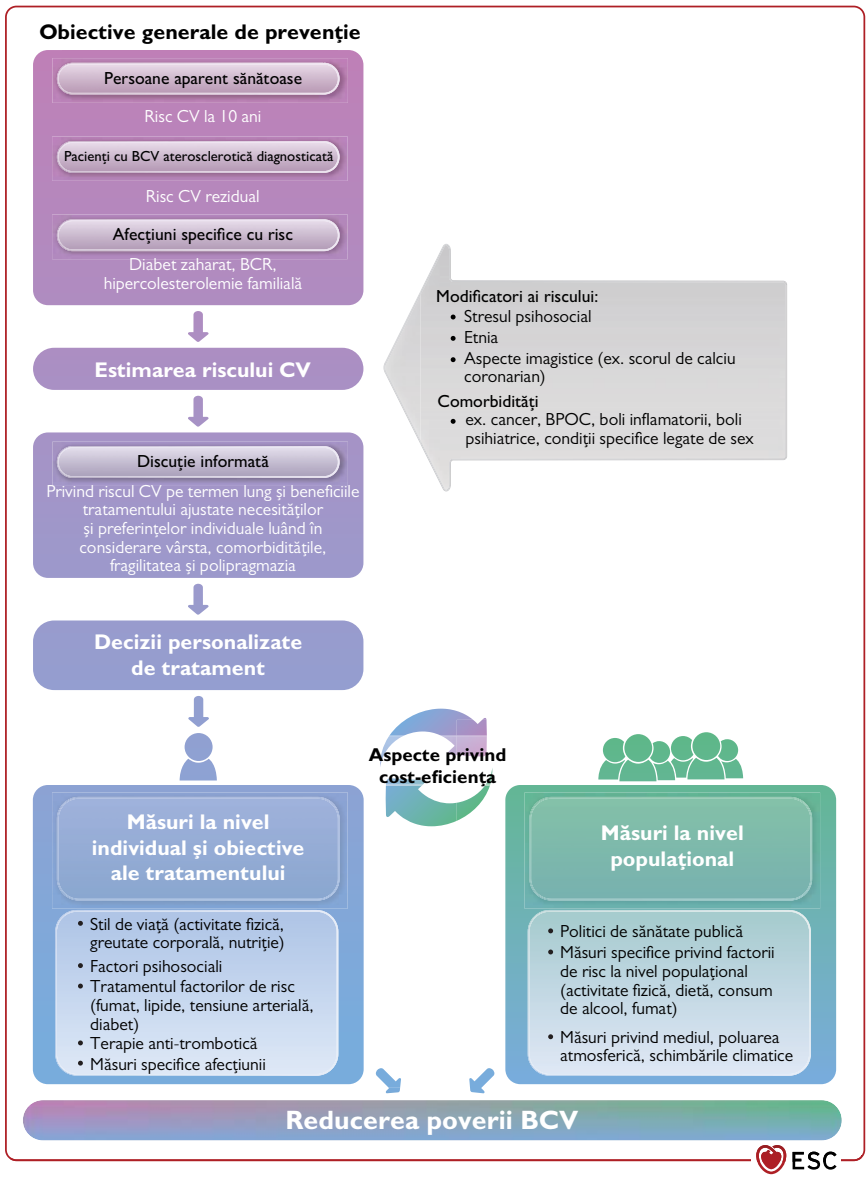


**Figura 1.** Ilustrație centrală. BCV = boală cardiovasculară, BCR = boală cronică de rinichi, BPOC = bronhopneumopatie cronică obstructivă.

riscului CV atât la persoane aparent sănătoase, cât și la vârstnici, la pacienți cu BCV stabilită sau diabet zaharat (DZ) oferă informații pentru stabilirea unor măsuri adaptate la nivel individual. Țintele terapeutice pot fi individualizate într-o manieră etapizată. Riscul „rezidual" CV este definit ca riscul estimat după modificarea stilului de viață și tratamentul factorilor de risc, fiind utilizat în principal la pacienți cu BCV aterosclerotică stabilită. Pentru persoane mai tinere aparent sănătoase sunt disponibile estimări ale riscului CV pe termen lung pentru a susține deciziile terapeutice, înlocuind algoritmii care constant estimau un risc scăzut la 10 ani, chiar și în prezența unor factori de risc înalți. Într-o populație îmbătrânită, deciziile terapeutice necesită un scor de risc de BCV specific, care ia în considerare atât riscul non-CV, cât și aspecte specifice de tratament ale valorilor LDL-colesterolului și tensiunii arteriale (TA). Estimarea beneficiului pe termen lung al opririi fumatului sau scăderii LDL-C și TA oferă posibilitatea comunicării beneficiului tratamentului într-o manieră ușor de înțeles. Stabilirea unor decizii terapeutice personalizate folosind estimări ale riscului CV și abordarea etapizată a tratamentului reprezintă o strategie de prevenție mai complexă decât una mai generală în care o măsură se aplică tuturor, dar reflectă diversitatea pacienților și caracteristicilor acestora în practica clinică.

În ceea ce privește LDL-C, TA și controlul glicemiei la pacienții cu DZ, obiectivele și țintele se mențin conform recomandărilor din ghidurile recente ale Socie-

tății Europene de Cardiologie (ESC)[3-5]. Actualul ghid propune o abordare nouă și etapizată de intensificare a tratamentului ca instrument util pentru medici și pacienți, cu scopul de a atinge aceste ținte într-o manieră potrivită profilului și preferințelor pacientului. Trebuie menționat, totuși, faptul că noi evidențe și/sau noi consensuri se poate să fi dus la unele diferențe față de Ghidurile ESC recente. Ghidul include noi evidențe privind regimurile de tratament antitrombotic pentru prevenția BCV aterosclerotice și aspecte specifice legate de sex.

Prevenția BCV aterosclerotice necesită o abordare integrată, interdisciplinară, cu contribuția mai multor discipline și arii de expertiză. Trebuie să lucrăm împreună într-o manieră centrată pe pacient și pe familie pentru a aborda elementele centrale ale prevenției și recuperării, incluzând modificarea stilului de viață, factorii psihosociali, tratatea factorilor de risc și determinanții sociali (Ilustrația centrală).

## 2.2 Dezvoltarea

Președinții și membrii Grupului de Lucru au fost desemnați de către Comitetul ESC pentru Ghidurile de Practică Clinică (CPG). Fiecărui membru al Grupului de Lucru i s-au atribuit sarcini specifice de redactat, ce au fost evaluate de alți contributori, de coordonatori și de președinți. Textul a fost elaborat în 11 luni, perioadă în care membrii Grupului de Lucru au avut 3 întâlniri colective și au corespondat frecvent în intervalele dintre acestea. Comitetul de evaluare a cuprins experți selectați din toate societățile științifice ce au fost implicate în dezvoltarea acestui Ghid, nu doar din ESC.

## 2.3 Raportul cost-eficiență

Grupul de Lucru este conștient de faptul că bugetele atribuite sănătății sunt, în multe situații, limitate, ce face ca anumite recomandări și obiective să nu poată fi întotdeauna respectate. Totuși, ghidul actual nu oferă analize cost-eficiență. Diferențele mari dintre bugetele naționale și regionale, respectiv ale costurilor intervențiilor și bolilor/evenimentelor împiedică efectuarea unor analize universale valide privind raportul cost-eficiență.

Totuși, unele recomandări au implicații financiare clare, atât în ceea ce privește costurile pentru pacient, cât și în termeni de impact asupra bugetului. Câteva dintre aceste recomandări fac referire la diagnostic (ex. utilizarea pe scară largă a tehnicilor imagistice scumpe cum ar fi tomografia computerizată), iar altele la tratament (ex. medicamente scumpe, cum ar fi hipolipemiantele sau antidiabeticele noi). În cazul acestor recomandări este nepotrivită implementarea necondiționată fără a fi luat în considerare în primul rând raportul cost-eficiență în context național sau regional și ideală ar fi realizarea unor analize oficiale privind cost-eficiență folosind date și parametrii de rentabilitate specifici țării.

## 2.4 Ce este nou?

Noile recomandări, respectiv noțiunile noi și revizuite sunt prezentate în Tabelul 3.

| Nou sau revizuit | Recomandări în versiunea 2013 | Clasă | Recomandări în versiunea 2021 | Clasă[a] |
|---|---|---|---|---|
| **Factori de risc și afecțiuni clinice – secțiunea 3** | | | | |
| Nou | | | La pacienții aparent sănătoși <70 de ani fără BCV aterosclerotică stabilită, DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA este recomandată estimarea riscului CV de evenimente fatale și non-fatale la 10 ani folosind graficele SCORE2 | I |
| Nou | | | La pacienții aparent sănătoși cu vârsta de ≥70 de ani fără BCV aterosclerotică stabilită, DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA este recomandată estimarea riscului CV de evenimente fatale și non-fatale la 10 ani folosind graficele SCORE2-OP | I |
| Nou | | | Pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită și/sau DZ și/sau boală renală moderat-severă și/sau cu boli genetice/rare ale metabolismului lipidic sau ale TA sunt considerați a avea risc CV înalt sau foarte înalt | I |
| Nou | | | Este recomandat să se realizeze o intensificare treptată a terapiei țintită pe tratamentul intensiv al factorilor de risc la pacienții aparent sănătoși care prezintă risc CV înalt sau foarte înalt, dar și la pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită și/sau DZ, luând în considerare riscul CV, beneficiul tratamentului, modificatorii de risc, comorbiditățile și preferințele pacienților | I |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nou | | | Tratamentul factorilor de risc asociați BCV aterosclerotice este recomandat la pacienții aparent sănătoși fără DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA, care prezintă risc CV foarte înalt (SCORE2 ≥7,5% pentru vârsta de sub 50 de ani; SCORE2 ≥10% la vârsta de 50-69 de ani; SCORE2-OP ≥15% pentru vârsta de ≥70 de ani). | **I** |
| Nou | | | Este recomandată o discuție informată cu pacientul privind riscul CV și beneficiile tratamentului, adaptată nevoilor pacientului. | **I** |
| Nou | | | Este recomandat ca afecțiunile psihice asociate fie cu disfuncție funcțională severă, fie cu acces limitat la serviciile de sănătate, să fie considerate drept factor cu impact asupra riscului CV total | **I** |
| Nou | | | Tratamentul factorilor de risc asociați BCV aterosclerotice ar trebui luat în considerare la pacienții aparent sănătoși fără DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA, care prezintă risc CV înalt (SCORE2 de 2,5 la <7,5% pentru vârsta de sub 50 de ani; SCORE2 între 5 și <10% la vârsta de 50-69 de ani; SCORE2-OP între 7,5 și 15% pentru vârsta de ≥70 de ani) luând în considerare riscul pe termen lung, beneficiul tratamentului, modificatorii de risc, comorbiditățile și preferințele pacienților | **IIa** |
| Nou | | | La pacienții aparent sănătoși, după estimarea riscului CV de evenimente fatale și non-fatale la 10 ani, ar trebui luate în considerare riscul pe termen lung, beneficiile tratamentului, modificatorii de risc, fragilitatea, polipragmazia și preferințele pacientului | **IIa** |
| Nou | | | Ar trebui luată în considerare prezența migrenei cu aură în cadrul evaluării riscului CV | **IIa** |
| Nou | | | Ar trebui luată în considerare evaluarea riscului CV la pacienții cu disfuncție erectilă | **IIa** |
| Nou | | | Ar putea fi luat în considerare screening-ul periodic pentru hipertensiune și DZ la femeile cu istoric de nașteri premature sau nașterea unui făt neviabil | **IIb** |
| Nou | | | Ar putea fi luată în considerare evaluarea riscului total CV la pacienții cu adulți cu boli inflamatorii cronice | **IIb** |
| Nou | | | Evitarea contraceptivelor orale combinate poate fi considerată la pacientele cu migrenă cu aură | **IIb** |
| **Factorii de risc și intervenții la nivel individual** | | | | |
| Nou | | | Este recomandată reducerea sedentarismului prin efectuarea cel puțin a unor activitaăți ușoare pe parcursul zilei pentru a reduce mortalitatea de orice cauză, mortalitatea CV și morbiditatea | **I** |
| Nou | | | Se recomandă adoptarea unei diete mediteraneene sau similară acesteia pentru scăderea riscului CV | **I** |
| Nou | | | Se recomandă restricția consumului de alcool la maxim 100g pe săptămână | **I** |
| Nou | | | Se recomandă consumul de pește, preferabil gras, cel puțin o dată pe săptămână și restricția cărnii (procesate). | **I** |
| Nou | | | Pacienții cu boli psihice necesită atenție sporită și suport pentru creșterea aderenței la modificările stilului de viață și la tratamentul medicamentos. | **I** |
| Nou | | | Se recomandă întreruperea fumatului indiferent de creșterea în greutate, deoarece creșterea în greutate nu scade beneficiile obținute prin oprirea fumatului asupra BCV aterosclerotice | **I** |
| Nou | | | La pacienții cu BCV aterosclerotică documentată se recomandă tratament hipolipemiant cu țintă finală a LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) și reducerea LDL-C cu ≥50% față de valoarea inițială | **I** |
| Nou | | | Pentru prevenție secundară la pacienți ce nu ating țintele terapeutice cu doza maximă de statină tolerată și ezetimib, se recomandă terapia combinată care să includă un inhibitor PCSK9 | **I** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nou | | | La pacienții cu DZ tip 2 cu risc foarte înalt (BCV aterosclerotică stabilită și/sau AOT severă) se recomandă tratament hipolipemiant intensiv, cu o țintă finală de reducere a LDL-C ≥50% și nivel seric al LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) | **I** |
| Nou | | | La pacienții cu DZ tip 2 >40 ani cu risc înalt, se recomandă tratament hipolipemiant cu o țintă finală de reducere a LDL-C ≥50% și nivel seric al LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) | **I** |
| Nou | | | Se recomandă ca primul obiectiv al tratamentului să fie scăderea TA <140/90 mmHg la toți pacienții, iar obiectivele ulterioare să fie adaptate vârstei și comorbidităților specifice | **I** |
| Nou | | | La pacienții cu vârste între 18-69 ani aflați în tratament, se recomandă ca TAS să fie într-un final redusă la un interval țintă între 120-130 mmHg la majoritatea pacienților | **I** |
| Nou | | | La pacienții cu vârstă ≥70 ani aflați în tratament, se recomandă ca TAS să fie în general scăzută <140 mmHg până la 130 mmHg, în funcție de toleranță | **I** |
| Nou | | | La toți pacienții aflați în tratament, se recomandă scăderea TAD <80 mmHg | **I** |
| Nou | | | În cazul persoanelor cu DZ tip 2 și BCV aterosclerotică, utilizarea agoniștilor receptorului GLP-1 sau a inhibitorilor SGLT2 cu beneficii dovedite este recomandată pentru reducerea evenimentelor CV și/sau cardio-renale viitoare | **I** |
| Nou | | | În cazul pacienților cu DZ tip 2 și BCR, utilizarea unui inhibitor de SGLT2 este recomandată pentru prevenirea evenimentelor CV și/sau cardio-renale viitoare | **I** |
| Nou | | | În cazul pacienților cu DZ tip 2 și IC cu fracție de ejecție redusă, utilizarea unui inhibitor de SGLT2 cu beneficii dovedite este recomandată pentru a scădea spitalizările datorate IC și decesele de cauză CV | **I** |
| Nou | | | Participarea într-un program de prevenție și de recuperare cardiacă bazată pe exercițiu supravegheat medical, structurat, cuprinzător și multidisciplinar a pacienților care au suferit evenimente asociate BCV aterosclerotice și/sau proceduri de revascularizare și pentru pacienții cu IC (în special IC cu fracție de ejecție redusă), este recomandată pentru îmbunătățirea evoluției pacienților | **I** |
| Nou | | | Ar trebui luate în considerare intervențiile cu privire la stilul de viață, precum educația individuală sau de grup, tehnicile de modificare comportamentală, consilierea telefonică și utilizarea de dispozitive de urmărire destinate consumatorilor pentru a crește participarea la activități fizice | **IIa** |
| Nou | | | Chirurgia bariatrică pentru pacienții obezi cu risc înalt ar trebui luată în considerare când modificările stilului de viață nu sunt suficiente pentru menținerea scăderii în greutate | **IIa** |
| Nou | | | Ar trebui luat în considerare managementul stresului prin psihoterapie la pacienții cu BCV aterosclerotică expuși la stres, cu scopul de a îmbunătăți prognosticul CV și de a reduce simptomele cauzate de stres | **IIa** |
| Nou | | | Ar trebui luat în considerare tratamentul antidepresiv cu ISRS la pacienții cu boală coronariană și depresie majoră moderat-severă | **IIa** |
| Nou | | | O țintă finală a LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) și reducerea LDL-C cu ≥50% față de valoarea inițială ar trebui luate în considerare la persoanele aparent sănătoase <70 ani cu risc foarte înalt | **IIa** |
| Nou | | | O țintă finală a LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) și reducerea LDL-C cu ≥50% față de valoarea inițială ar trebui luate în considerare la persoanele aparent sănătoase <70 ani cu risc înalt | **IIa** |
| Nou | | | Pentru cei motivați să încerce, reducerea considerabilă a greutății prin adoptarea unei diete sărace în calorii, urmată de reintroducerea alimentelor și de menținerea greutății în fazele incipiente ale diagnosticului, poate duce la remisiunea DZ și ar trebui luată în considerare | **IIa** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nou | | | În cazul pacienților cu DZ tip 2 și AOT c, utilizarea unui inhibitor de SGLT2 sau a unui agonist al receptorului GLP-1 cu beneficii dovedite ar putea fi luată în considerare pentru reducerea mortalității CV și totale | **IIb** |
| Nou | | | Pentru prevenție primară la pacienții cu risc foarte înalt dar fără HF, dacă LDL-C țintă nu este obținut cu doza maximă de statină tolerată și ezetimib, poate fi luată în considerare terapia combinată care să includă un inhibitor PCSK9 | **IIb** |
| Nou | | | La pacienții cu risc înalt (sau mai mare) cu trigliceride >1,5 mmol/L (135 mg/dL) în ciuda tratamentului cu statine și a modificării stilului de viață, administrarea de acizi grași polinesaturați n-3 (icosapent etil 2 x 2 g/zi) poate fi luată în considerare în combinație cu o statină | **IIb** |
| Nou | | | Inițierea tratamentului cu statine pentru prevenție primară la persoane în vârstă ≥70 ani poate fi luată în considerare, dacă au risc înalt sau mai mare | **IIb** |
| Nou | | | Tratamentul cu statină poate fi luat în considerare la persoane cu vârstă ≤40 ani cu DZ tip 1 sau 2 cu dovezi de AOT și/sau nivel seric al LDL-C >2,6 mmol/L (100 mg/dl), atâta timp cât nu este planificată o sarcină | **IIb** |
| Nou | | | În cazul pacienților cu DZ și risc CV înalt sau foarte înalt, o doză redusă de aspirină poate fi luată în considerare pentru prevenție primară, în absența unor contraindicații clare | **IIb** |
| Nou | | | Programele de reabilitare cardiacă la domiciliu, telemedicina și intervențiile prin servicii mobile de sănătate pot fi luate în considerare pentru a crește nivelul de participare al pacienților și aderența pe termen lung la comportamente sănătoase | **IIb** |
| Nou | | | La pacienții cu IC și depresie majoră, ISRS, IRSN și antidepresivele triciclice nu sunt recomandate | **III** |
| Nou | | | La pacienții cu BCR dependenți de dializă fără BCV ateroscleroică, inițierea tratamentului cu statină nu este recomandată | **III** |
| **Recomandări privind intervențiile legislative la nivel de populație – secțiunea 5** | | | | |
| Nou | | | Punerea în aplicare a unor măsuri privind poluarea atmosferică, incluzând reducerea emisiilor de particule și gaze poluante, reducerea utilizării combustibililor fosili și limitarea emisiilor de dioxid de carbon, sunt recomandate pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea CV | **I** |
| **Managementul riscurilor bolilor cardiovasculare specifice – secțiunea 6** | | | | |
| Nou | | | Este recomandat ca pacienții cu IC să fie introduși într-un program cuprinzător de RC pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces datorate IC | **I** |
| Nou | | | Este recomandat screeningul pacienților cu IC pentru comorbidități CV și non-CV, care dacă sunt prezente, trebuie tratate, dacă există intervenții sigure și eficiente, nu numai cu scopul ameliorării simptomelor, dar și de a îmbunătăți prognosticul | **I** |
| Nou | | | Se recomandă îmbunătățirea factorilor de risc dependenți de stilul de viață și tratamentul farmacologic corespunzător la pacienții cu evenimente cerebrovasculare | **I** |
| Nou | | | Identificarea și managementul factorilor de risc și afecțiunilor concomitente sunt recomandate ca parte integrantă a tratamentului | **I** |
| Nou | | | Adăugarea unui al doilea medicament antitrombotic (inhibitor de P2Y12 sau doză mică de rivaroxaban) la aspirină pentru prevenția secundară pe termen lung ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc ischemic înalt și în absența riscului hemoragic înalt | **IIa** |
| Nou | | | Pentru pacienții cu DZ și boală arterială a membrelor inferioare simptomatică fără risc mare de sângerare, poate fi luată în considerare o combinație cu rivaroxaban în doză mică (2,5 mg de 2 ori pe zi) și aspirină (100 mg o dată pe zi). | **IIb** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nou | | | Adăugarea unui al doilea medicament antitrombotic la aspirină pentru prevenția secundară pe termen lung poate fi luată în considerare la pacienții cu risc ischemic moderat și în absența riscului hemoragic înalt | **IIb** |
| **Factori de risc și afecțiuni clinice – secțiunea 3** | | | | |
| Revizuit | IGB poate fi considerat un modificator al riscului în cadrul evaluării riscului CV | **IIb** | Evaluarea de rutină a altor potențiali modificatori cum ar fi scoruri de risc genetic, markeri plasmatici sau urinari, teste vasculare sau metode imagistice (altele decât scorul de calciu coronarian sau ecografia carotidiană pentru evaluarea plăcilor de aterom) nu este recomandată | **III** |
| **Factori de risc și intervenții la nivel individual** | | | | |
| Revizuit | Tratamentul medicamentos ar trebui luat în considerare la pacienții cu HTA grad 1 sau 2 și risc CV înalt | **IIa** | Se recomandă inițierea tratamentului la pacienții cu hipertensiune arterială grad 1 în funcție de riscul CV absolut, beneficiul global estimat și prezența AOTMH | **I** |
| Revizuit | La pacienții cu DZ tip 2 și BCV, utilizarea unui inhibitor de SGLT2 ar trebui luată în considerare precoce pentru a reduce mortalitatea totală și CV | **IIa** | În cazul persoanelor cu DZ tip 2 și BCV aterosclerotică, utilizarea agoniștilor receptorului GLP-1 sau a inhibitorilor SGLT2 cu beneficii dovedite este recomandată pentru reducerea evenimentelor CV și/sau cardio-renale viitoare | **I** |

**Secțiuni noi**

**Secțiunea 3**

3.2.2. Impactul sexului și genului asupra sănătății
3.2.3 Clasificarea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică
3.2.3.1 O abordare etapizată a tratamentului factorilor de risc și intensificării acestuia
3.2.3.2 Estimarea riscului la persoane aparent sănătoase
3.2.3.3. Transpuneea riscului cardiovascular în obiective de tratament
3.2.3.4 Estimarea riscului și tratamentul factorilor de risc în populația aparent sănătoasă cu vârste cuprinse între 50-69 de ani
3.2.3.5 Estimarea riscului și tratamentul factorilor de risc în populația aparent sănătoasă cu vârstă ≥70 de ani
3.2.3.6 Estimarea riscului și tratamentul factorilor de risc în populația aparent sănătoasă cu vârstă <50 de ani
3.2.3.7 Estimarea riscului și tratamentul factorilor de risc la pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită
3.2.4. Comunicarea riscului cardiovascular
3.3.1 Factorii psihosociali
3.3.4 Fragilitatea
3.3.8 Factori de mediu
3.4 Afecțiuni clinice
3.4.2 Fibrilația atrială
3.4.3 Insuficiența cardiacă
3.4.5 Bronhopneumopatia obstructivă cronică
3.4.6 Bolile inflamatorii
3.4.7. Infecțiile (virusul imunodeficienței umane, gripa, parodontita)
3.4.8 Migrena
3.4.9. Tulburările somnului și sindromul de apnee obstructivă în somn
3.4.10 Afecțiunile psihice
3.4.11. Boala ficatului gras non-alcoolic
3.4.12. Afecțiuni specifice sexelor

**Secțiunea 4**

- 4.10. Tratamentul antiinflamator

**Concepte noi/ revizuite**

**Secțiunea 3**

- Graficele de risc SCORE-2 și SCORE 2-OP pentru BCV aterosclerotică fatală și non-fatală (infarct miocardic, AVC)
- Estimarea riscului CV total la 10 ani la persoanele aparent sănătoase cu vârstă 50-69 ani
- Estimarea riscului pe termen lung la persoanele aparent sănătoase cu vârstă <50 ani
- Estimarea riscului CV total la 10 ani la persoanele aparent sănătoase cu vârstă ≥70 ani
- Valorile prag pentru riscul CV la 10 ani în funcție de graficele SCORE2 și SCORE2-OP pentru a defini categoriile de risc moderat-scăzut, înalt și foarte înalt pentru persoanele aparent sănătoase de diferite vârste (<50 ani, 50-69 ani, ≥70 ani)
- Estimarea riscului CV la 10 ani la pacienți cu BCV stabilită și/sau DZ
- Beneficiul pe termen lung al opririi fumatului, reducerii LDL-C și scăderii TAS (*secțiunile 3* și *4*)
- O abordare etapizată pentru atingerea obiectivelor finale ale tratamentului (*secțiunile 3* și *4*)
- Comunicarea riscului CV și a beneficiilor tratamentului într-o manieră ușor de înțeles
- Abordarea etapizată a tratamentului factorilor de risc și intensificării tratamentului

**Secțiunea 4**
- Evaluarea clară a raportului cost-beneficiu (la nivel loco-regional sau național) înaintea aplicării unor recomandări
- Dozarea lipidelor fără repaus alimentar (*secțiunea 4.6.1.1*)
- O abordare etapizată pentru atingerea țintelor terapeutice (*secțiunile 3* și *4*)
- Tratamentul antiinflamator pentru pacienții cu risc foarte înalt

**Secțiunea 5**
- Luarea în considerare a unor intervenții la nivel populațional pentru a reduce efectele poluării asupra sănătății CV

**Secțiunea 6**
- Managementul riscului specific al unor BCV. Această secțiune adresează prevenția BCV când sunt prezente anumite afecțiuni și abordează modalitatea de prevenire a agravării/ dezvoltării comorbidităților ce ar putea să crească riscul CV global.
- Subsecțiuni cuprind: 6.1. Boala arterială coronariană, 6.2. Insuficiența cardiacă, 6.3. Bolile cerebrovasculare, 6.4. Boala arterială a membrelor inferioare, 6.5.Boala cronică de rinichi, 6.6. Fibrilația atrială, 6.7. Multimorbiditatea.

# 3. Factori de risc și afecțiuni

## 3.1 Populația țintă pentru evaluarea riscului cardiovascular

Evaluarea riscului CV sau screeningul pot fi realizate în mod oportunistic sau sistematizat. Screeningul oportunistic, ce presupune screening fără o strategie predefinită, este realizat atunci când persoana se prezintă pentru un alt motiv. Screeningul sistematic poate fi efectuat în populația generală ca parte a unui program oficial de screening, cu chemarea și rechemarea pacienților, sau în subpopulații țintă cum ar fi pacienții cu DZ tip 2 sau cu istoric familial de BCV la vârstă tânără. Screeningul sistematic se asociază cu îmbunătățirea factorilor de risc, dar fără impact asupra evoluției BCV.[6-9] Screeningul oportunistic al factorilor de risc pentru BCV aterosclerotică, cum ar fi TA sau lipidele, este eficient pentru creșterea ratelor de detecție și este recomandat, deși este incert efectul benefic asupra rezultatelor clinice.[10]

Programele naționale structurate care urmăresc identificarea factorilor de risc pentru BCV aterosclerotică nedocumentată la adulți peste 40 ani fără DZ sau BCV aterosclerotică și tratarea lor au demonstrat un control mai bun al factorilor de risc, dar există rezultate contradictorii cu privire la rezultatele clinice[11,12]. O strategie pentru risc înalt ce presupune evaluarea populației estimată a fi la cel mai mare risc conform unui scor de risc integrat ar fi la fel de eficientă în prevenirea noilor cazuri de BCV și are posibil un cost mai redus[13]. Un studiu amplu de screening folosind un aparat mobil de ultrasunete pentru anevrismul de aortă, boala arterială periferică (BAP) și hipertensiune la bărbați între 65-74 ani a arătat o scădere a mortalității la 5 ani de 7%[14].

O problemă comună a screeningului în general este faptul că rezultatele fals pozitive sau fals negative pot genera prejudicii. Totuși, dovezile privind screeningul BCV arată că participanții nu acuză stres psihic[15-18].

Evaluarea sistematică a riscului CV în populația generală (bărbați adulți >40 ani și femei >50 ani) fără factori de risc CV cunoscuți nu pare să fie eficientă din punct de vedere al costurilor în reducerea evenimentelor vasculare ulterioare și a morții premature, cel puțin în urmărirea pe termen scurt, dar crește rata de detecție a factorilor de risc CV. Evaluarea riscului nu este un eveniment unic; ar trebui repetată, de exemplu, la fiecare 5 ani, deși nu există date empirice care să stabilească intervalele.

**Recomandări privind evaluarea riscului CV**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Este recomandată evaluarea sistematică globală a riscului CV la persoane cu orice factor de risc vascular major (ex. istoric familial de BCV prematură, HF, factori de risc CV cum ar fi fumatul, hipertensiunea arterială, DZ, nivelul crescut al lipidelor, obezitatea sau comorbidități ce cresc riscul CV). | I | C |
| Ar putea fi luată în considerare evaluarea sistematică sau oportunistică a riscului CV în populația generală la bărbați >40 ani și femei >50 ani sau după menopauză, fără factori de risc cunoscuți pentru BCV aterosclerotică.[9] | IIb | C |
| Ar putea fi luată în considerare repetarea screeningului după 5 ani (sau mai devreme dacă riscul este apropiat de o limită ce impune tratament) la acele persoane la care a fost efectuat screeningul oportunistic al riscului CV | IIb | C |
| Ar trebui luat în considerare screeningul oportunistic al TA la adulți la risc de apariție a hipertensiunii arteriale, cum ar fi cei care sunt supraponderali sau cu istoric familial de hipertensiune[19] | IIa | B |
| Nu se recomandă evaluarea sistematică a riscului CV la bărbați <40 ani sau femei <50 ani fără factori de risc CV cunoscuți | III | C |

CV = cardiovascular, BCV = boală cardiovasculară, DZ = diabet zaharat, HF = hipercolesterolemie familială, TA = tensiune arterială
[a] Clasă de recomandare
[b] Nivel de evidență

## 3.2 Factori de risc și clasificarea riscului

### 3.2.1 Factori de risc

Principalii factori de risc cauzali și modificabili pentru BCV aterosclerotică sunt nivelul seric al lipoproteinelor ce conțin apolipoproteina B (dintre care lipoproteinele cu densitate joasă- LDL- sunt cele mai numeroase), TA crescută, fumatul și DZ.

Un alt factor de risc important este adipozitatea, ce crește riscul CV prin factori de risc majori convenționali și prin alte mecanisme. În plus față de aceștia, există mulți alți factori de risc, factori modificatori ai riscului și afecțiuni, ce sunt discutați în secțiunile 3.3 și 3.4.

*3.2.1.1 Colesterolul*

Rolul cauzal al LDL-colesterolului și al altor lipoproteine ce conțin apo-B în dezvoltarea BCV aterosclerotice a fost demonstrat dincolo de orice îndoială în studii genetice, observaționale și intervenționale[20]. Principalele caracteristici ale LDL-C ca factor de risc pentru BCV aterosclerotică sunt:

- Scăderea prelungită a LDL-C este asociată cu risc mai scăzut de BCV aterosclerotică, iar rezultatele trialurilor randomizate controlate (RCT) indică faptul că reducerea LDL-C reduce în condiții de siguranță riscul CV chiar și la valori scăzute ale LDL-C [ex. LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL)].[20]
- Reducerea relativă a riscului CV este proporțională cu valoarea absolută a modificării LDL-C, indiferent de medicamentul/ medicamentele folosite.[21]
- Beneficiul absolut al scăderii LDL-C depinde de riscul absolut de BCV și de valoarea absolută a reducerii LDL-C, deci chiar și o mică reducere absolută a LDL-C poate fi benefică la pacienții cu risc înalt sau foarte înalt.[22]
- Colesterolul non-HDL-C cuprinde toate lipoproteinele aterogene (ce conțin apo-B) și se calculează conform formulei: Colesterol total-HDL-C=non-HDL-C. Relația dintre non-HDL-C și riscul CV este cel puțin la fel de puternică ca relația cu LDL-C. Nivelul non-HDL-C cuprinde, în esență, aceeași informație ca măsurarea concentrației plasmatice a apoB.[23,24] Non-HDL-C este folosit ca variabilă în algoritmii de risc SCORE 2 (*Systemic Coronary Risk Estimation 2*) și SCORE 2-OP (SCORE2-Older Persons).

HDL-C este invers corelat cu riscul CV. Niveluri foarte mari de HDL-C pot semnaliza un risc CV crescut. Nu există însă nicio dovadă din studii randomizate Mendeliene sau trialuri randomizate privind inhibitorii proteinei de transfer al esterilor colesteril care să susțină faptul că o creștere a nivelului plasmatic al HDL-C scade riscul CV.[25-28] Cu toate acestea, HDL-C este un biomarker util pentru îmbunătățirea estimării riscului folosind algoritmul SCORE2. Algoritmul SCORE2 nu poate fi utilizat la pacienți cu boli genetice ale metabolismului lipidic, cum ar fi hipercolesterolemia familială (HF). Ținte și intervale specifice ale LDL-C sunt recomandate indiferent de riscul CV estimat la pacienți cu HF sau alte boli rare/genetice ale metaabolismului lipidic.

*3.2.1.2 Tensiunea arterială*

Studiile longitudinale, studiile epidemiologice genetice și trialurile randomizate controlate au arătat faptul că TA crescută este o cauză majoră atât pentru BCV aterosclerotică, cât și pentru BCV neaterosclerotice (mai ales insuficiența cardiacă), fiind responsabilă pentru 9,4 milioane de decese și 7% din dizabilitatea la nivel global ajustată la ani din viață.[29] TA crescută este un factor de risc pentru dezvoltarea bolii arteriale coronariene, insuficienței cardiace (IC), bolilor cerebrovasculare, bolii arteriale periferice (BAP), bolii cronice de rinichi (BCR) și fibrilației atriale (FA). Riscul de deces cauzat de boală arterială coronariană sau AVC crește linear de la valori ale TA sistolice de 90 mmHg și TA diastolice de 75 mmHg în sus[30,31]. Beneficiul absolut al reducerii TA sistolice (TAS) depinde de riscul absolut și de gradul de reducere absolută a TAS, cu excepția cazurilor în care limitele inferioare ale TAS sunt impuse de toleranță și de aspecte ce țin de siguranță. Managementul este determinat de gradul hipertensiunii (TA optimă, normală, înalt normală, stadiile 1-3 și hipertensiunea sistolică izolată), definite conform valorilor TA din cabinet în repaus, măsurării ambulatorii a TA (MATA) sau valorii medii a TA la domiciliu (vezi *secțiunea 4.7*). Evidențele sugerează că evoluția TA pe parcursul vieții diferă la femei față de bărbați, posibil având un risc CV mai mare la valori mai mici ale TA[32-34]. Algoritmul SCORE2 nu poate fi folosit la pacienți cu cauze secundare sau rare de hipertensiune, cum ar fi hiperaldosteronismul primar.

*3.2.1.3 Fumatul*

Fumatul este responsabil de 50% din decesele evitabile la fumători, jumătate din acestea fiind determinate de BCV aterosclerotică. Un fumător are o probabilitate de 50% de a muri din cauza fumatului pe tot parcursul vieții și va pierde în medie 10 ani din viață 35. Riscul CV la fumători <50 ani este de 5 ori mai mare

decât al nefumătorilor[36]. Fumatul prelungit este mai periculos pentru femei decât pentru bărbați[37]. La nivel mondial, după TAS înaltă, fumatul este principalul factor de risc pentru dizabilitate ajustată la ani din viață[38]. Fumatul pasiv este asociat cu o creștere a riscului CV[39]. Unele forme de consum al tutunului fără ardere sunt de asemenea asociate cu risc CV crescut[40].

*3.2.1.4 Diabetul zaharat*

Diabetul zaharat tip 1, tip 2 și prediabetul sunt factori de risc independenți pentru BCV aterosclerotică, fiind asociați cu un risc de aproximativ două ori mai mare de apariție a acesteia, în funcție de populație și de controlul terapeutic[41]. Femeile cu DZ tip 2 par să aibă cel mai mare risc de AVC[42]. Este probabil ca pacienții cu DZ tip 2 să aibă multipli factori de risc CV (inclusiv dislipidemie și hipertensiune), fiecare dintre aceștia ducând la creșterea riscului atât de BCV aterosclerotică, cât și non-aterosclerotică.

*3.2.1.5 Obezitatea*

În cursul ultimelor decenii, indexul de masă corporală (IMC) - calculat prin împărțirea greutății corporale (exprimată în kilograme) la pătratul înălțimii (exprimat în $m^2$) - a crescut semnificativ în rândul copiilor, adolescenților și adulților la nivel global[43]. Analizele de randomizare mendeliană sugerează o relație liniară între IMC și mortalitate la nefumători și o relație în forma literei "J" la fumători[44]. Mortalitatea de toate cauzele este cea mai mică la IMC 20-25 kg/$m^2$ la persoane aparent sănătoase, cu o relație sub forma literelor "J" sau "U"[45,46]. La pacienții cu IC, există dovezi cu privire la paradoxul obezității, cu risc mai mic de mortalitate la IMC crescut. O meta-analiză a concluzionat că atât IMC cât și circumferința taliei sunt asociate în mod similar, puternic și continuu cu BCV aterosclerotică și DZ tip 2[47].

### 3.2.2 Impactul sexului și genului asupra sănătății

Ghidul actual de prevenție recunoaște importanța integrării aspectelor privind sexul, genul și identitatea de gen în evaluarea riscului și managementul clinic la nivel individual și populațional. Acest ghid recunoaște de asemenea complexitatea relațiilor dintre aceste concepte și sănătatea cardiovasculară și psihologică. Actual nu există o poziție oficială a ESC privind terminologia specifică ce ar trebui utilizată. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), sexul „se referă la diferitele caracteristici biologice și psihologice ale femeilor, bărbaților și persoanelor intersexuale, cum ar fi cromozomii, hormonii și organele reproductive"[48].

Acestea ar trebui diferențiate de gen, ce „se referă la caracteristicile femeilor, bărbaților, fetelor și băieților ce sunt construite social. Acestea includ atât norme, comportamente și roluri asociate cu a fi femeie, bărbat, fată sau băiat, cât și relațiile dintre aceștia. Fiind un contruct social, genul variază de la o societate la alta și se poate schimba pe parcursul timpului"[48]. Definiția conform Global Health 50/50 stabilește în plus că genul „se referă la normele contruite social ce impun și determină roluri, relații și poziții de putere pentru toți oamenii de-a lungul vieții lor"[49].

În acest ghid au fost incluse aspectele privind sexul ce au impact asupra riscului, respectiv condițiile clinice și strategiile de management clinic specifice sexelor. 50 Influența genului asupra experiențelor și accesului la sistemul de sănătate este extrem de importantă[50]. Preocupările cu privire la sănătate în raport cu genul sunt de asemenea recunoscute în cadrul acestui Ghid de prevenție.

Efectele epigenetice ale constructelor sociale par să condiționeze translația sexului biologic în fiziopatologia bolii. Mai mult decât atât, constructele sociale pot fi factori determinanți ai accesului la sănătate, folosirii serviciilor de sănătate, percepției asupra bolii, luării deciziilor și probabil a răspunsului terapeutic[50], inclusiv în domeniul prevenției BCV și BCV aterosclerotice. Studii sunt încă în desfășurare, dar rămân dovezi lipsă, acest aspect fiind de asemena admis în acest ghid.

Exemple de subiecte specifice ce au fost studiate din perspectiva diferențelor psihologice, patologice și clinice în raport cu sexul și genul includ fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS), reacțiile adverse ale medicamentelor, factorii de risc pentru BCV aterosclerotică, diferențele dintre sexe în managementul și evoluția sindromului coronarian acut (SCA)[51-58]. În plus, subiecte revizuite recent sunt sănătatea CV după menopauză, bolile asociate sarcinii și afecțiunile ginecologice[59].

### 3.2.3 Clasificarea riscului de boală cardiovasculară

Ghidul actual de prevenție a BCV în practica clinică se concentrează în principal, dar nu exclusiv, asupra riscului și prevenției BCV aterosclerotice. Aceasta include factorii de risc, predicția riscului, factorii modificatori ai riscului, dar și afecțiunile care frecvent cresc riscul de apariție a BCV aterosclerotice.

Efortul de prevenție a BCV aterosclerotice este centrat pe identificarea pacienților care ar beneficia cel mai mult de tratamentul factorilor de risc ai BCV

aterosclerotice. În general, cu cât riscul absolut CV este mai mare, cu atât mai mare este beneficiul absolut al tratamentului factorilor de risc, și cu atât este mai mic numărul de persoane ce trebuie tratate pentru a preveni un eveniment cardiovascular într-o perioadă de timp[60,61]. Luând aceste lucruri în considerare, estimarea riscului CV rămâne elementul fundamental al acestui ghid și în consecință apare pe primul plan în schemele de management propuse, ce sunt sumarizate în grafice.

Vârsta influențează major riscul CV. Femeile sub 50 ani și bărbații sub 40 ani au risc CV la 10 ani aproape invariabil scăzut, dar pot prezenta factori modificatori ai riscului nefavorabili care cresc puternic riscul CV pe termen mai lung. În schimb, bărbații peste 65 ani și femeile peste 75 ani au aproape întotdeauna risc CV crescut la 10 ani. Riscul CV la 10 ani variază în jurul unor praguri ce stabilesc intervenții specifice doar între 55 și 75 ani la femei și 40 și 65 ani la bărbați. Categoriile de vârstă <50 ani, 50-69 și ≥70 ani ar trebui gândite cu flexibilitate. Pot fi luate în considerare intervale de vârstă diferite la bărbați și femei și pot varia în funcție de regiunea geografică. Incertitudini privind estimarea riscului ar trebui de asemenea să fie luate în considerare.

Riscul CV poate să fie evaluat de asemenea și la pacieți cu DZ tip 2 și la cei cu BCV aterosclerotică stabilită. Grupurile populaționale sau de pacienți la care trebuie luat în considerare riscul CV sunt sumarizate și prezentate în Tabelul 4. Estimarea riscului CV pe termen lung este disponibilă pentru diferite grupuri de pacienți și oferă posibilitatea estimării beneficiului pe termen lung al măsurilor de prevenție cum ar fi oprirea fumatului (vezi *secțiunea 4.5.1*), scăderea grăsimilor (vezi *secțiunea 4.6.2.1*) și tratamentul TA (vezi *secțiunea 4.7.5.2*). Riscul pe termen lung și estimarea beneficiului pot fi folosite pentru facilitarea comunicării în procesul de luare a deciziilor împreună cu pacientul, luând în considerare comorbiditățile, fragilitatea și preferințele pacientului pentru inițierea (pasul 1) și intensificarea (pasul 2) tratamentului factorilor de risc (Figura 2).

*3.2.3.1 O abordare etapizată a tratamentului factorilor de risc și intensificării acestuia*

Țintele și obiectivele pentru LDL-C, TA și controlul glicemic în DZ se mențin conform recomadărilor din Ghidurile ESC recente[35]. Actualul ghid propune o abordare etapizată a intensificării tratamentului ca instrument util medicilor și pacienților pentru atingerea acestor ținte, într-o manieră adaptată profilului și preferințelor pacientului. Principiul (ilustrat în Figura 2) nu este nou din punct de vedere teoretic, ci mai degrabă reflectă practica clinică obișnuită, în care strategiile terapeutice sunt inițiate și apoi intensificate, ambele ca parte a unui proces comun de luare a deciziilor în care sunt implicați profesioniștii din domensiul sănătății și pacienții.

**Tabelul 4. Categorii de pacienți și riscul cardiovascular asociat**

| Categoria de pacienți | Subgrupuri | Categorii de risc | Riscul de BCV și estimarea beneficiului terapeutic |
|---|---|---|---|
| **Persoane aparent sănătoase** | | | |
| Persoane fără BCV aterosclerotică documentată, DZ, BCR, hipercolesterolemie familială | <50 ani | **Risc scăzut - înalt** | Estimarea riscului CV la 10 ani (SCORE 2). Riscul pe termen lung și estimarea beneficiului tratamentului factorilor de risc (ex. folosind modelul LIFE-CVD) pentru a facilita comunicarea riscului CV și beneficiilor terapeutice. |
| | 50-69 ani | **Risc scăzut - foarte înalt** | Estimarea riscului CV la 10 ani (SCORE 2). Estimarea beneficiului pe termen lung al tratamentului factorilor de risc (ex. folosind modelul LIFE-CVD) pentru a facilita comunicarea beneficiilor terapeutice. |
| | ≥70 ani | **Risc scăzut - foarte înalt** | Estimarea riscului CV la 10 ani (SCORE2-OP). Estimarea beneficiului pe termen lung al tratamentului factorilor de risc (ex. folosind modelul LIFE-CVD) pentru a facilita comunicarea beneficiilor terapeutice. |
| **Pacienți cu BCR** | | | |
| BCR fără DZ sau BCV aterosclerotică | BCR moderată (eRFG 30-44 ml/min/1,73 $m^2$ și RAC <30 **SAU** eRFG 45-59 ml/min/1,73 $m^2$ și RAC 30-300 **SAU** eRFG ≥60 ml/min/1,73$m^2$ și RAC >300 | **Risc înalt** | N/A |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | BCR severă (eRFG <30 ml/min/1,73 $m^2$ **SAU** eRFG 30-44 ml/min/1,73 $m^2$ și RAC >30) | **Risc foarte înalt** | N/A |
| **Hipercolesterolemie familială** | | | |
| Asociată cu valori marcat crescute ale colesterolului | N/A | **Risc înalt** | N/A |
| **Pacienți cu DZ tip 2** | | | |
| Pacienții cu DZ tip 1 peste 40 ani pot fi de asemenea clasificați conform acestor criterii | Pacienți cu DZ de scurtă durată (<10 ani) bine controlat, fără AOT și fără factori de risc suplimentari pentru BCV aterosclerotică | **Risc moderat** | N/A |
| | Pacienți cu DZ fără BCV aterosclerotică și/sau AOT severă, care nu îndeplinesc criteriile de risc moderat | **Risc înalt** | Estimarea riscului CV rezidual la 10 ani după atingerea țintelor generale de prevenție (ex. folosind scorul de risc ADVANCE sau modelul DIAL). Consideră riscul pe termen lung de BCV și estimarea beneficiilor tratamentului factorilor de risc (ex. modelul DIAL) |
| | Pacienți cu DZ cu BCV aterosclerotică și/sau AOT severă[87,93-95]<br>• eRFG <45 ml/ min/1,73 $m^2$ indiferent de albuminurie<br>• eRFG 45-59 ml/ min/1,73 $m^2$ și microalbuminurie (RAC 30-300 mg/g)<br>• Proteinurie (RAC >300 mg/g)<br>• Prezența bolii microvasculare în cel puțin 3 teritorii (ex. microalbuminurie plus retinopatie plus neuropatie | **Risc foarte înalt** | Estimarea riscului CV rezidual la 10 ani după atingerea țintelor generale de prevenție (ex. folosind scorul de risc SMART pentru BCV aterosclerotică stabilită sau cu scorul de risc ADVANCE sau modelul DIAL). Consideră riscul pe termen lung de BCV și estimarea beneficiilor tratamentului factorilor de risc (ex. modelul DIAL) |
| **Pacienți cu BCV aterosclerotică** | | | |
| BCV aterosclerotică documentată clar, clinic sau imagistic. BCV aterosclerotică documentată include istoric de IMA, SCA, revascularizare coronariană sau alte proceduri de revascularizare arterială, accident vascular cerebral și AIT, anevrism de aortă și BAP. BCV aterosclerotică cert documentată imagistic include plăcile de aterom la coronarografie, ultrasonografia carotidiană sau ACT. Nu include valori crescute ale unor parametri cum ar fi grosimea intimă-medie a arterelor carotide. | N/A | **Risc foarte înalt** | Estimarea riscului CV rezidual după atingerea țintelor generale de prevenție (ex. riscul de la 10 ani folosind scorul de risc SMART pentru pacienți cu BCV confirmată sau riscul de la 1 sau 2 ani folosind scorul de risc EUROASPIRE la pacienți cu boală arterială coronariană). Consideră riscul pe termen lung de BCV și estimarea beneficiilor tratamentului factorilor de risc (ex. modelul SMART-REACH sau modelul DIAL la diabetici) |

ACT = angiografie prin tomografie computerizată, ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation, AIT = accident ischemic tranzitor, AOT = afectare de organ țintă, BAP = boală arterială periferică, BCV = boală cardiovascular, BCR = boală cronică de rinichi, DIAL= Diabetes lifetime-perspective prediction, DZ

ar Disease, N/A = nu se aplică, RAC = raport albumină/creatinină, eRFG = rata filtrării glomerulare estimată, SCA = sindrom coronarian acut, SCORE2 = Systemic Coronary Risk Estimation 2, SCORE2-OP = Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons, SMART = Secondary Manifestations of Arterial Disease, SMART-REACH = Secondary Manifestations of Arterial Disease-Reduction of Atherothrombosis for Continued Health.

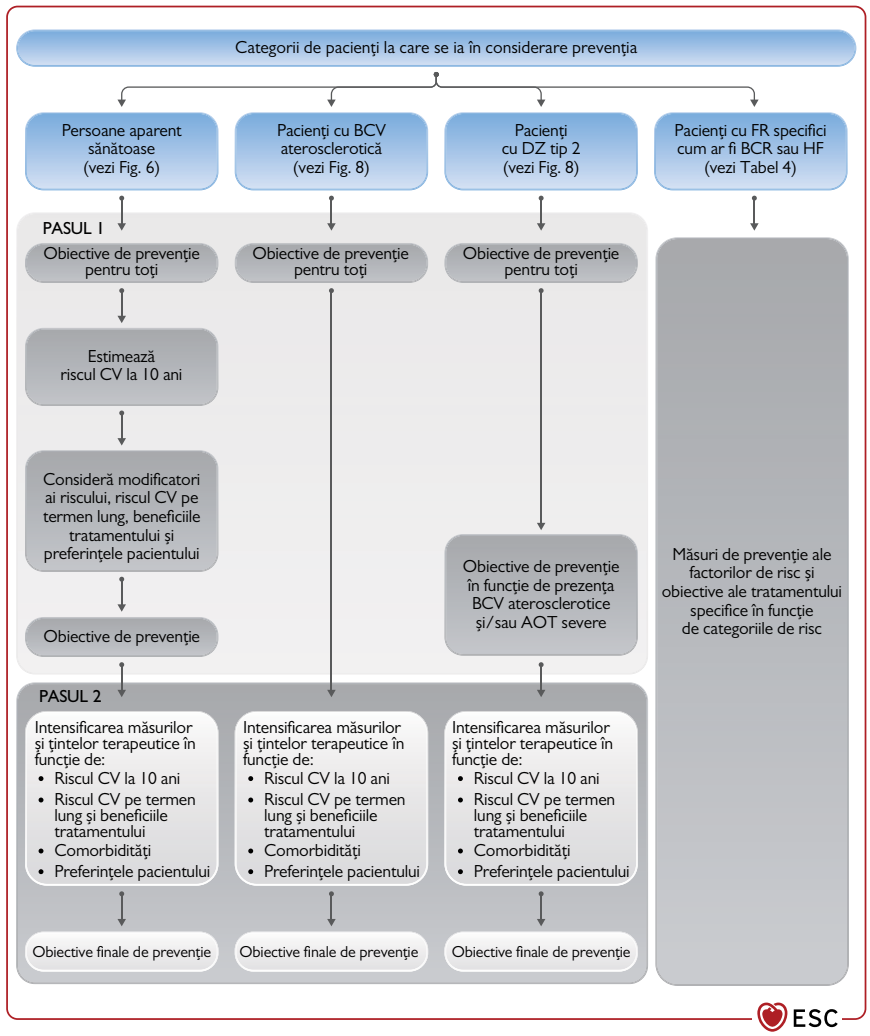


**Figura 2.** Exemple ale abordării etapizate privind stratificarea riscului și opțiunile terapeutice.
AOT = afectare de organ țintă, BCR = boală cronică de rinichi, BCV = boală cardiovasculară, DZ = diabet zaharat, FR = factori de risc, HF = hipercolesterolemie familială.

O abordare etapizată începe cu ținte de prevenție pentru toți, indiferent de riscul CV. Acestea sunt urmate de stratificarea riscului CV și discutarea potențialelor beneficii ale tratamentului împreună cu pacientul. În cazul în care se inițiază un tratament, efectul acestuia trebuie evaluat și trebuie stabilită necesitatea unei intensificări a terapiei pentru a atinge obiectivele finale în cazul tuturor pacienților, luând în considerare beneficiile suplimentare, comorbiditățile și fragilitatea, în funcție de preferințele pacientului, în cadrul unui proces decizional comun.

În domeniul diabetului zaharat, studiile au demonstrat beneficiile acestei abordări de creștere a tratamentului și nu susțin argumentele privind „nihilismul terapeutic" din partea medicilor sau pacienților. De fapt, se pare că atingerea obiectivelor tratamentului este similară, efectele adverse sunt rare, iar satisfacția pacienților este semnificativ mai mare cu această abordare[66,67]. Totuși, subliniem faptul că oprirea evaluării țintelor terapeutice și/sau tratamentului de rutină după prima etapă este inadecvată. Obiectivele finale ale intensificării tratamentului bazate pe dovezi sunt optime din perspectiva reducerii riscului CV și trebuie luate în considerare la toți pacienții.

*3.2.3.2 Estimarea riscului la persoane aparent sănătoase*

Persoanele aparent sănătoase sunt cele fără BCV aterosclerotică stabilită, DZ tip 2 sau comorbidități severe. În Ghidul ESC de prevenție din 2016[2] era utilizat algoritmul SCORE pentru estimarea riscului de moarte prin BCV la 10 ani. Totuși, morbiditatea CV (infarct miocardic non-fatal, accidentul vascular cerebral non-fatal) combinată cu mortalitatea CV reflectă mai fidel povara BCV aterosclerotice. Algoritmul SCORE actu-

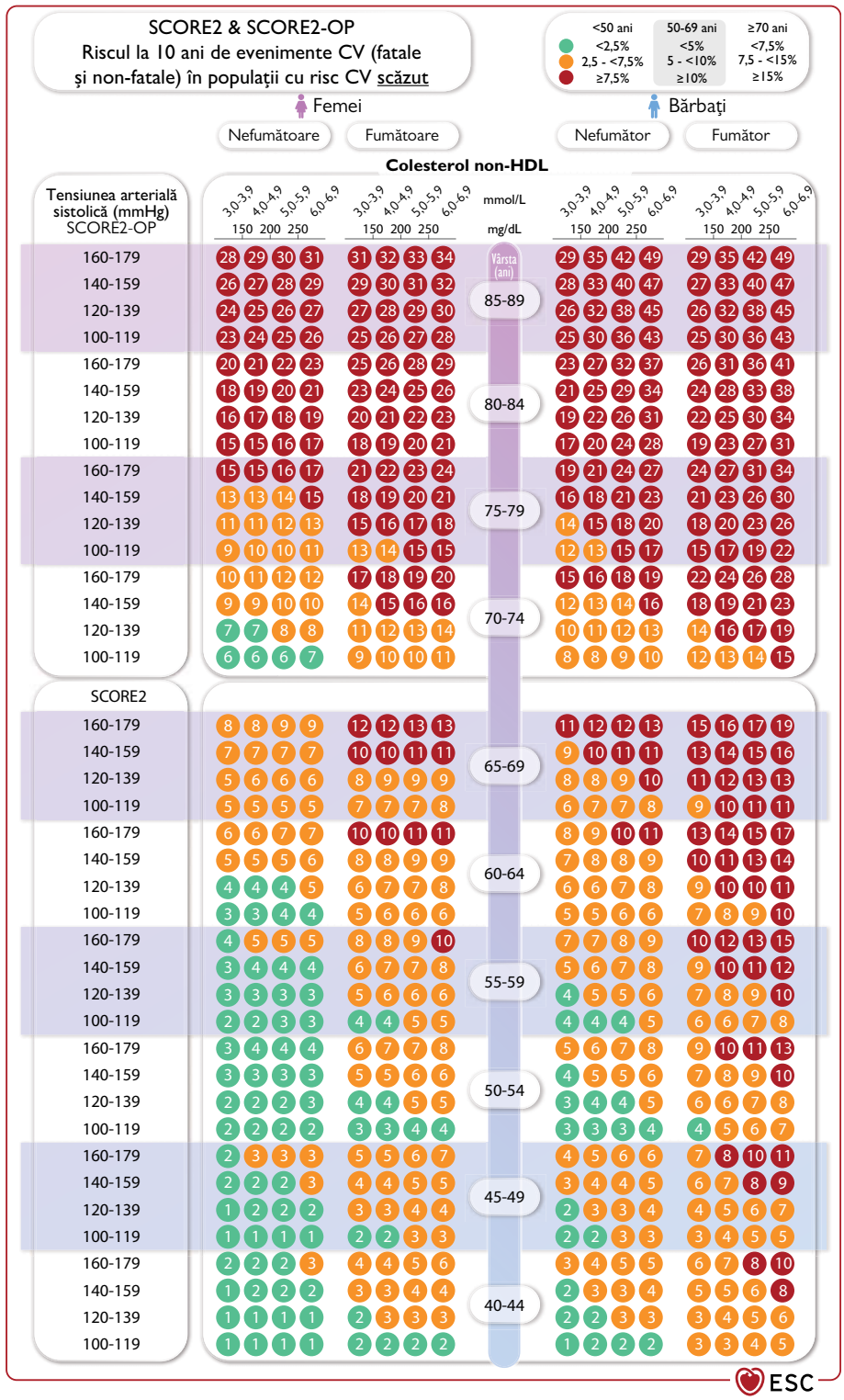


**Figura 3.** Graficele SCORE 2 și SCORE 2-OP pentru boală cardiovasculară fatală și non-fatală (infarct miocardic, accident vascular cerebral)[68,72]. BCV= boală cardiovasculară, CV = cardiovascular, HDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare; SCORE2 = Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP = Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons, TAS= tensiune arterială sistolică. Pentru persoane aparent sănătoase cu vârsta 40-69 ani este utilizat algoritmul SCORE2[68] pentru a estima riscul la 10 ani de BCV fatală și non-fatală (infarct miocardic, accident vascular cerebral). Pentru persoane aparent sănătoase ≥70 ani este utilizat algoritmul SCORE2-OP[72]. **Țările cu risc scăzut sunt** Belgia, Danemarca, Franța, Israel, Luxemburg, Norvegia, Spania, Elveția, Olanda și UK. **Țările cu risc moderat sunt** Austria, Cipru, Finlanda, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Malta, Portugalia, San Marino, Slovenia și Suedia. **Țările cu risc înalt sunt** Albania, Bosnia și Herțegovina, Croația, Republica Cehă, Estonia, Ungaria, Kazahstan, Polonia, Slovacia și Turcia. **Țările cu risc foarte înalt sunt** Algeria, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Egipt, Georgia, Kârgâzstan, Letonia, Liban, Lituania, Muntenegru, Maroc, Republica Moldova, România, Federația Rusă, Serbia, Siria, Macedonia, Tunisia, Ucraina și Uzbekistan.

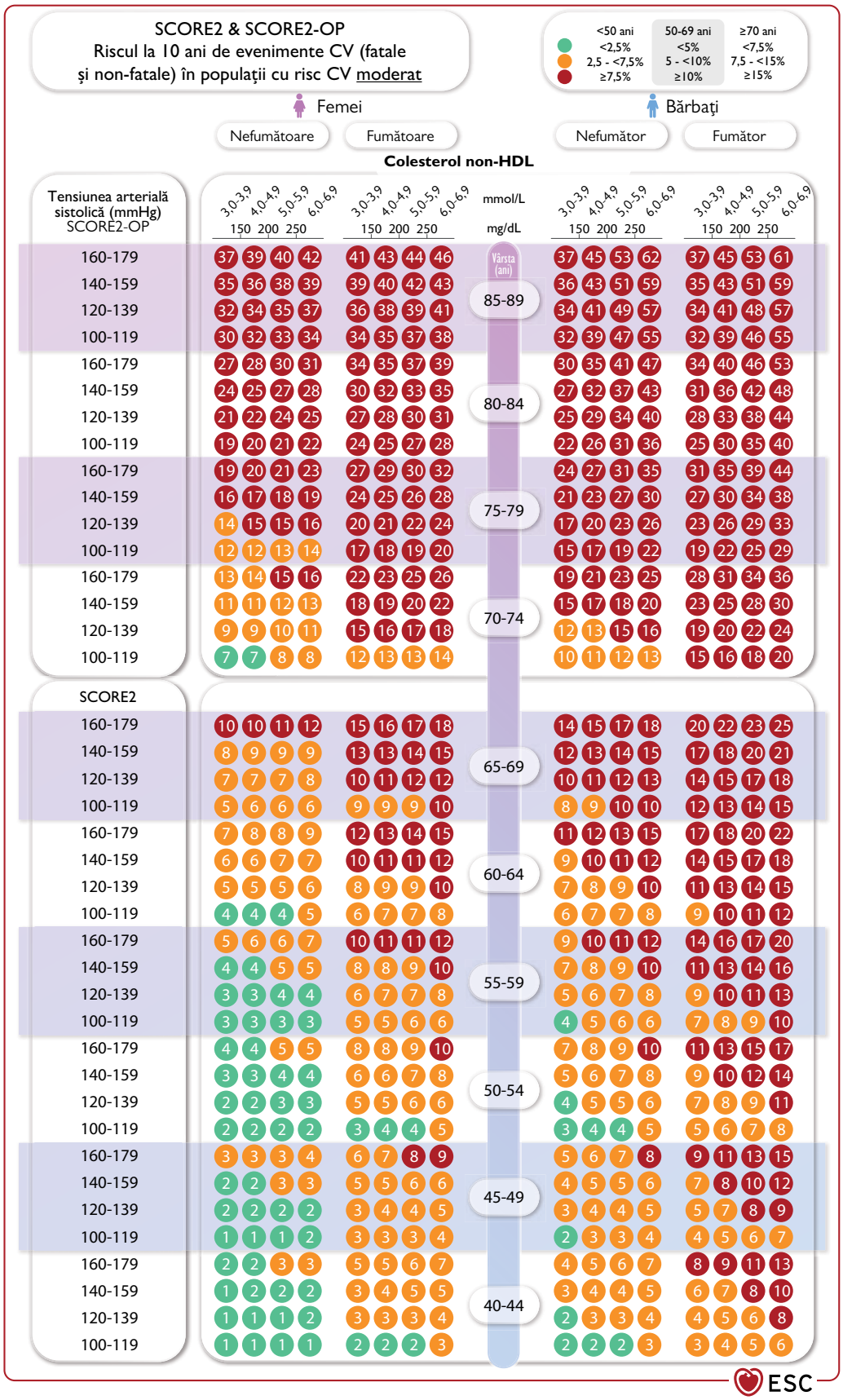


**Figura 3.** *Continuare.*

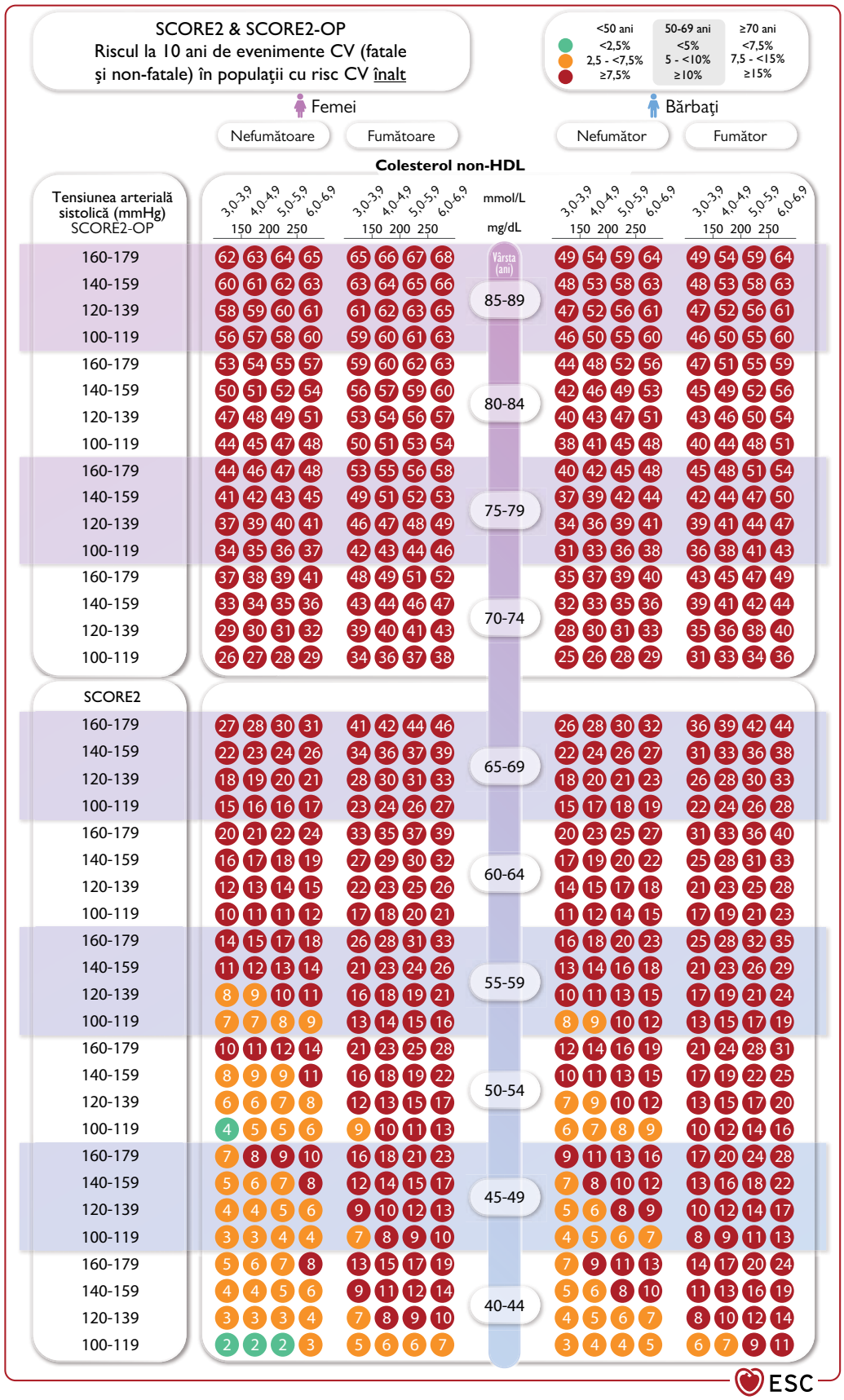


**Figura 3.** *Continuare.*

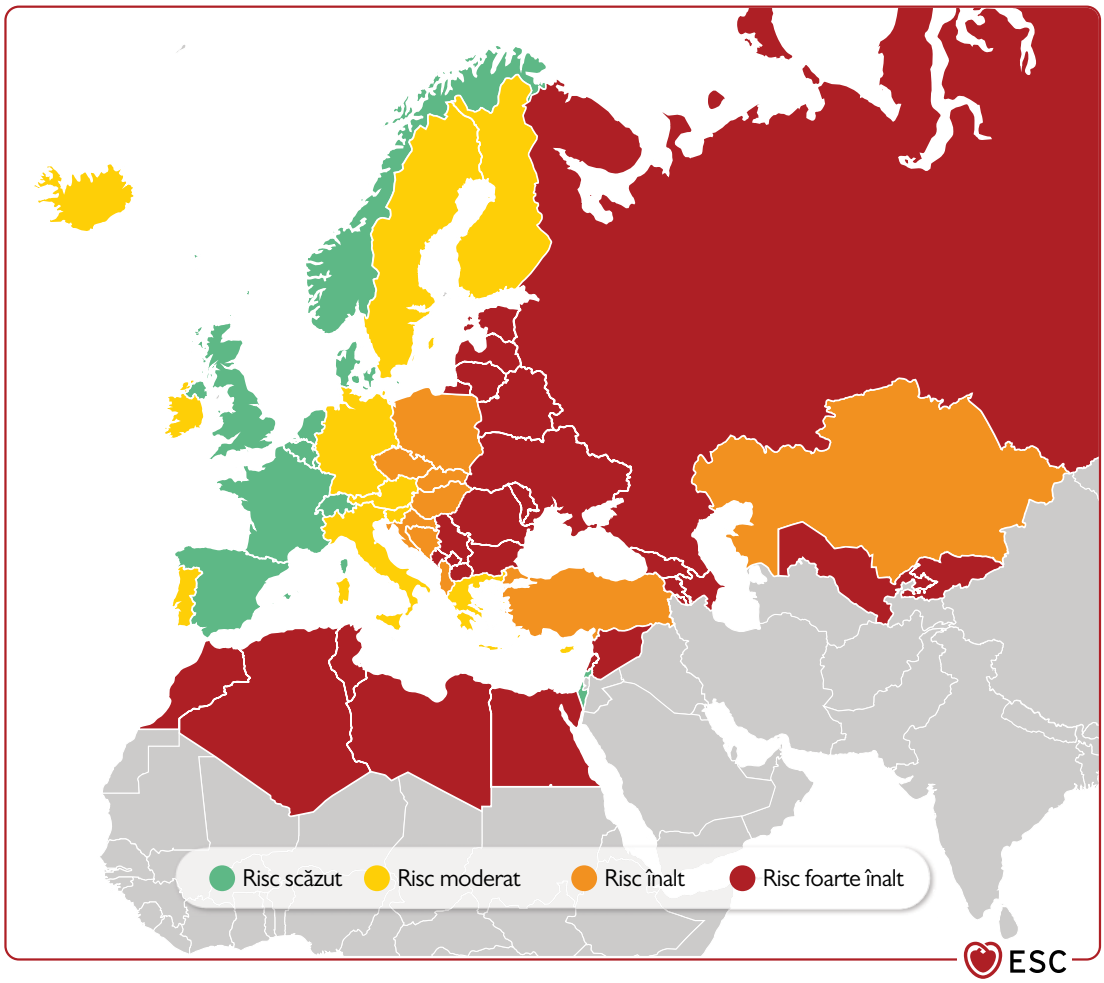


**Figura 4.** Riscul CV corespunzător regiunilor geografice conform ratelor de mortalitate cardiovasculară ale OMS.[68,72,73]

alizat - SCORE 2 - ce este utilizat în acest ghid (vezi *Figura 3*), estimează riscul de evenimente CV fatale și non-fatale (infarct miocardic, accident vascular cerebral) la 10 ani la persoane aparent sănătoase cu vârstă între 40-69 ani cu factori de risc netratați sau care au fost stabili pentru mai mulți ani[68].

Câteva aspecte specifice se aplică estimării riscului CV la persoanele vârstnice. În primul rând, relația dintre factorii de risc clasici cum ar fi lipidele sau TA și riscul CV scade cu vârsta[69]. În al doilea rând, supraviețuirea fără BCV se separă progresiv odată cu creșterea vârstei de supraviețuirea globală întrucât crește riscul de mortalitate non-CV („riscul concurent")[70]. Din aceste motive, modelele bazate pe factorii de risc tradiționali ce nu iau în considerare riscul concurent al mortalității non-cardiovasculare tind să supraestimeze riscul CV la 10 ani real, și astfel supraestimează beneficiile potențiale ale tratamentului[71]. Algoritmul SCORE2-OP estimează riscul apariției evenimentelor CV fatale și non-fatale la 5 și 10 ani (infarct miocardic, accident vascular cerebral), ajustat la riscurile concurente la persoane aparent sănătoase ≥70 ani[72].

Există 4 variante ale SCORE2 și SCORE2-OP, adaptate riscului cardiovascular al diferitelor țări (scăzut, moderat, înalt și foarte înalt), acestea fiind grupate în funcție de ratele de mortalitate CV naționale raportate de OMS[73]. Țările cu risc scăzut sunt Belgia, Danemarca, Franța, Israel, Luxemburg, Norvegia, Spania, Elveția, Olanda și UK. Țările cu risc moderat sunt Austria, Cipru, Finlanda, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Malta, Portugalia, San Marino, Slovenia și Suedia. Țările cu risc înalt sunt Albania, Bosnia și Herțegovina, Croația, Republica Cehă, Estonia, Ungaria, Kazahstan, Polonia, Slovacia și Turcia. Țările cu risc foarte înalt sunt Algeria, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Egipt, Georgia, Kârgâzstan, Letonia, Liban, Lituania, Muntenegru, Maroc, Republica Moldova, România, Federația Rusă, Serbia, Siria, Macedonia,

Tunisia, Ucraina și Uzbekistan. Ratele evenimentelor CV fatale și non-fatale au fost obținute prin aplicarea unor multiplicatori ratelor de mortalitate prin BCV[74]. Algoritmul SCORE2 poate fi accesat în aplicația ESC CVD Risk Calculation (disponibilă gratuit în magazinele de aplicații) și în graficele corespunzătoare celor 4 grupuri de țări (Figura 4). Graficele SCORE2 nu se aplică pacienților cu BCV documentată sau cu alți factori de risc înalți cum ar fi DZ, HF sau alte afecțiuni rare sau genetice ale lipidelor sau TA, BCR sau femeilor însărcinate.

Pentru a estima riscul total de evenimente CV la 10 ani al unei persoane, trebuie inițial identificat graficul corespunzător țării, respectiv riscul asociat sexului, statusului de fumător și vârstei. Ulterior, în cadrul acelui tabel trebuie găsită valoarea cea mai apropiată corespunzătoare TA și nivelului non-HDL colesterolului. Estimarea riscului trebuie apoi să fie ajustată în sens ascendent pe măsură ce vârsta pacientului se apropie de următoarea categorie de vârstă.

*3.2.3.3. Transpunerea riscului cardiovascular în obiective de tratament*

Deși nu există niveluri de risc universal valabile, intensitatea tratamentului ar trebui să crească proporțional cu riscul CV. În unele cazuri, nu există un nivel inferior al riscului cardiovascular total care să excludă tratamentul factorilor de risc. În schimb, existența unui risc cardiovascular înalt nu impune un tratament obligatoriu. Pentru toate nivelurile de risc cardiovascular, decizia de a lua măsuri rămâne o chestiune de opțiune personală și de decizie luată în comun cu pacientul (vezi și *secțiunea 4.1*). În general, recomandările privind tratamentul factorilor de risc sunt bazate pe categoriile de risc CV (moderat-scăzut, înalt și foarte înalt). Valorile limită ale acestor categorii de risc sunt diferite în funcție de grupurile de vârstă, cu scopul de a evita subestimarea necesității tratamentului la tineri, respectiv supraestimarea acestuia la persoane vârstnice. Deoarece vârsta este un factor major ce determină riscul CV, însă beneficiul pe termen lung al tratării factorilor de risc este mai mare la persoanele tinere, valorile pragurilor de risc la care trebuie luat în considerare tratamentul sunt mai mici la persoane mai tinere (Tabelul 5).

Încadrarea într-o categorie de risc nu duce automat la recomandări pentru inițierea terapiei medicamentoase. În toate grupurile de vârstă, deciziile de tratament trebuie adaptate în funcție de modificatorii riscului, riscul CV pe termen lung, beneficiile tratamentului, comorbidități, fragilitate și preferințele pacientului.

De asemenea, trebuie subliniat faptul că mulți pacienți se pot încadra într-o categorie de risc mai scăzut fără tratament medicamentos doar prin întreruperea fumatului. În final, este de notat faptul că persoanele ≥70 ani pot avea un risc foarte înalt deși prezintă valori tensionale controlate, iar prevenția primară folosind medicamente hipolipemiante la persoane vârstnice are indicație de clasă IIb (poate fi luată în considerare) - vezi *secțiunea 4.6*.

La categoria de vârstă 50-69 ani, unui risc de mortalitate prin BCV la 10 ani de 5% estimat prin algoritmul precedent SCORE îi corespunde, în medie, un risc de evenimente fatale și non-fatale CV la 10 ani de 10% folosind algoritmul SCORE2, întrucât aproximativ același număr de persoane sunt peste pragul de risc și ar fi eligibile pentru tratament[68].

Întrucât pragurile riscului CV la 10 ani ghidează deciziile terapeutice și au impact asupra costurilor și resurselor din sănătate, țările și regiunile pot decide stabilirea unor praguri mai înalte sau mai joase.

*3.2.3.4 Estimarea riscului și tratamentul factorilor de risc în populația aparent sănătoasă cu vârste cuprinse între 50-69 de ani*

Oprirea fumatului, consilierea asupra stilului de viață și menținerea TAS <160 mmHg sunt recomandate

**Tabelul 5. Categorii de risc CV conform SCORE2 și SCORE2-OP la persoane aparent sănătoase în funcție de vârstă**

| | <50 ani | 50-69 ani | ≥70 ani[a] |
|---|---|---|---|
| **Risc CV moderat-scăzut:** tratamentul factorilor de risc nu este în general recomandat | <2,5% | <5% | <7,5% |
| **Risc CV înalt:** tratamentul factorilor de risc ar trebui luat în considerare | 2,5 până la <7,5% | 5 până la <10% | 7,5 până la <15% |
| **Risc CV foarte înalt:** tratamentul factorilor de risc este în general recomandat | ≥7,5% | ≥10% | ≥15% |

CV= cardiovascular.
[a] La persoane aparent sănătoase ≥70 ani, recomandarea de tratament privind medicamentele hipolipemiante este de clasă IIb („poate fi luată în considerare"). Împărțirea populației în 3 grupe de vârstă separate (<50 ani, 50-69 ani, ≥70 ani) duce la o creștere diferită a valorilor pragurilor de risc pentru categoriile de risc moderat-scăzut, înalt și foarte înalt. O aplicare înțeleaptă a acestor limite de vârstă în practica clinică necesită un grad de flexibilitate în stabilirea pragurilor de risc pe măsură ce pacientul se apropie de următoarea grupă de vârstă sau dacă a trecut recent de unul dintre praguri. Figura 5 ilustrează cum o creștere progresivă a vârstei duce la o creștere a valorilor pragurilor de risc și poate fi utilizată drept ghid în practica zilnică.

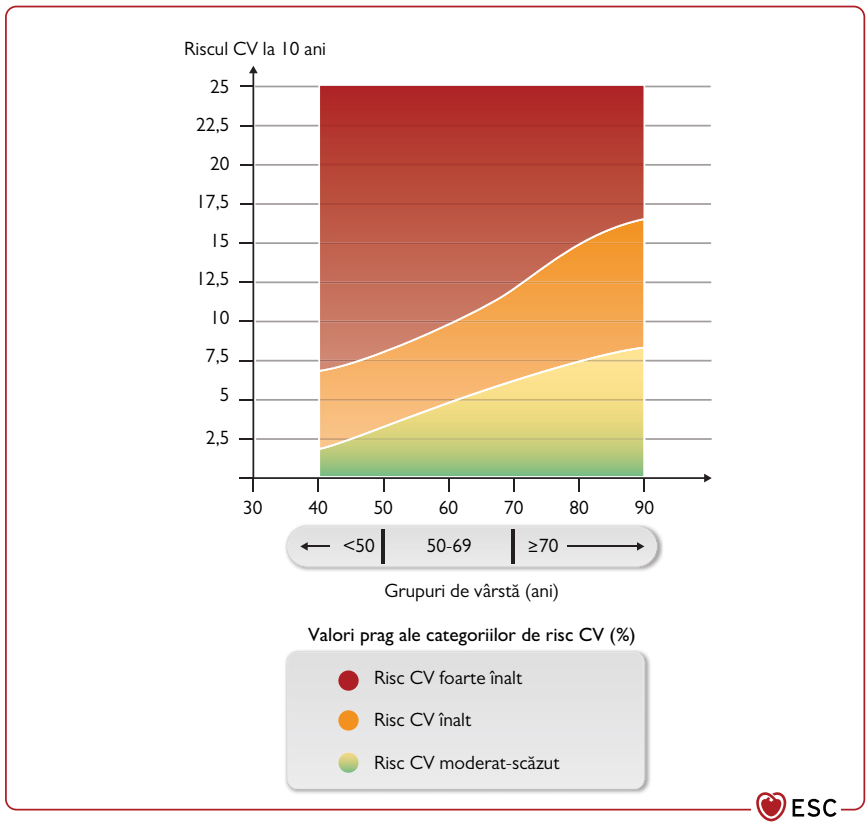


**Figura 5.** Reprezentare schematică a creșterii pragurilor de risc CV la 10 ani în diferitele categorii de vârstă.
CV = cardiovascular.

tuturor pacienților (Figura 6). Un risc cardiovascular la 10 ani (evenimente cardiovasculare aterosclerotice fatale și non-fatale) de ≥10% este considerat în general ca „risc foarte înalt", iar în acest caz tratamentul factorilor de risc cardiovascular este recomandat. Un risc CV la 10 ani între 5 și <10% este considerat ca „risc înalt", iar tratamentul factorilor de risc ar trebui considerat având în vedere modificatorii riscului cardiovascular, riscul pe termen lung, beneficiul tratamentului (în regiunile cu risc scăzut și moderat, vezi Rubrica 1) și preferințele pacientului. Un risc CV la 10 ani de <5% este considerat moderat-scăzut și în general nu impune tratarea factorilor de risc, cu excepția situației în care prezența unuia sau mai multor modificatori ai riscului (vezi *secțiunea 3.3*) cresc riscul, sau dacă se consideră important riscul pe termen lung respectiv beneficiul tratamentului.

*3.2.3.5 Estimarea riscului și tratamentul factorilor de risc în populația aparent sănătoasă cu vârstă ≥70 de ani*

Oprirea fumatului, consilierea asupra stilului de viață și menținerea TAS <160 mmHg sunt recomandate tuturor pacienților (Figura 6). Vârsta este principalul factor care determină riscul cardiovascular, iar estimarea riscului cardiovascular la 10 ani la aproape toate persoanele ≥70 ani depășește pragul convențional de risc. De asemenea, beneficiul pe termen lung al tratamentului din punct de vedere al anilor fără evenimente cardiovasculare câștigați este mai scăzut la populația vârstnică. Astfel, pragul de risc cardiovascular pentru tratarea factorilor de risc este mai ridicat la pacienții aparent sănătoși cu vârsta de ≥70 de ani. Un risc CV la 10 ani de >15% este considerat în general ca „risc foarte înalt", iar tratamentul factorilor de risc pentru boala cardiovasculară aterosclerotică este recomandat (notă: recomandarea privind tratamentul hipolipemiant la pacienții aparent sănătoși este ≥70 ani are clasă IIb „ar trebui considerat"; vezi *secțiunea 4.6*). Un risc cardiovascular la 10 ani între 7,5 și <15% este considerat un „risc înalt", iar tratamentul factorilor de risc ar trebui considerat având în vedere modificatorii riscului cardiovascular, fragilitatea, beneficiul pe termen lung (în regiunile cu risc scăzut și moderat, vezi *Rubrica 1*), comorbiditățile, polipragmazia și preferințele pacientului. Trebuie menționat faptul că nu se pot formula criterii stricte pentru aceste indicații dat fiind aspectul subiectiv al acestora. Un risc CV la

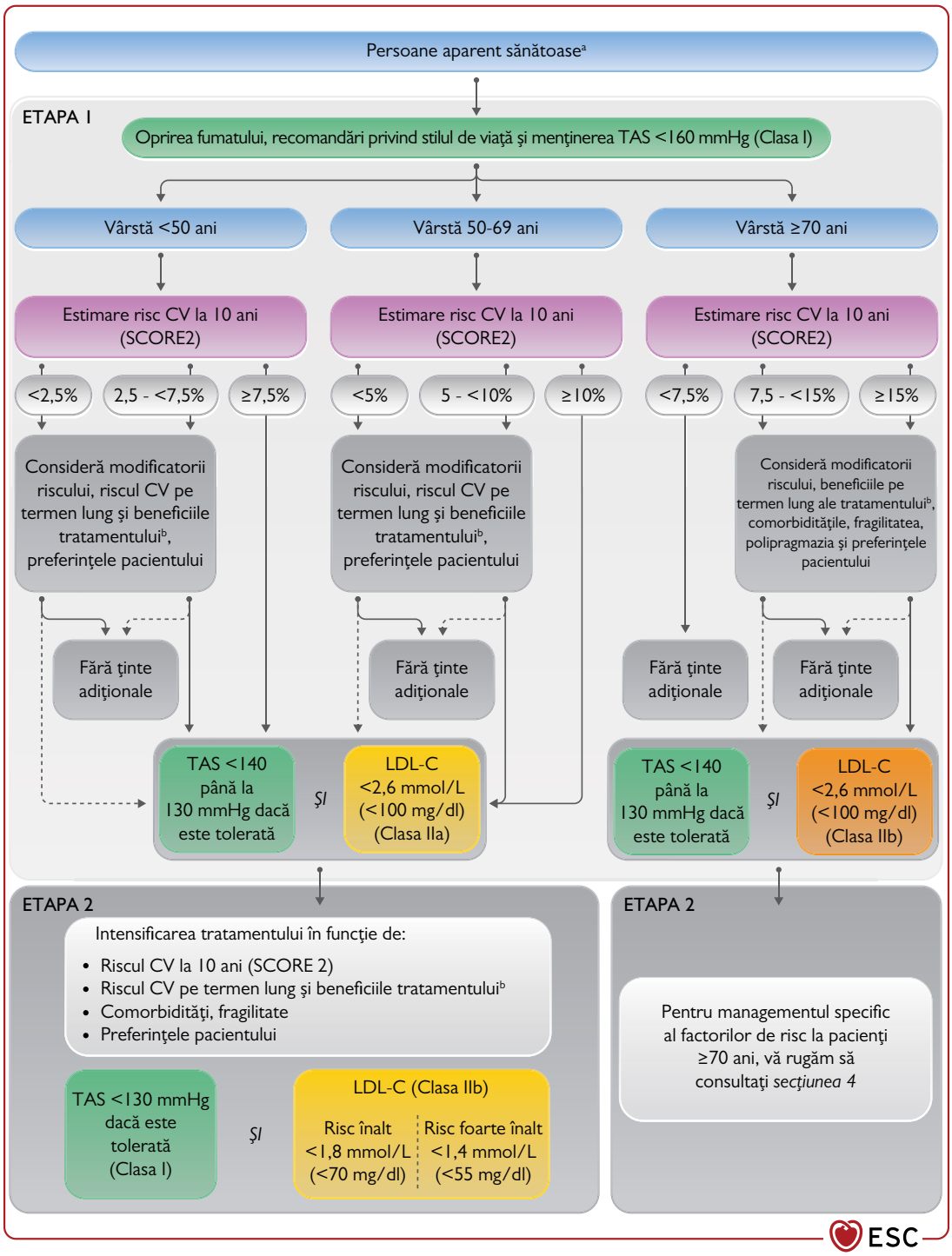


**Figura 6.** Graficul privind evaluarea riscului cardiovascular şi tratarea factorilor de risc la persoane aparent sănătoase.
CV = cardiovascular, LDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică, SCORE2 = Systematic Coronary Risk Estimation 2, SCORE2-OP = Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons TAS = tensiune arterială sistolică.
Liniile continue reprezintă opţiunea standard pentru majoritatea persoanelor. Liniile punctate reprezintă variante alternative pentru unele persoane, în funcţie de caracteristicile şi condiţiile specifice ale pacienţilor, indicate în rubrici. Ţintele finale ale tratamentului pentru TAS (<130 mmHg) şi LDL-c (în concordanţă cu nivelul de risc) trebuie să fie aplicate conform indicaţiilor, acestea fiind preluate din ghidurile ESC corespunzătoare. Abordarea etapizată trebuie să fie aplicată ca un întreg: după ETAPA 1 este obligatoriu să se ia în considerare intensificarea tratamentului conform ETAPEI 2.
Scorurile de risc sunt disponibile în aplicaţia pentru telefoane mobile the ESC CVD Risk Calculator (https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app) şi pe website cum ar fi https://www.u-prevent.com.
[a]Nu include pacienţi cu boală cardiovasculară, diabet zaharat, boală cronică de rinichi sau hipercolesterolemie familială. [b]Modelul LIFE-CVD pentru estimarea riscului CV pe termen lung şi beneficiile tratamentului este calibrat pentru regiunile cu risc scăzut şi moderat (vezi *Rubrica 1*).

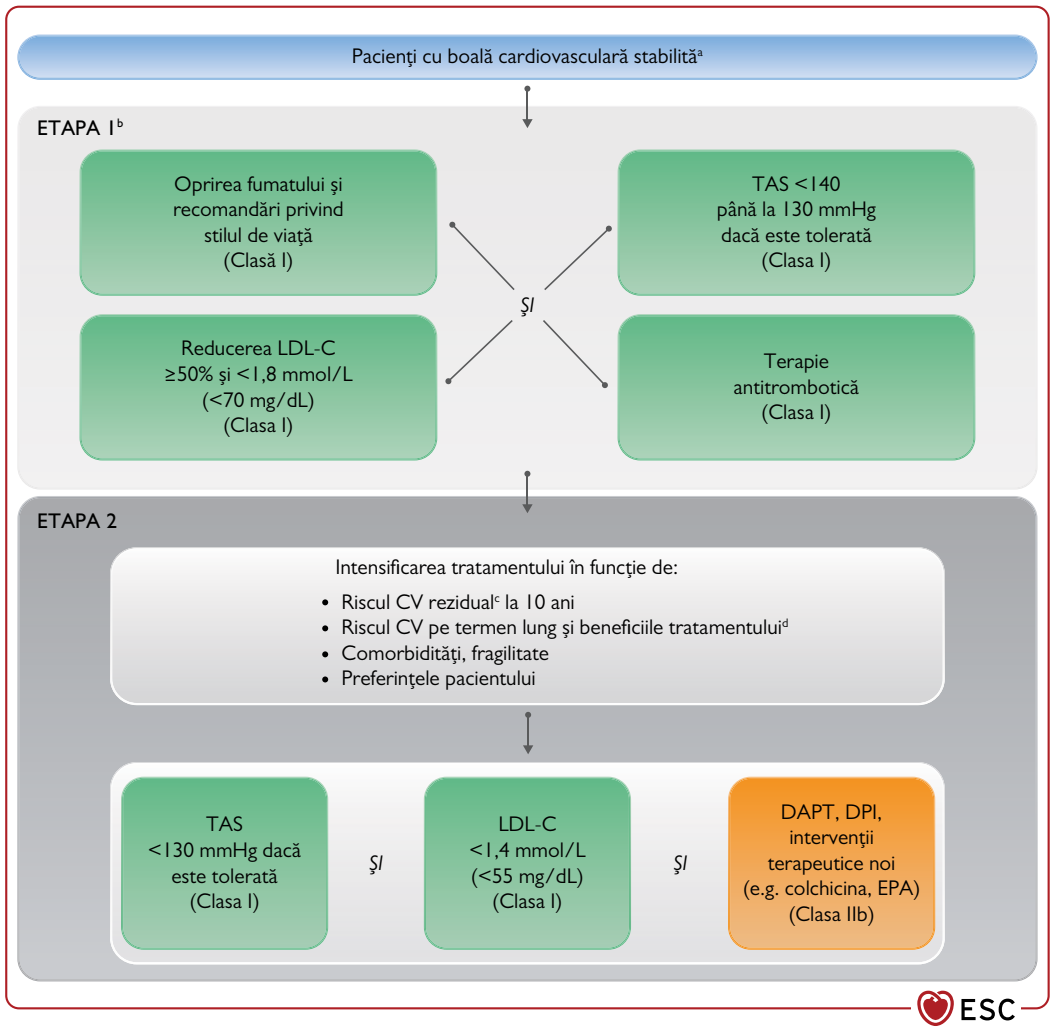


**Figura 7.** Graficul privind riscul cardiovascular și tratamentul factorilor de risc la pacienții cu boală aterosclerotică stabilită. Țintele finale ale tratamentului pentru TAS (<130 mmHg) și LDL-C (în concordanță cu nivelul de risc) din ghidurile ESC corespunzătoare trebuie urmărite conform indicațiilor[3,4]. Abordarea etapizată trebuie să fie aplicată ca un întreg: după ETAPA 1 este obligatoriu să se ia în considerare intensificarea tratamentului conform ETAPEI 2.
BCV = Boală Cardiovasculară, CV= cardiovascular, DAPT = dublă terapie antiagregantă plachetară, DZ = Diabet zaharat; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; EUROASPIRE = European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events, LDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică, RC = Reabilitare cardiacă, SCA=Sindrom coronarian acut, SMART = Secondary Manifestations of Arterial Disease, TAS = tensiune arterială sistolică.
Scorurile de risc sunt disponibile pe aplicația ESC CVD Risk Calculator (https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app) și pe site-ul https://www.u-prevent.com.
[a]Pentru pacienții cu DZ vezi graficul pentru DZ (Figura 8). [b]Pentru pacienții cu SCA recent aceste ținte de prevenție fac parte din programul de RC (Clasa IA). [c]La pacienții ≥70 de ani, un risc CV înalt la 10 ani poate fi asociat cu un beneficiu absolut pe termen lung mai redus al tratamentului din cauza unei speranțe de viață scăzută. [d]Beneficiul tratamentului pe termen lung este exprimat în ani liberi de evenimente CV dobândiți fie printr-o intervenție terapeutică, fie prin intensificarea tratamentului.

10 ani de <7,5% este definit ca „risc moderat-scăzut" și în general nu impune tratarea factorilor de risc, cu excepția situației în care prezența unuia sau mai multor modificatori ai riscului (vezi *secțiunea 3.3*) cresc riscul, sau dacă se consideră important riscul pe termen lung respectiv beneficiul tratamentului[75-79].

*3.2.3.6 Estimarea riscului și tratamentul factorilor de risc în populația aparent sănătoasă cu vârstă <50 de ani*
Oprirea fumatului, consilierea asupra stilului de viață și menținerea TAS <160 mmHg sunt recomandate tuturor pacienților (Figura 6). Riscul cardiovascular la 10 ani la pacienții relativ tineri, aparent sănătoși, este în general scăzut, chiar și în prezența unor factori de risc înalt, dar riscul cardiovascular pe termen lung este foarte crescut în aceste circumstanțe. La persoanele cu vârsta <50 de ani aparent sănătoase, un risc cardiovascular la 10 ani de ≥7,5% este în general considerat a fi un risc „foarte înalt" întrucât se corelează cu un risc înalt pe termen lung, iar tratamentul factorilor de

risc este recomandat. Un risc cardiovascular la 10 ani între 2,5 până la <7,5% este considerat „risc înalt", iar tratamentul factorilor de risc ar trebui considerat având în vedere modificatorii riscului cardiovascular, riscul CV pe termen lung, beneficiul tratamentului (în regiunile cu risc scăzut și moderat) și preferințele pacientului. Un risc de boală cardiovasculară la 10 ani de <2,5% este considerat „risc moderat-scăzut" și în general nu impune tratarea factorilor de risc, cu excepția situației în care prezența unuia sau mai multor modificatori ai riscului (vezi *secțiunea 3.3*) cresc riscul, sau dacă se consideră important riscul pe termen lung respectiv beneficiul tratamentului (vezi *Rubrica 1*) (Figura 6).[75-78]

Din punctul de vedere al comunicării riscului la pacienții tineri, o abordare utilă poate fi cea centrată pe evidențierea beneficiului pe termen lung, dar și discutarea posibilității de a evita un eveniment CV catastrofal pe termen mediu-scurt, în ciuda faptului că riscul CV la 10 ani poate fi foarte scăzut.

La vârste foarte tinere (<40 de ani), predicția riscului CV și a beneficiului tratamentului factorilor de risc pe termen lung poate fi imprecisă. La această vârstă, tratamentul hipolipemiant și antihipertensiv nu este în general recomandat, cu excepția pacienților cu HF sau afecțiuni hipertensive specifice. Menținerea unui stil de viață sănătos pe tot parcursul vieții este mult mai importantă la tineri. Studiile randomizate Mendeliene au demonstrat foarte bine faptul că diferențe relativ mici în valorile înregistrate pe parcursul vieții ale LDL-C sau TAS au avut un impact semnificativ în riscul de dezvoltare a BCV.[8]

*3.2.3.7 Estimarea riscului și tratamentul factorilor de risc la pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită*

Pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită clinic prezintă, în general, un risc foarte crescut de recurență a evenimentelor CV dacă factorii de risc nu sunt tratați. Astfel, oprirea fumatului, adoptarea unui stil de viață sănătos și tratamentul factorilor de risc sunt măsuri recomandate tuturor pacienților (ETAPA 1). Intensificarea tratamentului factorilor de risc (ETAPA 2) este benefică la majoritatea pacienților și trebuie luată în considerare, ținând cont de riscul CV la 10

## Rubrica 1. Riscul CV pe termen lung și estimarea beneficiului tratamentului

Prevenția bolilor CV prin tratarea factorilor de risc este de obicei efectuată dintr-o perspectivă ce cuprinde toată durata de viață a pacientului. Riscul CV pe termen lung poate fi aproximat pe baza experienței clinice, utilizând criterii clinice precum vârsta, dinamica factorilor de risc, modificatori de risc, etc sau estimat la persoanele aparent sănătoase, la cele cu BCV aterosclerotică stabilită și la cele cu DZ tip 2 utilizând scoruri specifice de risc CV[75-77]. Beneficiul pe termen lung obținut prin gestionarea factorilor de risc poate fi estimat prin asocierea modelelor de risc cardiovascular cu HR-ul derivat din trialurile randomizate controlate, meta-analizele trialurilor randomizate controlate sau din studiile randomizate Mendeliene, care ar putea oferi estimări ale efectelor tratamentului factorilor de risc pe termen lung. Scoruri online (cum ar fi aplicația ESC CVD Risk) pot fi utilizate pentru a estima beneficiul mediu pe termen lung al renunțării la fumat (vezi și *Figura 11*), efectul agenților hipolipemianți (vezi *Figura 12*) și al scăderii tensiunii arteriale (vezi *Figura 15*) la nivel individual, exprimat ca ani suplimentari fără BCV.[78] Beneficiul mediu pe termen lung este ușor de interpretat și poate îmbunătății comunicarea potențialelor beneficii ale terapiei printr-un proces comun de luare a deciziilor. Acest lucru poate crește la rândul său implicarea și motivația pacientului de a adera la schimbările stilului de viață și la tratamentul medicamentos.

Riscul pe termen lung este o estimare a vârstei la care există o probabilitate de 50% ca o persoană să prezinte un eveniment cardiovascular sau să decedeze. Beneficiul pe termen lung reprezintă diferența dintre vârstele estimate la care există o probabilitate de 50% ca o persoană să prezinte un eveniment cardiovascular sau să decedeze, cu și fără tratamentul propus. În prezent nu există praguri de tratament în ceea ce privește beneficul mediu pe viață. În plus, beneficul individual estimat al tratamentului pe termen lung trebuie analizat în funcție de durata estimată a tratamentului. Durata tratamentului va fi în general mai îndelungat la tineri decât la persoanele în etate. Efectul și durata tratamentului determină relația cost-beneficiu al tratamentului factorilor de risc. În cadrul procesului comun de luare a deciziilor dintre medic și pacient trebuie stabilit beneficiul minim preconizat al unui tratament și trebuie luate în considerare preferința pacientului, posibile efecte adverse ale tratamentului, precum și costurile asociate.

BCV = boală cardiovasculară, DZ = diabet zaharat, ESC = Societatea Europeană de Cardiologie, HR = Hazard Ratio (raportul riscurilor)

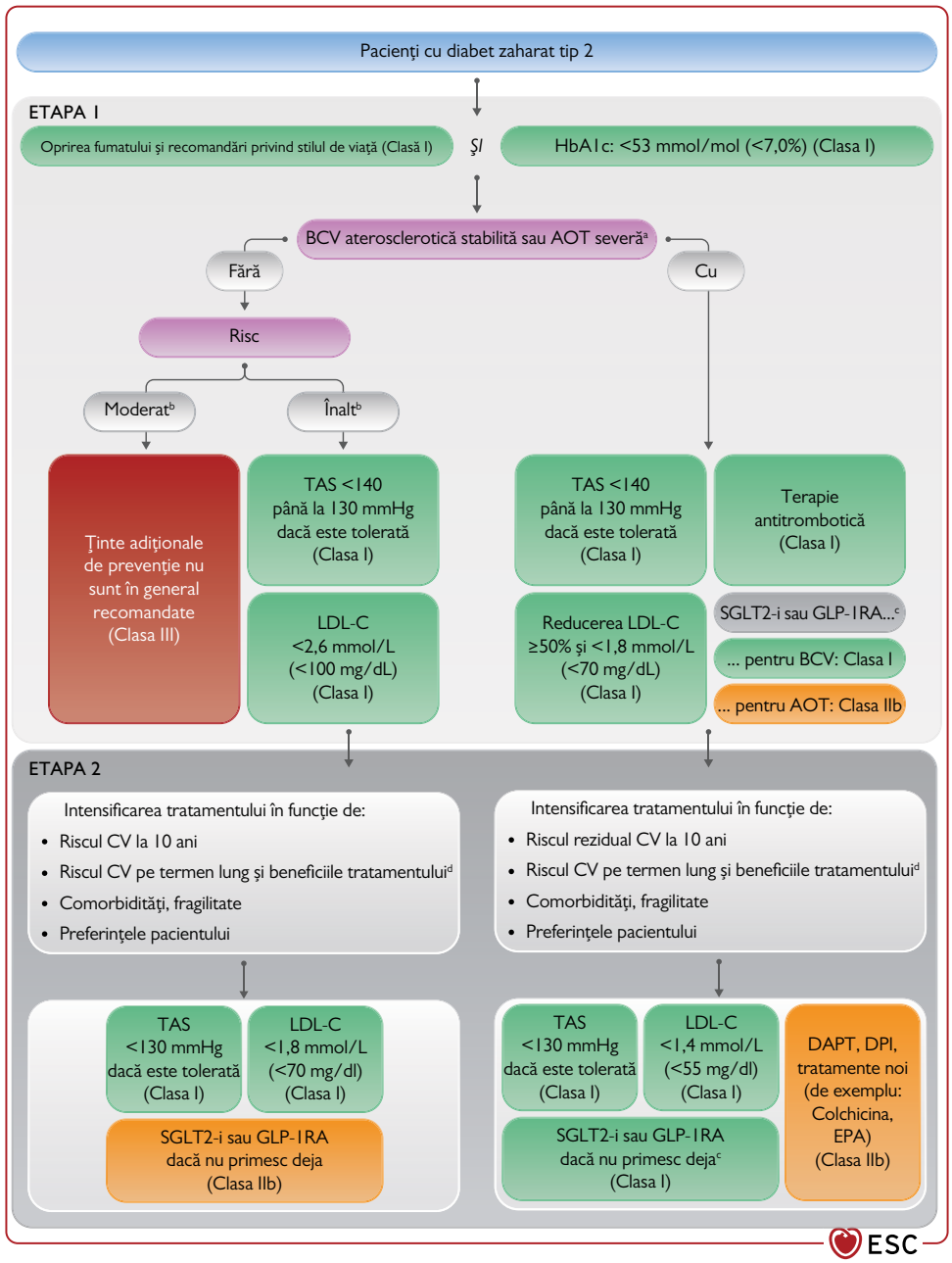


**Figura 8.** Graficul riscului cardiovascular și tratamentul factorilor de risc la pacienții cu DZ de tip 2. Țintele finale ale tratamentului pentru TAS (<130 mmHg) și LDL-C (în concordanță cu nivelul de risc) din ghidurile ESC corespunzătoare trebuie urmărite conform indicațiilor3,4. Abordarea etapizată trebuie să fie aplicată ca un întreg: după ETAPA 1 este obligatoriu să se ia în considerare intensificarea tratamentului conform ETAPEI 2. Scorurile de risc sunt disponibile pe aplicația pentru telefoane mobile ESC CVD Risk Calculator (https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention- of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app) și pe site-ul https://www.u-prevent.com.

BCR = Boală cronică de rinichi; BCV = Boală cardiovasculară; DAPT = dublă terapie antiagregantă plachetară; DZ = diabet zaharat; eRFG = rata de filtrare glomerulară estimată; ESC = Societatea Europeană de of Cardiologie;GLP-1RA = Agonist al receptorului Glucagon-like peptide-1; HbA1c= Hemoglobină glicată; IC = insuficiență cardiacă; LDL-C = Colesterol LDL; RAC = Raportul albumină-creatinină, TAS = tensiunea arterială sistolică; SGLT2 = cotransportorul de sodiu-glucoză 2; TOD = Afectare de organ țintă (retinopatie, nefropatie, neuropatie).

[a]Afectarea severă de organ țintă este definită ca cel puțin una dintre: eRFG <45 mL/min/1,73 $m^2$ indiferent de prezența sau absența albuminuriei; eRFG 46-59 mL/min/1,73 $m^2$ și microalbuminurie (RAC 30-300 mg/g sau 3-30 mg/mmol); proteinurie (RAC >300 mg/g sau >30 mg/mmol); prezența afectării microvasculare în cel puțin 3 teritorii (e.g. microalbuminurie plus retinopatie plus neuropatie). [b]Vezi Tabelul 4 pentru grupurile de risc CV. [c]Pacienților cu IC sau BCR le este recomandat un inhibitor de SGLT2, iar la pacienții post-AVC li se recomandă terapie cu GLP-1RA. [d]Beneficiul pe termen lung al tratamentului este exprimat ca numărul de ani liberi de evenimente CV dobândiți fie prin intensificarea tratamentului, fie printr-o intervenție terapeutică. Vezi *Rubrica 1*.

ani, comorbidități, riscul pe termen lung și beneficiile tratamentului (vezi *Rubrica 1*), fragilitate și preferințele pacientului, în cadrul unui proces decizional comun (vezi *Figura 7*).

După tratamentul inițial al factorilor de risc și atingerea țintelor terapeutice, riscul individual rezidual de BCV recurentă variază foarte mult și ar trebui luat în considerare.[81] Este evident faptul că pacienții cu un SCA recent, boală vasculară progresivă, respectiv pacienții diabetici cu boală vasculară prezintă un risc excepțional de mare de recurență a evenimentelor CV. În cazul celorlaltor pacienți cu BCV aterosclerotică stabilită, riscul rezidual poate fi mai puțin evident și poate fi estimat în baza criteriilor clinice precum vârsta, (modificarea) factori(lor) de risc, modificatorii de risc, sau prin calcularea riscului CV rezidual cu ajutorul unui calculator dedicat.

Riscul de recurență al BCV este influențat în principal de factorii de risc clasici, de localizarea bolii vasculare și de funcția renală. Instrumente de stratificare a riscului în prevenția secundară a BCV sunt scorul de risc SMART (*Secondary Manifestations of Arterial Disease*), disponibil în aplicația ESC CVD Risk pentru a estima riscul CV rezidual la 10 ani la pacienții cu BCV aterosclerotică stabilă definită ca boală arterială coronariană, BAP sau boală cerebrovasculară[81], respectiv modelul de risc EUROASPIRE (*European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events*), ce estimează riscul de recurență a BCV la 2 ani la pacienții cu boală arterială coronariană stabilă[82].

Ocazional, riscul de recurență al BCV este foarte ridicat în pofida unui tratament maximal (tolerat) convențional. În aceste cazuri se poate lua în considerare utilizarea unor tratamente preventive noi dar cu indicații mai puțin stabilite precum dubla antiagregare,[83] icosapent de etil[84], sau medicamentele antiinflamatorii precum colchicina (vezi *secțiunea 4.10*)[85,86].

*3.2.3.8 Estimarea riscului și tratamentul factorilor de risc la pacienții cu diabet zaharat de tip 2*

Majoritatea adulților cu DZ tip 2 prezintă risc CV înalt sau foarte înalt, mai ales începând cu vârsta mijlocie. În medie, prezența DZ de tip 2 dublează riscul CV și reduce speranța de viață cu 4-6 ani, riscul absolut fiind cel mai mare în cazul populației cu afectare de organ țintă (AOT). DZ tip 2 crește de asemenea riscul cardio-renal, în mod particular de apariție a IC și a BCR. Riscul relativ (RR) de BCV în DZ de tip 2 este mai mare în cazul unui debut la vârstă tânără și este ușor mai mare în cazul persoanelor de sex feminin comparativ cu cele de sex masculin.[87] Oprirea fuma-

**Recomandări privind estimarea riscului CV**

| Recomandări | Clasa[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| La pacienții aparent sănătoși <70 de ani fără BCV aterosclerotică stabilită, DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA este recomandată estimarea riscului CV de evenimente fatale și non-fatale la 10 ani folosind graficele SCORE2[68] | I | B |
| La pacienții aparent sănătoși cu vârsta de ≥70 de ani fără BCV aterosclerotică stabilită, DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA este recomandată estimarea riscului CV de evenimente fatale și non-fatale la 10 ani folosind graficele SCORE2-OP[72] | I | B |
| La pacienții aparent sănătoși, după estimarea riscului CV de evenimente fatale și non-fatale la 10 ani ar trebui luate în considerare riscul pe termen lung, beneficiile tratamentului, modificatorii de risc, fragilitatea, polipragmazia și preferințele pacientului. | IIa | C |
| Pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită și/sau DZ și/sau boală renală moderat-severă și/sau cu boli genetice/rare ale metabolismului lipidic sau ale TA sunt considerați a avea risc CV înalt sau foarte înalt[75,77,81,88-90] | I | A |
| Este recomandată o intensificare treptată a terapiei țintită pe tratamentul intensiv al factorilor de risc la pacienții aparent sănătoși care prezintă risc CV înalt sau foarte înalt, dar și la pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită și/sau DZ, luând în considerare riscul CV, beneficiul tratamentului, modificatorii de risc, comorbiditățile și preferințele pacienților.[66,67] | I | B |
| Tratamentul factorilor de risc asociați BCV aterosclerotice este recomandat la pacienții aparent sănătoși fără DZ, BCR, boli genetice/ boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA, care prezintă risc CV foarte înalt (SCORE2 ≥7,5% pentru vârsta de sub 50 de ani; SCORE2 ≥10% la vârsta de 50-69 de ani; SCORE2-OP ≥15% pentru vârsta de ≥70 de ani).[68,72] | I | C |
| Tratamentul factorilor de risc asociați BCV aterosclerotice ar trebui luat în considerare la pacienții aparent sănătoși fără DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA, care prezintă risc CV înalt (SCORE2 de 2,5 la <7,5% pentru vârsta de sub 50 de ani; SCORE2 între 5 și <10% la vârsta de 50-69 de ani; SCORE2-OP între 7,5 și 15% pentru vârsta de ≥70 de ani) luând în considerare riscul pe termen lung, beneficiul tratamentului, modificatorii de risc, comorbiditățile și preferințele pacienților. | IIa | C |

BCR = boala cronică de rinichi (vezi definiția în Tabelul 4), DZ = diabet zaharat, SCORE2 = Systemic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP = Systemic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons, TA = tensiunea arterială.
[a]Clasa de recomandare;
[b]Nivel de evidență.

tului și adoptarea unui stil de viață sănătos sunt recomandate tuturor pacienților cu DZ de tip 2, iar tratamentul factorilor de risc ar trebui luat în considerare în cazul tuturor pacienților diabetici, mai ales la cei cu vârstă de peste 40 de ani (vezi *secțiunile 4.6* și *4.7*). Totuși, riscul individual pentru BCV este variabil, mai ales după managementul inițial al factorilor de risc.[88]

Pacienții cu DZ și afectare severă de organ țintă (pentru definiție: vezi *Tabelul 4*), pot fi considerați pacienți cu risc CV foarte înalt, asemenea celor cu BCV stabilită (vezi *Tabelul 4*). Majoritatea celor care nu se încadrează în această categorie sunt considerați a fi la risc înalt de BCV aterosclerotică.[64] Totuși, excepție fac pacienții cu DZ bine controlat și cu evoluție de scurtă durată (de exemplu: <10 ani), fără dovadă de AOT și fără factori de risc CV suplimentari, ce pot fi considerați cu risc CV moderat.

În plus față de împărțirea semicantitativă în cele trei categorii de risc descrise mai sus, există modele de risc specifice pentru DZ care pot îmbunătăți estimarea riscului, oferind totodată o apreciere mai exactă a impactului tratamentului. Aceste modele în general includ durata DZ, valoarea hemoglobinei glicate (HbA1c) și prezența AOT. Exemple în acest sens sunt scorul de risc ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), care prezice riscul la 10 ani de BCV și scorul UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) disponibil în UK, care prezice riscul de evenimente cardiovasculare fatale și non-fatale. Cu toate acestea, recomandăm utilizarea cu prudență a acestor scoruri întrucât ambele sunt bazate pe datele unor studii de cohortă mai vechi[89,90] (Figura 8).

Intensificarea tratamentului factorilor de risc în ETAPA 2 trebuie considerată la toți pacienții, evaluând riscul CV la 10 ani, comorbiditățile, riscul pe termen lung, beneficiile tratamentului (Rubrica 1), fragilitatea și preferințele pacientului, în cadrul unui proces comun de luare a deciziilor împreună cu pacientul.

*3.2.3.9 Estimarea riscului și tratamentul factorilor de risc cu DZ de tip 1*

Pacienții cu DZ de tip 1 prezintă un risc CV înalt, iar manifestările mai precoce ale DZ de tip 1 se corelează cu mai mulți ani pierduți din viață la femei comparativ cu bărbații, în mare parte din cauza BCV.[91] RR de BCV este în medie mai mare în DZ de tip 1 față de DZ de tip 2, din cauza unei evoluții mai îndelungate a hiperglicemiei (cu aproximativ 3-4 decenii în plus), iar factorii de risc obișnuiți au o contribuție importantă la apariția evenimentelor CV la pacienții cu DZ tip 1.[92] Riscul de BCV a scăzut în timp, fenomen ce corespunde cu o durată de viață mai îndelungată în cazul acestor pacienți[93]. Riscul CV pe termen lung în DZ de tip 1 este mai mare în cazul pacienților cu un control glicemic precar, cu statut social scăzut sau cu instalare a bolii la vârstă tânără. Riscul absolut de evenimente cardiovasculare sau de mortalitate prin BCV este cel mai mare în cazul pacienților cu afectare microvasculară, în mod particular cei cu complicații renale, și este puternic influențat de vârstă. Stratificarea riscului CV la indivizii cu DZ de tip 1 poate fi bazat pe aceleași clasificări ale riscului utilizate la pacienții cu DZ de tip 2, sumarizate în Tabelul 4, deși nivelul de evidență pentru DZ de tip 1 este mai slab.

### 3.2.4 Comunicarea riscului cardiovascular

Reducerea riscului CV la nivel individual începe cu o estimare corespunzătoare a riscului urmată de comunicare eficientă a acestuia și a reducerii preconizate prin tratarea factorilor de risc. Interacțiunea dintre medic și pacient este complexă, iar comunicarea riscului către pacienți poate fi o adevărată provocare.[94,95] Nu există o singură abordare „corectă"; mai degrabă, aceasta depinde de preferințele individuale și de capacitatea pacientului de a înțelege informațiile oferite, ce poate varia în funcție de nivelul de educație. Percepția riscului este de asemenea puternic influențată de factori emoționali cum ar fi frica, optimismul etc. („Pacienții nu gândesc riscul, aceștia simt riscul")[96].

Este util să se stabilească dacă pacienții înțeleg riscul, reducerea anticipată a riscului, dar și argumentele pro sau contra ale intervenției. De asemenea, este important să se identifice ce este important pentru bolnavi. De exemplu, unii pacienți pot să prefere să nu urmeze tratamente medicamentoase, în timp ce pentru alții adoptarea unui stil de viață sănătos ar fi mult mai dificilă. În ceea ce privește rezultatele tratamentului, pentru unii pacienți reducerea mortalității este crucială, în timp ce pentru alții este mai importantă scăderea riscului de boală. Expunerea riscului pe termen scurt poate motiva unii pacienți, pe când beneficiul pe termen lung (vezi *Rubrica 1*) poate avea un impact mult mai semnificativ în cazul altora. În general, prezentarea unor modele vizuale (grafice etc.) îmbunătățește înțelegerea riscului, (reducerea) riscul(ui) absolut este mai bine înțeles comparativ cu (reducerea) RR, iar „numărul persoanelor necesar a fi tratate" este mult mai puțin înțeles.

La persoanele aparent sănătoase, abordarea standard cuprinde stabilirea riscului absolut de evenimente CV la 10 ani cu ajutorul graficelor SCORE2 sau

SCORE2-OP, disponibile în aplicația ESC CVD Risk Calculator app (https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app) sau la http:// www.heartscore.org or https://www.u-prevent.com. În situații specifice, riscul poate fi exprimat și în alți termeni decât riscul absolut la 10 ani. Astfel de situații pot fi calcularea riscului la pacienții tineri sau la cei foarte vârstnici. La pacienții tineri, riscul pe termen lung este mult mai informativ comparativ cu riscul CV la 10 ani, care este de obicei scăzut chiar și în prezența factorilor de risc. La persoanele vârstnice se impune estimarea specifică a riscului, luând în calcul și mortalitatea non-CV[78]. Translația directă de la RR la decizia de tratament nu este recomandată deoarece riscul absolut rămâne criteriul principal ce determină inițierea tratamentului.

**Recomandări privind comunicarea riscului CV**

| Recomandări | Clasa[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Este recomandată o discuție informată cu pacientul privind riscul CV și beneficiile tratamentului, adaptată nevoilor pacientului. | I | C |

CV = cardiovascular
[a]Clasa de evidență;
[b]Nivel de evidență.

**Recomandări privind modificatorii riscului cardiovascular**

| Recomandări | Clasa[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Simptomele de stres și stresorii psihosociali modifică riscul CV. Evaluarea acestor stresori ar trebui luată în considerare.[100-102] | IIa | B |
| Scorul de calciu coronarian poate fi luat în considerare pentru a îmbunătăți stratificarea riscului la pacienții cu pragul de risc în jurul deciziei de tratament. Detecția plăcilor carotidiene prin ecografie este o alternativă când scorul de calciu coronarian nu este disponibil sau nu este fezabil.[103,104] | IIb | B |
| Multiplicarea scorului de risc calculat cu RR-ul corespunzător subgrupurilor etnice ar trebui luată în considerare.[105] | IIa | B |
| Evaluarea de rutină a altor potențiali modificatori cum ar fi scoruri de risc genetic, markeri plasmatici sau urinari, teste vasculare sau metode imagistice (altele decât scorul de calciu coronarian sau ecografia carotidiană pentru evaluarea plăcilor de aterom) nu este recomandată. | III | B |

CV = cardiovascular; RR = riscul relativ.
[a]Clasa de evidență;
[b]Nivel de evidență.

O variantă alternativă de exprimare a riscului individual este de a calcula „vârsta de risc" a pacientului[96]. Vârsta de risc a unui pacient cu multipli factori de risc pentru BCV aterosclerotică este vârsta unei persoane de același sex, cu același nivel de risc, dar cu mai puțini factori de risc. Vârsta de risc este o metodă intuitivă și ușor de înțeles prin care se poate demonstra reducerea probabilă a speranței de viață la pacienții cu un risc absolut redus dar cu un RR de BCV crescut, dacă nu sunt adoptate măsuri preventive. Vârsta de risc este calculată automat ca parte a HeartScore (http://www.hearts-core.org/).[97-99]

Riscul CV poate fi de asemenea exprimat ca risc pe termen lung, mai degrabă decât risc la 10 ani, folosind scorul LIFE-CVD (*LIFEtime-perspective CardioVascular Disease*) disponibil în aplicația ESC CVD Risk Calculation sau pe la adresa https://www.u-prevent.com (vezi de asemenea *Rubrica 1*)[78]. Modelele de predicție a riscului CV pe termen lung identifică pacienții cu risc înalt atât pe termen scurt, cât și lung. Aceste modele iau în considerare riscul prezis în contextul prezenței și a altor boli. O abordare similară care implică de asemenea o perspectivă pe termen lung este calcularea beneficiului pe termen lung al măsurilor preventive.[78] Beneficiul pe termen lung al măsurilor preventive poate fi exprimat ca ani dobândiți fără BCV, este mult mai ușor de comunicat pacientului și poate susține procesul de luare a deciziilor împreună cu pacientul.

## 3.3 Potențiali modificatori ai riscului

Pe lângă factorii de risc CV tradiționali incluși în tabelele de risc există și alți factori de risc sau alte tipuri de informații ce țin de individ care pot modifica riscul calculat. Evaluarea potențialilor modificatori de risc poate fi considerată dacă:

- Îmbunătățește măsurile de predicție a riscului, cum ar fi prin reclasificarea sau discriminarea (e.g. prin calcularea indexului net de reclasificare)
- Prezintă un impact clar asupra sănătății publice (e.g. numărul necesar pentru screening sau beneficiul net)
- Este fezabil în practica medicală curentă
- Sunt disponibile informații cu privire la modul în care prezența modificatorului de risc poate produce un rezultat nefaust, dar și prin modul în care riscul poate scădea dacă modificatorul de risc are un rezultat favorabil.
- Literatura curentă care descrie acești potențiali modificatori de risc să nu fie afectată de biasul de publicație.

Foarte puțini modificatori ai riscului îndeplinesc toate aceste criterii. Meta-analizele în acest domeniu, de exemplu, sunt susceptibile la un bias de publicație substanțial.[106] De asemenea, modalitatea exactă prin care pot fi integrate informațiile adiționale (ale modificatorilor de risc) scorurilor tradiționale de risc este în mare parte necunoscută. În final, nu există suficiente RCT-uri care să stabilească dacă informațiile adiționale obținute prin modificatorii de risc contribuie la îmbunătățirea stării de sănătate a pacienților.

Evaluarea potențialilor modificatori de risc pare mai ales relevantă dacă riscul individual este foarte aproape de pragul de decizie. În situațiile de tip risc scăzut sau risc foarte înalt, informația suplimentară adusă de modificatorii de risc nu va avea un impact semnificativ în procesul de tratament al pacientului. Numărul de pacienți aflați în „zona gri" este mare. De aceea, fezabilitatea devine o limitare pe măsură ce modificatorii riscului devin mai complecși sau mai costisitori, mai ales dacă ne referim la anumite tehnici imagistice.

Trebuie specificat faptul că modificatorii de risc nu trebuie utilizați doar pentru a crește riscul atunci când profilul modificatorului de risc este nefavorabil, dar și situația inversă trebuie să fie luată în considerare. Dacă un modificator de risc nefavorabil poate crește riscul estimat al uui individ, atunci un modificator favorabil ar trebui să aibă efectul opus. În final, este important să recunoaștem faptul că riscul absolut calculat este influențat mult mai puțin de modificatorii de risc, față de RR (independent) raportat pentru acești modificatori în literatura medicală.[107]

Luând în considerare cele de mai sus, sumarizăm în următoarea secțiune documentația cu privire la mai mulți modificatori ai riscului.

### 3.3.1 Factorii psihosociali

Stresul psihosocial este asociat cu dezvoltarea și progresia BCV aterosclerotice într-o relație de tip doză-răspuns, independent de factorii de risc convenționali sau sex. Stresul psihosocial include simptomele de stres (i.e. simptomele afecțiunilor psihice), dar și stresorii cum ar fi singurătatea sau evenimentele cu un impact emoțional puternic. RR al stresului psihosocial este de obicei situat între 1,2 și 2,0[108,109] (Tabelul Suplimentar 4). La polul opus, indicatorii de sănătate mentală cum ar fi optimismul sau existența unui scop în viață sunt asociați cu un risc mai mic.[109] Stresul psihosocial prezintă efecte biologice directe, dar prezintă și o corelație înaltă cu factori de risc socioeconomici și comportamentali (cum ar fi fumatul, sau aderența slabă la tratament).[100,109-113] Deși asocierea stresului psihosocial cu sănătatea CV este solidă, a fost dovedit că doar „epuizarea vitală" poate influența reclasificarea riscului.[101] Având în vedere importanța simptomelor stresului la pacienții cu BCV aterosclerotică, mai multe ghiduri și documente științifice recomandă screening-ul stresului psihologic la pacienții cu BCV aterosclerotică[113-115] (vezi *Rubrica 2* și *Tabelul Suplimentar 5*). Un studiu recent prospectiv de cohortă cu o

**Rubrica 2. Puncte cheie în evaluarea psihologică**

| | |
|---|---|
| Evaluarea simultană cu diagnosticul | Cel puțin unul din cinci pacienți prezintă un diagnostic de tulburare mentală, frecvent prezentând simptome somatice (ex. senzația de constricție toracică, dispnee). Totodată, medicii ar trebui să acorde atenție cauzelor simptomelor, fie că este vorba despre cauze somatice sau emoționale. |
| Screening | Sunt recomandate instrumente de screening în vederea evaluării depresiei, anxietății și insomniei. (Ex. Chestionarul de Sănătate al pacientului 116, vezi *Tabelul Suplimentar 5*)[117,118] |
| Stresori | Există întrebări foarte ușoare de adresat pentru a începe o conversație referitoare la stresori importanți[112]: Sunteți deranjat de stresul de la muncă, probleme financiare, probleme în familie, singurătate sau orice alt eveniment stresant? |
| Necesitatea pentru suport de sănătate mentală | Sunteți interesat de o recomandare către un psihoterapeut sau un serviciu medical de psihiatrie? |

urmărire mediană de 8,4 ani a raportat efecte favorabile ale screening-ului depresiei asupra evenimentelor CV aterosclerotice majore[102].

### 3.3.2 Etnia

Europa include numeroși cetățeni cu origini etnice diverse precum India, China, Africa de Nord sau Pakistan. Luând în considerare variabilitatea factorilor de risc pentru BCV aterosclerotică între grupurile de imigranți, nu există un scor de risc pentru BCV adecvat tuturor. Mai degrabă, utilizarea unor factori de multiplicare ar putea fi de ajutor pentru a lua în considerare riscul CV impus de etnie, independent de alți factori din scorurile de risc. Cele mai recente date relevante provin din studiul QRISK3 din UK,[105] deși acesta este centrat pe mai multe tipuri de evoluție a BCV, nu doar pe mortalitatea prin BCV.

Imigranții din Asia de Sud (mai ales din India, Pakistan) prezintă rate mai mari de BCV, independent de alți factori de risc, pe când riscul CV ajustat pare a fi mai mic în alte grupuri etnice. Motivele care stau la baza acestei diferențe nu sunt complet studiate, la fel ca și riscul asociat altor origini etnice. Bazat pe aceste date din UK, următorii factori de corecție pot fi aplicați atunci când este calculat riscul CV folosind scorurile de risc.[105] În mod ideal ar trebui utilizate RR specifice țărilor și scorurilor de risc, deoarece impactul etniei poate varia între regiuni și scoruri de risc.

- Asia de Sud: se multiplică scorul cu 1,3 la Indieni și Bengali, și cu 1,7 la Pakistanezi
- Alți Asiatici: se multiplică cu 1,1
- Caraibieni: se multiplică riscul cu 0,85
- Africani și Chinezi: se multiplică cu 0,7.

### 3.3.3 Imagistica

*3.3.3.1. Scorul de calciu coronarian*

Scorul de calciu coronarian poate crește sau scădea riscul CV în plus față de factorii de risc convenționali și poate fi luat în considerare la pacienții care prezintă un risc situat în jurul pragului de decizie.[103,104] Disponibilitatea și cost-eficiența calculării scorului de calciu coronarian la scară largă trebuie avute în vedere în context loco-regional (vezi *secțiunea 2.3* privind cost-eficiența). Dacă se calculează scorul de calciu coronarian, acesta trebuie comparat cu valorile corespunzătoare vârstei și genului pacientului. Un scor de calciu coronarian mai mare decât cel așteptat crește riscul cardiovascular calculat, în timp ce un scor mai mic sau absența calciului scade acest risc. Scorul de calciu coronarian nu poate oferi informații directe asupra extensiei plăcilor ateromatoase sau asupra severității stenozelor, astfel încât scorul poate fi scăzut sau chiar zero la pacienții de vârstă mijlocie cu plăci moi, necalcificate. Clinicienii sunt sfătuiți să consulte protocoalele existente pentru detalii privind evaluarea și interpretarea scorului de calciu coronarian.

*3.3.3.2 Angiografia coronariană prin tomografie computerizată*

Angiografia coronariană prin tomografie computerizată (ACCT) permite identificarea stenozelor coronariene și prezice evenimentele cardiovasculare.[119] In studiul SCOT-HEART (*Scottish Computed Tomography of the Heart*) ratele de mortalitate de cauză cardiacă și cele de infarct miocardic la 5 ani au fost reduse atunci când s-a utilizat ACCT la pacienți cu angină pectorală stabilă.[120] Reducerea relativă a infarctului miocardic a fost similară la pacienții cu durere toracică non-cardiacă. La momentul actual nu se știe dacă ACCT îmbunătățește clasificarea riscului sau adaugă valoare prognostică prin scorul de calciu coronarian.

*3.3.3.3 Ultrasonografia carotidiană*

Utilizarea sistematică a grosimii intimă-medie (IMT) pentru a îmbunătăți evaluarea riscului nu este recomandată din cauza lipsei de standardizare metodologică a procedurii și absența capacității IMT de a prezice evenimente cardiovasculare, chiar și în grupul de risc intermediar.[121]

Placa este definită ca prezența unei îngroșări focale a peretelui vascular care este cu ≥50% din diametrul peretelui, sau ca o zonă focală cu o valoare a IMT de ≥1,5 mm care protruzionează în lumen.[122] Deși dovezile nu sunt la fel de extensive ca în cazul scorului de calciu coronarian, este probabil ca evaluarea plăcilor carotidiene să reclasifice riscul CV,[104,122] și poate fi considerat ca modificator de risc la pacienții cu risc intermediar atunci când calcularea scorului de calciu coronarian nu este fezabilă.

*3.3.3.4 Rigiditatea arterială*

Rigiditatea arterială este de obicei măsurată folosind fie velocitatea undei de puls arterial, fie indexul de augmentare arterial. Studiile sugerează că rigiditatea arterială prezice riscul de BCV și îmbunătățește stratificarea riscului CV.[123] Totuși, dificultățile de măsurare și bias-ul de publicație substanțial[106] sunt argumente împotriva utilizării la scară largă a acestui modificator.

*3.3.3.5 Indicele gleznă-braț*

Estimările sugerează că 12-27% dintre pacienții de vârstă mijlocie au un indice gleznă-braț (IGB) <0,9, iar 50-89% dintre aceștia nu prezintă claudicație tipică.[124] O meta analiză a concluzionat că potențialul IGB de

reclasificare a riscului CV este limitat, singura excepție fiind în cazul femeilor cu risc intermediar.[125]

*3.3.3.6 Ecocardiografia*

Din lipsă de dovezi convingătoare că ecocardiografia îmbunătățește reclasificarea riscului CV, această investigație nu este recomandată pentru predicția riscului CV.

### 3.3.4 Fragilitatea

Fragilitatea este un status multidimensional, independent de vârstă sau multimorbiditate, ce face individul mult mai vulnerabil în fața efectului stresorilor. Constituie un factor de risc funcțional pentru evoluție nefavorabilă, fiind asociată cu creșterea morbidității și mortalității CV și non-CV.[126,127]

Starea de sănătate precară nu este același lucru cu îmbătrânirea, iar cele două noțiuni nu trebuie confundate. Incidența fragilității crește odată cu vârsta, dar oamenii cu aceeași vârstă cronologică pot fi diferiți în ceea ce privește statusul funcțional și vitalitatea. „Vârsta biologică" este mult mai importantă în contextul statusului clinic (incluzând caracteristicile fragilității) și în contextul unor evenimente clinice severe (inclusiv cardiovasculare).[126,127] În mod similar, deși prezența comorbidităților poate exacerba fragilitatea, fragilitarea nu este același lucru cu multimorbiditatea (vezi *secțiunea 6.7*).

Screening-ul fragilității este indicat la fiecare pacient vârstnic, dar ar trebui să fie efectuat la fiecare individ, indiferent de vârsta lui, atunci când este expus riscului de îmbătrânire accelerată.[126,127] Majoritatea instrumentelor se referă la trăsături ale fragilității, incluzând lentoarea, slăbiciunea, activitatea fizică scăzută, epuizarea și micșorare (de exemplu, scara Fried, Short Physical Performance Battery, Rockwood Clinical Frailty Scale, puterea de apucare, viteza mersului).[126-129] Evaluarea fragilității este importantă în fiecare etapă a evoluției BCV aterosclerotice. Cu toate acestea, în timpul unui eveniment CV acut, evaluarea fragilității este mai dificilă și fie se bazează pe anamneză, fie ar trebui amânată până când pacienții revin la o stare stabilă.

Fragilitatea este un potențial modificator al riscului CV global. Impactul fragilității asupra riscului CV a fost demonstrat pe întregul spectru al BCV aterosclerotice, incluzând persoanele cu factori de risc CV, pacienții cu BCV aterosclerotică subclinică, BCV aterosclerotică stabilă, cei cu sindroame cerebrale și coronariene acute și IC,[126-130] iar fragilitate în sine, mai degrabă decât factorii de risc CV clasici, prezice atât mortalitatea de toate cauzele, cât și mortalitatea CV la pacienții foarte bătrâni[130,131]. Este important de subliniat faptul că îmbunătățirea predicției riscului CV prin aprecierea fragilității nu a fost oficial evaluată. Prin urmare, nu recomandăm ca evaluarea fragilității să fie integrată în calcularea formală a riscului CV.

Este important faptul că fragilitatea poate influența tratamentul. Intervențiile non-farmacologice (de exemplu, alimentația echilibrată, suplimentarea cu micronutrienți, antrenamentul fizic, activitatea socială) care vizează prevenirea, atenuarea sau inversarea fragilității au cea mai mare importanță.[126,127,132] În ceea ce privește farmacoterapia și implantarea dispozitivelor, evaluarea fragilității nu este o metodă pentru a determina eligibilitatea pentru orice tratament, ci servește mai degrabă la construirea unui plan individualizat de îngrijire cu priorități predefinite. Persoanele fragile au adesea comorbidități, polipragmazie și pot fi mai susceptibile la efectele secundare ale medicamentelor și la complicații grave în timpul procedurilor invazive și chirurgicale.[126,127]

### 3.3.5 Istoricul familial

Istoricul familial de BCV prematură este un indicator simplu al riscului CV, reflectând interacțiunea genetică sau cu mediul.[133] În cele câteva studii care au evaluat simultan efectele istoricului familial și ale geneticii, antecedentele familiale au rămas semnificativ asociate cu BCV după ajustarea scorurilor genetice.[134,135] Cu toate acestea, istoricul familial îmbunătățește doar marginal predicția riscului CV dincolo de factorii convenționali de risc ai BCV aterosclerotice.[136-141] Explicațiile posibile sunt definițiile variate ale istoricului familial aplicate și faptul că factorii de risc convenționali ai BCV aterosclerotice explică în mare măsură impactul istoricului familial.

Un istoric familial de BCV prematură este o informație simplă și ieftină, care poate declanșa o evaluare cuprinzătoare a riscului la persoanele cu antecedente familiale de BCV la vârste tinere.[136]

### 3.3.6 Genetica

Etiologia BCV aterosclerotice are o componentă genetică, dar această informație nu este utilizată în prezent în abordările preventive.[142] Progresele privind scorurile de risc poligenic pentru stratificarea riscului ar putea crește utilizarea geneticii în prevenție.[143-145] Pentru BCV aterosclerotică, există, totuși, o lipsă de consens cu privire la genele și polimorfismele nucleotidice care ar trebui incluse în evaluare. De asemenea, nu este clar dacă este necesară utilizarea scorurilor de risc specifice factorilor de risc sau specifice efectelor acestora.[149] Scorul riscului poligenic a arătat un

oarecare potențial de a îmbunătăți predicția riscului de BCV aterosclerotică în prevenția primară,[147-149] dar acuratețea predicției este relativ modestă și necesită o evaluare suplimentară atât la bărbați, cât și la femei.[150,151] Sunt necesare, de asemenea, dovezi suplimentare pentru a evalua utilitatea clinică a scorurilor de risc poligenic în alte situații clinice, cum ar fi la pacienții cu BCV aterosclerotică preexistentă.[152]

### 3.3.7 Determinanți socio-economici

Statusul socioeconomic scăzut și stresul la locul de muncă sunt asociate în mod independent cu dezvoltarea și prognosticul BCV aterosclerotice la ambele sexe.[153,154] Cea mai puternică asociere a fost găsită între venitul scăzut și mortalitatea prin BCV, cu un RR de 1,76 [interval de confidență (CI) 95% 1,45-2,14].[155] Stresul la locul de muncă este determinat de efortul de muncă (adică combinația dintre cerințe mari și control scăzut la locul de muncă) și dezechilibrul efort-recompensă. Există dovezi preliminare cu privire la impactul dăunător al stresului profesional asupra sănătății cardiovasculare este independent de factorii de risc convenționali și de tratamentul acestora.[156]

### 3.3.8 Factori de mediu

Factorii de mediu cu potențial de modificare a riscului CV includ poluarea atmosferică și a solului, precum și nivelurile ridicate de zgomot. Evaluarea expunerii individuale cumulate la poluanți și zgomot rămâne o provocare, dar atunci când este disponibilă, ar putea avea un impact asupra evaluării individuale a riscului.

Componentele poluării atmosferice exterior includ particulele în suspensie [PM; cu dimensiuni variind de la particule mai mari cu diametrul de 2,5-10 μm, la fine (<2,5 μm; PM 2,5) și ultrafine (<0,1 μm)], respectiv poluanți gazoși (de exemplu ozon, dioxid de azot, compuși organici volatili, monoxid de carbon, dioxid de sulf), produși în principal prin arderea combustibililor fosili. Poluarea solului și apei sunt, de asemenea, modificatori de risc CV; expunerea crescută la plumb, arsenic și cadmiu este asociată cu multiple afecțiuni CV, inclusiv hipertensiune arterială, boală coronariană ischemică (BCI), accidentul vascular cerebral și mortalitate prin BCV.[157] Poluarea cu PM ambientală a fost clasată recent ca principal factor de risc de mortalitate modificabil și, de asemenea este responsabilă pentru dizabilitatea atribuibilă ajustată la ani de viață la nivel global.[158] Un studiu recent a estimat că pierderea în speranță de viață din cauza poluării aerului înconjurător este similară, dacă nu o depășește pe cea a fumatului și reprezintă un exces de mortalitate global estimat la 8,8 milioane/an.[159]

Efectele atribuibile pe termen scurt asupra mortalității sunt legate în primul rând de expunerea la PM, dioxid de azot și ozon, cu o creștere medie de 1,0% a mortalității de toate cauzele pentru o creștere de 10 μg/m$^3$ în expunerea la PM 2,5; efectele pe termen lung sunt asociate în principal cu PM 2,5. Dovezile care leagă expunerea la PM și evenimentele CV se bazează pe studii epidemiologice la scară largă și pe studii experimentale. Asocierea cu mortalitatea prin BCV aterosclerotică variază, dar majoritatea studiilor de cohortă leagă poluarea aerului pe termen lung cu un risc crescut de BCI fatală sau non-fatală și cu ateroscleroza subclinică. Dovezile sugerează că reducerea PM 2,5 este asociată cu ameliorarea inflamației, trombozei și a stresului oxidativ, dar și cu o scădere a deceselor din cauza bolii cardiace ischemice.[38,160,161] Deoarece estimări suficient de precise ale expunerii individuale sunt greu de obținut, reclasificarea formală a riscului este dificil de cuantificat în prezent.

### 3.3.9 Biomarkeri în sânge sau urină

Mulți biomarkeri au fost sugerați pentru a îmbunătăți stratificarea riscului. Unii pot avea o relație cauzală [de ex. lipoproteina (a), care reprezintă o fracțiune lipidică patogenă], în timp ce alții pot reflecta mecanismele subiacente (de exemplu, proteina C reactivă care reflectă inflamația) sau pot indica leziuni cardiace precoce (de exemplu, peptidele natriuretice sau troponina cardiacă cu sensibilitate înaltă).

În Ghidurile din 2016[2], am recomandat împotriva utilizării de rutină a biomarkerilor, deoarece majoritatea nu îmbunătățesc predicția riscului, iar biasul de publicare distorsionează serios dovezile.[106,162] Noi studii confirmă că proteina C-reactivă are o valoare suplimentară limitată.[103] Există un interes reînnoit pentru lipoproteina(a), dar și aceasta oferă o valoare suplimentară limitată în ceea ce privește potențialul de reclasificare.[163,164] Biomarkerii cardiaci sunt promițători[165,166], dar sunt necesare studii suplimentare.

**Recomandări privind riscul cardiovascular asociat poluării atmosferice**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Pacienții cu risc CV (foarte) înalt ar putea fi încurajați să evite expunerea pe termen lung la regiuni cu poluare atmosferică ridicată | IIb | C |
| În regiunile unde populația este expusă pe termen lung la un nivel ridicat de poluare atmosferică, programe de screening (oportunistic) al riscului CV pot fi luate în considerare | IIb | C |

CV = cardiovascular.
[a]Clasa de recomandare;
[b]Nivel de evidență.

### 3.3.10 Greutatea corporală

La nivel mondial, IMC a crescut substanțial în ultimele decenii, la copii, adolescenți și adulți.[43] În studiile observaționale, mortalitatea de orice cauză este minimă la un IMC de 20-25 kg/m$^2$, cu o relație în formă de J sau U la fumătorii activi.[45,46] Studiile randomizate mendeliene sugerează o relație liniară între IMC și mortalitate la nefumători și o relație în formă de J la fumători.[44] O meta-analiză a concluzionat că atât IMC, cât și circumferința taliei sunt asociate în mod similar puternic și continuu cu BCV aterosclerotică la vârstnici și tineri, atât la bărbați cât și la femei.[47]

La cei cu BCV aterosclerotică stabilită, dovezile sunt contradictorii. Evaluările sistematice ale pacienților cu SCA sau IC au sugerat un „paradox al obezității" prin care obezitatea pare a avea un rol protector.[167-169] Cu toate acestea, aceste dovezi trebuie interpretate cu prudență, deoarece pot exista cauzalitate inversă și alte bias-uri.[45]

*3.3.10.1 Care indice de obezitate este cel mai bun predictor al riscului cardiovascular?*

IMC poate fi măsurat cu ușurință și este utilizat pe scară largă pentru a defini categoriile de greutate corporală (a se vedea *Tabelul Suplimentar 6*). Grăsimea corporală stocată la nivel visceral și în alte depozite ectopice prezintă un risc mai mare decât grăsimea subcutanată. Sunt disponibile mai multe metode de măsurare ale grăsimii globale și abdominale, dintre care circumferința taliei este cel mai simplu de măsurat. Pragurile OMS pentru circumferința taliei sunt

**Recomandări privind evaluarea bolilor cardiovasculare în afecțiuni clinice specifice**

| Afecțiune clinică | Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|---|
| BCR | Este recomandat screeningul BVC aterosclerotice și al progresiei bolii renale, inclusiv monitorizarea modificărilor albuminuriei, la toți pacienții cu BCR, cu sau fără DZ[172] | I | C |
| Cancer | Este recomandată monitorizarea disfuncției cardiace utilizând tehnici imagistice și biomarkeri înainte, în timpul și după tratamentul cancerului[173] | I | B |
| | Poate fi luată în considerare cardioprotecția pentru prevenirea disfuncției de VS la pacienții cu risc înalt (cei care primesc doze cumulate mari sau scheme combinate cu radioterapie) ce urmează tratament chimioterapic cu antracicline.[174-175] | IIb | B |
| | Este recomandat screeningul factorilor de risc ai BCV aterosclerotice și optimizarea profilului de risc CV la pacienții aflați în tratament oncologic. | I | C |
| BPOC | Este recomandat ca toți pacienții cu BPOC să fie evaluați în vederea diagnosticării BCV aterosclerotice și pentru identificarea factorilor de risc CV | I | C |
| Boli inflamatorii | Ar putea fi luată în considerare evaluarea riscului total CV la pacienții cu adulți cu boli inflamatorii cronice.[176] | IIb | B |
| | Ar trebui luată în considerare multiplicarea riscului cardiovascular total calculat cu 1,5 la pacienții cu artrită reumatoidă.[177,178] | IIa | B |
| Migrena | Ar trebui luată în considerare prezența migrenei cu aură în cadrul evaluării riscului CV[179-181] | IIa | B |
| | Evitarea contraceptivelor orale combinate poate fi considerată la pacientele cu migrenă cu aură.[182,183] | IIb | B |
| Afecțiuni ale somnului și SASO | La pacienții cu BCV aterosclerotică, obezitate și hipertensiune, screening-ul regulat pentru somnul neodihnitor este indicat (de exemplu prin întrebarea: „de câte ori aveți dificultăți în a adormi sau a menține somnul, sau dormiți prea mult?"). | I | C |
| | Dacă este identificată o problemă semnificativă a somnului care nu răspunde la măsuri de igienă a somnului în 4 săptămâni, este recomandată evaluarea de către un specialist | I | C |
| Boli mentale | Este recomandat ca afecțiunile psihice asociate fie cu disfuncție funcțională severă, fie cu acces limitat la serviciile de sănătate, să fie considerate drept factor cu impact asupra riscului CV total. | I | C |
| Afecțiuni specifice sexelor | Ar trebui luat în considerare screening-ul periodic pentru hipertensiune și DZ la femeile cu istoric de preeclampsie și/sau istoric de hipertensiune indusă de sarcină.[184-187] | IIa | B |
| | Ar trebui luat în considerare screening-ul periodic pentru DZ la femeile cu istoric de sindrom de ovare polichistice sau DZ gestațional.[188-191] | IIa | B |
| | Ar putea fi luat în considerare screening-ul periodic pentru hipertensiune și DZ la femeile cu istoric de nașteri premature sau nașterea unui făt neviabil.[192,193] | IIb | B |
| | Ar trebui luată în considerare evaluarea riscului CV la pacienții cu DE. | IIa | C |

BCV = boala cardiovasculară; BCR = boala cronică de rinichi; BPOC = bronhopneumopatie obstructivă cronică; CV = cardiovascular; DZ = diabet zaharat, DE = disfuncție erectilă; VS = ventriculul stâng; SASO = sindrom de apnee obstructivă în somn.
[a]Clasa de recomandare;
[b]Nivel de evidență.

larg acceptate în Europa. Sunt recomandate două niveluri de intervenție:

- Circumferința taliei ≥94 cm la bărbați și ≥80 cm la femei: se recomandă a nu se mai crește in greutate
- Circumferința taliei ≥102 cm la bărbați și ≥88 cm la femei: se recomandă reducerea în greutate.

Pot fi necesare limite diferite pentru măsurătorile antropometrice în funcție de etnie.

Fenotipul „obezității metabolice sănătoase", definit prin prezența obezității în absența factorilor de risc metabolici, a câștigat interes. Rezultatele pe termen lung susțin ideea că obezitatea sănătoasă din punct de vedere metabolic este o fază tranzitorie care duce mai degrabă către anomalii glucometabolice decât către o „stare" specifică.[170]

*3.3.10.2 Reclasificarea riscului*

Asocierea dintre IMC, circumferința taliei, raportul talie-șold și BCV este menținută după ajustarea pentru factorii de risc convenționali. Cu toate acestea, aceste măsuri nu au îmbunătățit predicția riscului CV.[47]

*3.3.10.3 Evaluarea factorilor de risc și a riscului cardiovascular la persoanele cu obezitate*

Ar trebui luată în considerare evaluarea completă a riscului CV la persoanele cu greutate corporală nefavorabilă. Principalele riscuri legate de adipozitate includ hipertensiunea arterială, dislipidemia, rezistența la insulină, inflamația sistemică, un status protrombotic, albuminuria, precum și o scădere a ratei estimate de filtrare glomerulară (eRFG)[171] și dezvoltarea DZ de tip 2, evenimentelor CV, precum și a IC și FA.

## 3.4 Afecțiuni clinice

Riscul CV individual calculat, așa cum este evaluat prin factori de risc convenționali în scoruri de risc, poate fi îmbunătățit prin luarea în considerare a potențialilor modificatori de risc, așa cum este evidențiat în secțiunea 3.3. Dincolo de acești potențiali modificatori, unele condiții clinice specifice pot influența riscul CV. Aceste afecțiuni clinice cresc adesea probabilitatea de BCV sau sunt asociate cu un prognostic clinic mai prost. Secțiunea de față analizează unele dintre aceste condiții, care nu sunt adesea incluse în scorurile de risc tradiționale, dar pot fi integrate în unele scoruri naționale de risc. Aici discutăm modul în care respectivele condiții cresc acest risc.

Multe afecțiuni clinice împărtășesc factori de risc comuni BCV și BCV aterosclerotice și, prin urmare, tratarea acestora permite o reducere sinergică a poverii generale a bolii.

### 3.4.1 Boala cronică de rinichi

La nivel mondial, numărul total de persoane cu boală cronică de rinichi (BCR) care nu sunt în tratament de substituție renală a fost de aproximativ 850 de milioane în 2017.[194] Acest număr reprezintă o prevalență de 10-12% în rândul bărbaților și femeilor. BCR este a treia cauză de deces cu cea mai rapidă creștere la nivel global.[195]

BCR este definită ca anomalii ale structurii sau funcției renale, prezente timp de >3 luni, cu implicații asupra sănătății. Criteriile și markerii afectării rinichilor, în special boala renală datorată DZ, sunt albuminuria [raportul albumină-creatinină (RAC) >30 mg/g în probele de urină] și rata de filtrare glomerulară (RFG) <60 ml/min/1,73 $m^2$. RFG poate fi estimată (eRFG) folosind creatinina serică calibrată și ecuații de estimare folosind formula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology*). Severitatea bolii renale se clasifică în stadii în funcție de nivelul RFG și de albuminurie; un pacient cu eRFG <60 mL/min/1,73 $m^2$ este clasificat ca având stadiul 3a de BCR, care reprezintă o afectare avansată a funcției renale.[172]

La pacienții cu BCR, bolile cardiovasculare sunt cauza principală de morbiditate și deces.[196] Chiar și după ajustarea pentru factorii de risc cunoscuți pentru boala coronariană, inclusiv DZ și hipertensiunea arterială, riscul de mortalitate crește progresiv odată cu agravarea BCR.[197] Pe măsură ce RFG scade sub aproximativ 60-75 mL/min. /1,73 $m^2$, probabilitatea de a dezvolta boală coronariană crește liniar,[198] triplând riscul de mortalitate prin BCV la atingerea unui eRFG de 15 mL/min/1,73 $m^2$. Boala de rinichi este asociată cu un risc CV foarte înalt. Printre persoanele cu BCR există o prevalență ridicată a factorilor de risc tradiționali ai bolii coronariene, cum ar fi DZ și hipertensiunea arterială. Utilizarea scorului de calciu coronarian pentru stratificarea riscului la pacienți cu BCR ar putea fi un instrument promițător.[199-203] În plus, persoanele cu BCR sunt, de asemenea, expuse la factori de risc netradiționali ai BCV aterosclerotice, cum ar fi cei legați de uremie, incluzând inflamația, stresul oxidativ și promotorii calcificării vasculare. BCR și insuficiența renală nu doar cresc riscul de boală coronariană, ci modifică prezentarea clinică și simptomele cardinale.[204]

### 3.4.2 Fibrilația atrială

Fibrilația atrială (FA) pare să fie asociată cu un risc crescut de deces și de boli cardiovasculare și renale.[205]

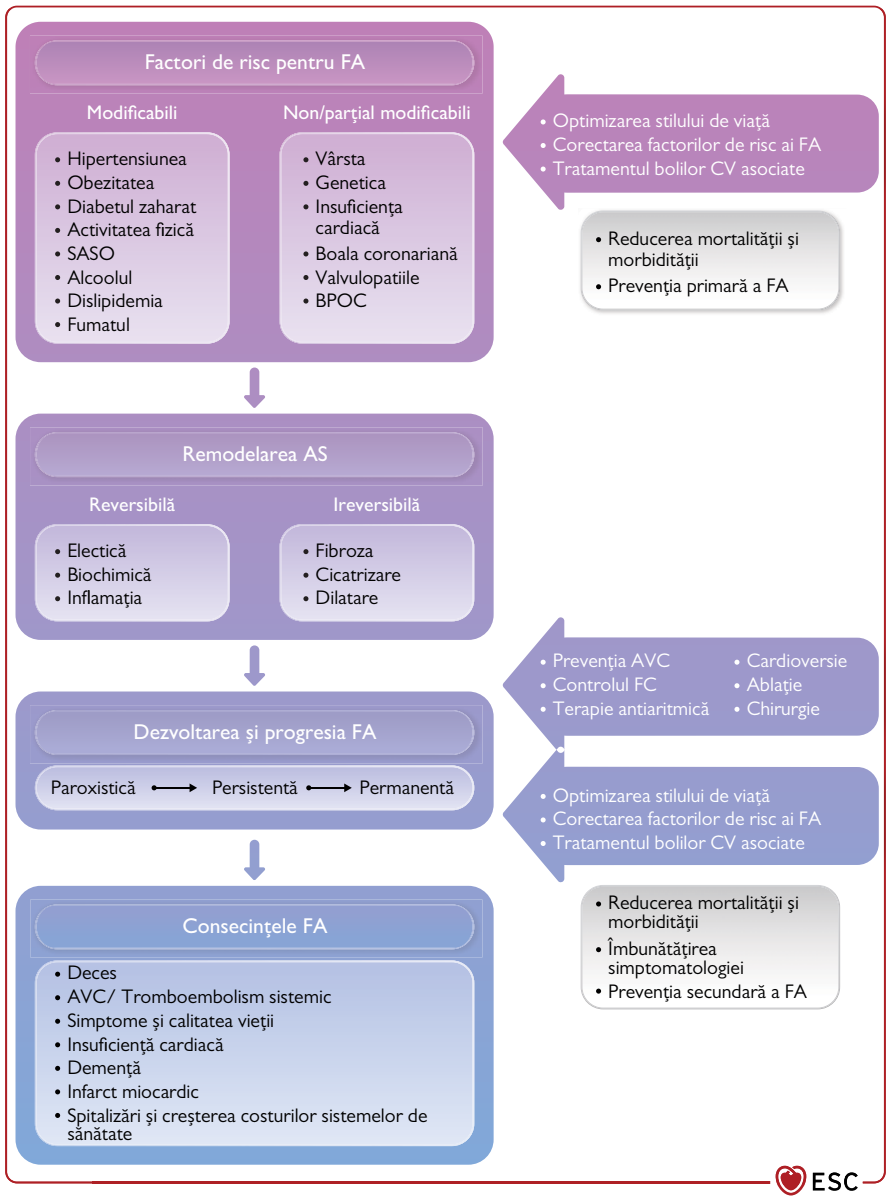


**Figura 9.** Rolul factorilor de risc și al comorbidităților în fibrilația atrială.
AS = atriu stâng; AVC = accident vascular cerebral; BPOC = Bronhopneumonie cronică obstructivă; CV = cardiovascular; DZ = Diabet Zaharat; IC = insuficiență cardiacă; FA = Fibrilație atrială, FC = frecvența cardiacă, SASO = sindrom de apnee obstructivă în somn.

În plus, FA pare să fie un factor de risc mai puternic pentru BCV la femei decât la bărbați.[206]

Prevalența FA variază între 2% și 4% și se așteaptă o creștere de 2,3 ori, în parte din cauza îmbătrânirii populației și a intensificării diagnosticării FA anterior nediagnosticată, precum și a scăderii deceselor de cauză CV.[207] Incidența ajustată în funcție de vârstă, prevalența și riscul de FA de-a lungul vieții sunt mai mici la femei față de bărbați și în cohortele cu populație de culoare față de populația albă.[208,209] Estimarea riscului de FA pe viață este acum de 1 din 3 indivizi de origine europeană la o vârstă index de 55 de ani.[210] Riscul de apariție a FA pe parcursul vieții este influențat semnificativ de factorii de risc ai BCV aterosclerotice, comorbidități, stilul de viață și vârsta.[211-213] Efectul observat al prezenței factorilor de risc CV și al multiplelor comorbidități asupra riscului de a dezvolta FA pe parcursul vieții (creștere semnificativă de la 23,4% în rândul persoanelor cu control optim al factorilor de risc la 33,4% și, respectiv, 38,4% la cei cu factori de risc la limită, respectiv crescuți[214]), sugerează faptul că intervenția precoce și controlul factorilor de risc modificabili ai BCV aterosclerotice ar putea reduce incidența FA. Asocierea stilului de viață persistent nesănătos,

prezența factorilor de risc și a bolilor cardiovasculare poate contribui la remodelarea atrială/cardiomiopatie și la dezvoltarea FA care de obicei rezultă dintr-un efect combinat al mai multor factori (Figura 9)[215]. Terapia țintită a afecțiunilor subiacente poate îmbunătăți semnificativ menținerea ritmului sinusal la pacienții cu FA persistentă și IC.[216] Cu toate acestea, studiile care abordează tratamentul izolat al afecțiunilor specifice (de exemplu, hipertensiunea arterială) au dat rezultate inconsistente.[217]

Riscul anual global de accident vascular cerebral ischemic la pacienții cu FA este de 5%, dar variază considerabil în funcție de comorbidități.[215] AVC-urile cardioembolice asociate cu FA sunt de obicei mai severe și adesea recurente.[218] În plus, FA pare a fi un predictor mai puternic al accidentului vascular cerebral la femei, comparativ cu bărbații.[215] FA este, de asemenea, asociată cu afectarea funcției cognitive, variind de la o afectare cognitivă ușoară până la demență.[219] FA este asociată în mod independent cu un risc de mortalitate de toate cauzele de două ori mai mare la femei și cu un risc de 1,5 ori mai mare la bărbați.[220] Într-o populație, cele mai frecvente cauze de deces au fost IC (14,5%), malignitatea (23,1%) și infecția/sepsisul (17,3%), în timp ce mortalitatea cauzată de AVC a fost de numai 6,5%.[221] Aceste date indică faptul că, pe lângă anticoagulare și tratamentul IC, comorbiditățile trebuie tratate activ pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea asociate FA.

În ceea ce privește activitatea fizică, atât stilul de viață sedentar, cât și nivelurile foarte ridicate de activitate fizică sunt asociate cu dezvoltarea FA (asociere în forma literei U), prin diferite mecanisme. În plus, atunci când FA apare la sportivi, aceasta nu este asociată cu același risc crescut de accident vascular cerebral.

### 3.4.3 Insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă (IC) de origine ischemică constituie o manifestare clinică severă a BCV aterosclerotice. În schimb, IC în sine (predominant de etiologie ischemică) crește riscul de evenimente cardiovasculare (infarct miocardic, aritmii, accident vascular cerebral ischemic, deces CV).

Disfuncția asimptomatică a VS (disfuncție sistolică sau/și diastolică), precum și IC simptomatică evidentă (cuprinde tot spectrul FEVS: IC cu fracție de ejecție redusă, IC cu fracție de ejecție ușor redusă,[222] și IC cu fracțiune de ejecție păstrată) cresc riscul spitalizărilor urgente pentru afecțiunile CV (inclusiv spitalizări cauzate de decompensarea IC) și a deceselor CV și de toate cauzele.

Aceste efecte nefavorabile asupra evoluției clinice au fost demonstrate la subiecții asimptomatici fără BCV evidentă, la pacienții cu infarct miocardic acut sau în antecedente, la pacienții cu accident vascular cerebral acut sau în antecedente și la pacienții cu alte manifestări clinice ale BCV.[223]

Diagnosticul de IC ischemică poziționează indivizii la un risc CV foarte înalt și justifică recomandări în ceea ce privește strategiile terapeutice de prevenție secundară. În plus, pacienților cu IC cu fracție de ejecție redusă simptomatică li se recomandă mai multe clase de medicamente pentru a reduce riscul de morbiditate și mortalitate CV (vezi *secțiunea. 6.2*).

### 3.4.4 Cancerul

La pacienții cu cancer, există o suprapunere între cancer și factorii de risc ai BCV aterosclerotice, cu mecanisme biologice și predispoziții genetice comune. Prin urmare, prevenirea și tratamentul acestora sunt benefice pentru reducerea atât a bolilor cardiovasculare, cât și a riscului de cancer. Mai mult, ratele gradului de risc de BCV depind atât de toxicitatea CV a tratamentelor, cât și de factorii specifici ai pacienților. Datorită îmbunătățirilor recente ale rezultatelor clinice pentru mulți pacienți cu cancer, mortalitatea prin BCV poate depăși în cele din urmă pe cea din majoritatea formelor de recidivă a cancerului.[224,225]

Există o mare varietatea de noi medicamente antineoplazice/terapii adjuvante cu expansiune rapidă ce au demonstrat o gamă largă de efecte secundare CV atât precoce, cât și tardive, incluzând cardiomiopatia, disfuncția VS, IC, hipertensiunea arterială, BCI, aritmiile și alte leziuni. Prin urmare, strategiile eficiente pentru predicția și prevenirea toxicității CV sunt de o importanță critică. Persistența și severitatea cardiotoxicității radioterapiei, precum și ateroscleroza accelerată și bolile vasculare cerebrale, sunt legate de factori multipli, cum ar fi doza (total pe fracție), volumul inimii iradiate, administrarea concomitentă a altor medicamente cardiotoxice și factori ce țin de pacient (care includ, printre alți factori, vârsta mai tânără, factorii de risc tradiționali și istoricul bolilor de inimă).[226,227] În plus, radioterapia și chimioterapia pot exercita efecte vasculare directe și pot crește evenimentele CV legate de ateroscleroză.[227,228]

#### *3.4.4.1 Diagnostic și screening*

Semnele și simptomele disfuncției cardiace ar trebui monitorizate anterior și apoi periodic în timpul și după tratamentul antineoplazic, cu scopul de a identifica precoce problemele ce pot apărea la pacienții ce primesc chimioterapie cu potențial cardiotoxic. De-

pistarea anomaliilor subclinice prin tehnici imagistice sau dozarea unor biomarkeri (cum ar fi troponinele cardiace sau peptidele natriuretice) este actual recomandată[173,229]. Măsurarea strainului miocardic, mai ales a strainului global longitudinal, poate preceda reducerea semnificativă a FEVS[230-233].

*3.4.4.2 Prevenirea cardiotoxicității și a factorilor de risc cardiovascular*

Trialuri clinice randomizate privind terapia preventivă cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și/sau beta-blocante după trastuzumab sau antracicline au raportat rezultate contradictorii.[230,234,235] Principalele beneficii sunt remodelarea VS mai puțin marcată, respectiv o scădere mai mică a FEVS observată la rezonanța magnetică cardiacă, însă beneficiul final obținut rămâne speculativ.

Exercițiile fizice ar trebui recomandate ferm. În special, exercițiile aerobice sunt considerate o strategie promițătoare non-farmacologică pentru prevenirea și/sau tratarea toxicității chimioterapiei.[236] Un studiu a arătat un risc semnificativ mai mare de BCV la supraviețuitorii cancerului infantil comparativ cu adulții fără cancer și mai ales la supraviețuitorii bolilor neoplazice debutate la vârstă adultă ce prezintă factori de risc pentru BCV aterosclerotică.[237] Prin urmare, se recomandă managementul agresiv al factorilor de risc CV la această populație.

### 3.4.5 Bronhopneumopatia obstructivă cronică

Bronhopneumpatia obstructivă cronică (BPOC) este o afecțiune respiratorie complexă, progresivă și în prezent a patra cauză de deces la nivel mondial. Se caracterizează prin limitarea cronică a fluxului de aer cu simptome respiratorii și este asociată cu un răspuns inflamator crescut și anomalii ale căilor respiratorii cauzate de expunerea semnificativă la particule sau gaze nocive (în principal fumat). Deși BPOC este recunoscută și investigată amănunțit ca o comorbiditate CV, rolul său ca factor de risc al BCV aterosclerotice nu este bine stabilit. Cu toate acestea, pacienții cu BPOC au un risc CV de două până la trei ori mai mare comparativ cu populația martor de aceeași de vârstă ajustată la statusul de fumător. Pacienții cu BPOC ușoară până la moderată au risc de 8-10 ori mai mari de a muri din cauza BCV aterosclerotice decât din cauza insuficienței respiratorii, având rate mai mari de spitalizare și deces din cauza BCV, accident vascular cerebral și IC.[238,239] BCV sunt, de asemenea, nediagnosticate; mai puțin de o treime dintre pacienții cu BPOC cu semne electrocardiografice (ECG) de infarct miocardic sunt diagnosticați cu BCV[240]. Mortalitatea prin BCV crește cu 28%, iar frecvența evenimentelor coronariene non-fatale cu 20%, pentru fiecare scădere cu 10% a volumului expirator forțat în 1 secundă (FEV1).[241] Exacerbările acute ale BPOC, în principal datorate infecțiilor, sunt frecvente și sunt responsabile pentru o creștere de patru ori a evenimentelor CV.[242] Riscul de infarct miocardic și de accident vascular cerebral ischemic este crescut 3 luni după o exacerbare acută.[243]

Prevalența crescută a BCV la pacienții cu BPOC poate fi explicată prin faptul că ambele boli au factori de risc comuni, cum ar fi fumatul, îmbătrânirea, hipertensiunea arterială și dislipidemia.[244] Sindromul metabolic și activitatea fizică redusă sunt prezente la 34% dintre pacienții cu BPOC, cu componentele cele mai răspândite fiind hipertensiunea arterială (56%), obezitatea abdominală (39%) și hiperglicemia (44%).[245] BCV pot fi cauzate de hipoxia din timpul efortului din cauza hiperinflației pulmonare, frecvența cardiacă mare în repaus, capacitatea vasodilatatoare afectată, stresul simpatic periferic, cardiac și neuroumoral. Ateroscleroza și calcificarea arterelor coronare pot fi rezultatul stresului oxidativ și al reducerilor moleculelor anti-îmbătrânire care provoacă atât îmbătrânirea pulmonară, cât și vasculară.[246] Inflamația sistemică este dominantă în BPOC, cu biomarkeri circulanți în concentrații mari și asociată cu o mortalitate crescută.[247] Troponina este crescută în timpul exacerbării acute a BPOC, iar 10% dintre pacienții spitalizați îndeplinesc definiția infarctului miocardic acut (IMA).[248] Nivelul peptidului natriuretic B, dacă este crescut, crește riscul de mortalitate.[249]

Inflamația sistemică și stresul oxidativ cauzate de BPOC promovează remodelarea vasculară, rigiditatea și ateroscleroza și induc o stare „procoagulantă" care afectează toate tipurile de vase.[250] Deteriorarea cognitivă și demența cauzate de leziunile microvasculare cerebrale sunt corelate cu severitatea BPOC; pacienții au un risc cu 20% mai mare pentru AVC atât ischemic, cât și hemoragic, care poate fi de până la șapte ori mai mare după o exacerbare acută.[251] BAP este prezentă la aproximativ 9% dintre pacienții cu BPOC[252] și au un risc aproape dublu de a dezvolta BAP,[253] precum și o prevalență crescută a plăcilor carotidiene legată de severitatea bolii.[254] În sfârșit, BPOC este asociată pozitiv cu anevrismul de aortă abdominală, indiferent de statutul de fumător.[255]

Aritmiile cardiace sunt frecvente și pot fi datorate efectelor hemodinamice (hipertensiune pulmonară, disfuncție diastolică, remodelare structurală și electrică atrială) cauzate de boală în combinație cu un dez-

echilibru autonom și repolarizare ventriculară anormală.[256] FA este frecvent întâlnită, având o asociere directă cu FEV1, și este de obicei declanșată de exacerbări acute ale BPOC, fiind un predictor independent al mortalității prin BPOC în spital.[257,258] BPOC este, de asemenea, un factor de risc pentru tahicardia ventriculară independent de FEVS[259] și pentru moartea subită cardiacă independent de profilul de risc CV.[260]

Disfuncția ventriculară nerecunoscută este frecventă la pacienții cu BPOC[261], deși IC este de 3,8 ori mai frecventă la pacienții cu BPOC decât la populația martor.[262] Pacienții cu exacerbări acute frecvente au o frecvență ridicată a disfuncției diastolice; riscul de IC cu FEVS păstrată este mai mare din cauza prevalenței crescute a hipertensiunii arteriale și a DZ.[263]

Având în vedere toate aceste aspecte, se pare că screening-ul pacienților cu BPOC pentru factorii de risc CV și BCV aterosclerotică este de mare importanță, luând în considerare faptul că BPOC afectează acuratețea testelor de diagnosticare a BCV. Realizarea unui exercițiu fizic adecvat este dificilă, vasodilatatoarele utilizate pentru evaluarea perfuziei miocardice pot fi contraindicate din cauza riscului de bronhospasm, iar ecocardiografia transtoracică este adesea perturbată de fereastra ecografică dificilă. Angiografia coronariană prin tomografie computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică pot fi alternative, dar rămân costisitoare, consumatoare de timp și nu întotdeauna disponibile.

Utilizarea medicamentelor pentru BPOC (adică antagoniști muscarinici cu acțiune prelungită și beta agoniști cu acțiune prelungită) nu este asociată cu evenimente adverse CV generale la pacienții cu BPOC stabilă. Olodaterolul poate reduce riscul de evenimente adverse CV generale, iar formoterolul poate scădea riscul de ischemie cardiacă. Beta-agoniștii cu acțiune prelungită pot reduce incidența hipertensiunii, dar pot crește și riscul de IC, de aceea trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu IC.[264]

### 3.4.6 Bolile inflamatorii

Bolile inflamatorii cresc riscul CV atât acut, cât și pe termen lung. Cele mai bune dovezi pentru inflamația cronică care crește riscul CV sunt disponibile pentru artrita reumatoidă, care crește riscul CV cu aproximativ 50% față de factorii de risc stabiliți.[176] Prin urmare, la adulții cu artrită reumatoidă este adecvat un prag scăzut pentru evaluarea riscului CV total și ar trebui luată în considerare creșterea estimării riscului în funcție de nivelul de activitate al bolii.[176] Există, de asemenea, dovezi care arată o creștere a riscului CV cu aproximativ 20% la pacienții cu boală inflamatorie intestinală activă.[265]

În alte afecțiuni inflamatorii cronice, cum ar fi psoriazisul[177] și spondilita anchilozantă[178], riscul CV poate fi, de asemenea, crescut. Cu toate acestea, dovezile sunt mai puțin puternice, la fel ca și modul în care acești factori cresc riscul în mod independent față de factorii de risc clasici CV. Totuși, pare prudent să se ia în considerare cel puțin evaluarea riscului CV la pacienții cu orice afecțiune inflamatorie cronică și să se țină cont de prezența acestor afecțiuni atunci când există îndoieli cu privire la inițierea intervențiilor preventive. Povara cumulativă a bolii și severitatea recentă a inflamației sunt determinanți importanți ai efectului de creștere a riscului.

În afară de tratamentul antiinflamator optim, riscul CV în afecțiunile inflamatorii ar trebui tratat prin intervenții similare ca în populația generală cu risc înalt, deoarece există dovezi că metodele tradiționale de reducere a riscului (de exemplu, tratamentul hipolipemiant) sunt la fel de benefice în prevenirea BCV aterosclerotice.

### 3.4.7 Infecțiile (virusul imunodeficienței umane, gripa, parodontita)

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) este asociată cu un risc cu 19% mai mare de boală arterială a membrelor inferioare și BCI față de cel explicat de factorii tradiționali de risc aterosclerotic.[266,267] Cu toate acestea, pentru cei cu un număr susținut de celule CD4 <200 celule/mm$^3$, riscul de evenimente asociate bolii arteriale a membrelor inferioare este de aproape două ori mai mare, în timp ce pentru cei cu un număr susținut de celule CD4 ≥500 celule/mm$^3$, nu există un risc excesiv de evenimente asociate bolii arteriale a membrelor inferioare în comparație cu persoanele neinfectate.[268]

BCV și gripa au fost mult timp asociate din cauza suprapunerii incidenței maxime a fiecărei boli în lunile de iarnă. Studiile epidemiologice au observat o creștere a deceselor CV în timpul epidemiilor de gripă, indicând faptul că există complicații CV ale infecției gripale, inclusiv boala cardiacă ischemică acută și, mai rar, accidentul vascular cerebral, ce contribuie la morbiditatea și mortalitatea infecției gripale.

Riscul de IMA sau accident vascular cerebral este de peste patru ori mai mare după o infecție a tractului respirator, cel mai mare risc fiind în primele 3 zile după diagnostic.[269] Prevenirea gripei, în special prin vaccinare, ar putea preveni IMA declanșat de gripă.[270]

Studiile au legat boala parodontală atât de ateroscleroză, cât și de BCV,[271-273] iar studiile serologice

au stabilit o corelație între titrurile crescute de anticorpi față de bacteriile parodontale și boala aterosclerotică.[274] Cu toate acestea, dacă tratamentul activ sau prevenirea bolii parodontale se îmbunătățesc, prognosticul clinic necesită studii suplimentare, în ciuda dovezilor preliminare.[275-277]

### 3.4.8 Migrena

Migrena este o afecțiune cu prevalență mare, care afectează aproximativ 15% din populația generală.[278] Există două tipuri principale de migrenă - migrena fără aură, care este cel mai frecvent subtip, și migrenă cu aură, care reprezintă aproximativ o treime din toate migrenele; la mulți pacienți cele două forme coexistă.

Datele disponibile indică faptul că migrena în general este asociată cu un risc de două ori mai mare de accident vascular cerebral ischemic și cu o creștere de 1,5 ori a riscului de boală ischemică cardiacă.[179-181,279,280] Aceste asocieri sunt mai clare pentru migrena cu aură[179,180,280]. Având în vedere vârsta medie tânără a populației afectate de migrenă, creșterea absolută a riscului este mică la nivel individual, dar ridicată la nivel populațional din cauza prevalenței ridicate a migrenei.[281]

Există multiple dovezi care indică, de asemenea, faptul că riscul vascular al subiecților cu migrenă poate fi amplificat de expunerea la fumul de țigară[182] și de utilizarea contraceptivelor hormonale combinate.[183,281-283] Contracepția folosind contraceptive hormonale combinate ar trebui, prin urmare, evitată la femeile cu migrenă.[282,283] Cu toate acestea, sunt necesare informații suplimentare, deoarece lipsesc studii de calitate care să evalueze riscul de accident vascular cerebral asociat cu utilizarea în doze mici de estrogen la femeile cu migrenă.

### 3.4.9 Tulburările somnului și sindromul de apnee obstructivă în somn

Tulburările de somn sau duratele anormale ale somnului sunt asociate cu risc crescut CV.[284-286] În ceea ce privește durata somnului, 7 ore pare a fi optimă pentru sănătatea CV.[287]

În populația generală, prevalența tulburărilor generale de somn este de aproximativ 32,1%: 8,2% pentru insomnie, 6,1% pentru parasomnie, 5,9% pentru hipersomnolență, 12,5% pentru sindromul picioarelor neliniștite și mișcările membrelor în timpul somnului și 7,1% pentru tulburarea de respirație [de ex sindroul de apnee obstructivă în somn(SASO)].[288] Toate tulburările de somn sunt puternic asociate cu tulburările mintale și împărtășesc hiperexcitația ca mecanism de bază.[289,290]

Cea mai importantă tulburare de respirație legată de somn este SASO, care se caracterizează prin episoade repetitive de apnee, fiecare depășind 10 secunde. În ciuda asocierilor puternice ale SASO cu BCV, inclusiv hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, IC, BCI și FA, tratamentul SASO prin presiune pozitivă a căilor respiratorii nu a reușit să îmbunătățească evenimentele CV majore la pacienții cu BCV stabilită.[291-293] Prin urmare, sunt necesare intervenții care includ modificări comportamentale (reducerea obezității, oprirea consumului de alcool), igiena somnului și reducerea stresului pe lângă terapia cu presiune pozitivă la nivelul căilor respiratorii.[290,294] În ceea ce privește hipertensiunea arterială și SASO, există efecte modeste ale presiunii pozitive la nivelul căilor respiratorii asupra nivelului TA, dar numai la pacienții cu hipertensiune rezistentă confirmată de MATA care utilizează această terapie mai mult de 5,8 ore/noapte.[295]

### 3.4.10 Afecțiunile psihice

Prevalența la 12 luni a tulburărilor mentale sau a tulburărilor de sănătate mentală în populația europeană generală este între 27% și 38% în funcție de surse și definiții.[296] Toate tulburările mentale (de exemplu tulburări de anxietate, tulburări somatoforme, abuzul de substanțe, tulburări de personalitate, tulburări de dispoziție , tulburările psihotice) sunt asociate cu dezvoltarea BCV și a duratei de viață reduse la ambele sexe.[297-300] Riscul crește odată cu gravitatea tulburărilor mentale, iar vigilența pentru simptome (adesea nespecifice) este crucială.[301] Debutul BCV este asociat cu o creștere de aproximativ 2-3 ori a riscului de apariție a tulburărilor psihice comparativ cu populația sănătoasă.[115,302] În acest context, trebuie efectuat screening-ul la fiecare vizită (sau de 2-4 ori pe an). Prevalența la 12 luni a tulburărilor mentale la pacienții cu BCV este de aproximativ 40%, ceea ce duce la prognostic semnificativ mai prost.[100,108,303,304] Debutul BCV mărește riscul de suicid.[305] În acest context, ar trebui crescută conștientizarea simptomelor de anxietate și depresie.

Mecanismul exact prin care bolile psihice cresc riscul CV rămâne incert. Efectele negative sunt posibil determinate de un stil de viață nesănătos, expunere crescută la factori de stres socioeconomic și reacțiile adverse cardiometabolice ale unor medicamente,[113] dar și efectele directe ale sistemului de apărare mediat la nivelul amigdalei și ale altor căi directe fiziopatologice.[303] Abuzul de stimulante psihice (ex cocaina) este un factor declanșator puternic al ischemiei mio-

cardice.[306] Totodată, capacitatea acestor pacienți de a beneficia de serviciile sistemelor de sănătate este afectată din cauza condiției psihice (ex inabilitatea de a avea încredere în alți oameni și de a căuta ajutorul, aderența scăzută la tratament).[100] Barierele în cazul furnizorilor de servicii de sănătate sunt reprezentate de atitudinea stigmatizantă, cunoștințe insuficiente privind sănătatea mentală și lipsa încrederii în asistența medicală pentru bolile psihice.[307-309] Deși pacienții cu boli psihice au un risc CV crescut, ei beneficiază de o rată mai mică de diagnostic și tratament al factorilor de risc tradiționali pentru BCV aterosclerotică.[310] Dovezi preliminare arată că luarea în calcul a bolilor psihice îmbunătățește predicția riscului prin modelele de risc CV clasice.[311,312]

Anumie categorii de pacienți cu dificultăți de învățare și boli asociate (precum sindromul Down) au un risc crescut de BCV, dar probabil nu în mod specific BCV aterosclerotică. Totuși, prevalenta factorilor de risc CV poate fi mai ridicată în aceste populații, deși cercetările epidemiologice sunt limitate.

### 3.4.11 Boala ficatului gras non-alcoolic

Boala ficatului gras non-alcoolic a fost asociată cu un risc crescut de apariție a infarctului miocardic și a AVC. Boala ficatului gras non-alcoolic reprezintă o acumulare de grăsime ectopică; persoanele cu această afecțiune sunt deseori supraponderale sau obeze și nu rareori au TA, glicemia și profilul lipidic în afara limitelor normalului. Un studiu recent care a analizat dacă boala ficatului gras non-alcoolic crește riscul CV mai mult decât factorii de risc tradiționali[313] a arătat că după ajustarea factorilor de risc stabiliți, asocierea nu a persistat. Cu toate acestea, pacienții cu boala ficatului gras non-alcoolic ar trebui să aibă riscul CV calculat, să fie investigați pentru depistare DZ și să li se recomande un stil de viață sănătos cu reducerea consumului de alcool.

### 3.4.12 Afecțiuni specifice sexelor

*3.4.12.1 Bolile obstreticale*

Preeclampsia (definită ca hipertensiune arterială legată de sarcină însoțită de proteinurie) apare la 1-2% dintre toate sarcinile și se asociază cu o creștere a riscului CV de 1,5-2,7 ori comparativ cu populația feminină generală,[185,186,314] în timp ce RR de a dezvolta hipertensiune arterială este 3187 și de DZ este 2.[184,185] Nu a fost stabilit dacă riscul CV crescut după preeclampsie este independent de factorii de risc CV. Motivația pentru screeningul acestor femei pentru apariția hipertensiunii arteriale și a DZ este, totuși, destul de puternică. În prezent, un model de risc separat pentru femeile cu istoric de boli hipertensive asociate sarcinii nu pare a fi necesar, în ciuda riscului mai ridicat al acestora.[315]

Hipertensiunea asociată sarcinii afectează 10-15% din toate sarcinile. Riscul asociat de BCV ulterioară este mai mic decat pentru preeclampsie, dar este, totuși, ridicat (RR 1,7-2,5).[193,314,316,317] De asemenea, riscul pentru hipertensiune persistentă sau apariția ulterioară a acesteia este ridicat (RR variază de la 2,0 la 7,2 sau chiar mai mare).[187,318] Cu toate acestea, din nou, ajustarea la factorii de risc convenționali a fost incompletă. Riscul de a dezvolta DZ este de asemenea ridicat în cazul acestor femei (RR 1,6-2,0).[314,319] Atât nașterea prematură (RR 1,6) cât și nașterea unui făt mort (RR 1,5) se asociază cu o creștere moderată a riscului CV.[316]

În ultimul rând, DZ gestațional determină o creștere marcată a riscului ulterior de dezvoltare a DZ, cu până la 50% dintre femeile afectate dezvoltând DZ în decurs de 5 ani după sarcină și o creștere de până la 2 ori mai mare a riscului de BCV în viitor.[188,320] Screeningul prin glicemia a jeun sau HbA1c pot fi preferate testului de toleranță orală la glucoză.[191,321]

*3.4.12.2 Bolile non-obstetricale*

Sindromul ovarelor polichistice afectează 5% dintre toate femeile în perioada fertilă.[322,323] Acesta a fost asociat cu un risc CV crescut.[314] Riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale este probabil crescut, dar datele sunt contradictorii[324]. Sindromul ovarelor polichistice se asociază cu un risc mai mare de dezvoltare a DZ (RR 2-4),[189,190] ceea ce sugerează că screeningul periodic pentru DZ este util.

Menopauza precoce apare la aproximativ 1% din femeile cu vârsta ≤40 de ani. Până la 10% din femei prezintă menopauză precoce, definită ca apariția până la vârsta de 45 de ani.[314,325] Menopauza precoce se asociază cu un risc crescut CV (RR 1,5).[326-328] A fost evidențiată o relație liniară invers proporțională între menopauza precoce și riscul de boală coronariană, pe când fiecare scădere cu 1 an a vârstei la care apare menopauza determină o creștere cu 2% a riscului de boală coronariană.[329]

*3.4.12.3 Disfuncția erectilă*

Disfuncția erectilă (DE), definită drept inabilitatea susținută de a obține și menține erecția necesară pentru activitatea sexuală, are o cauza multifactorială. Ea afectează aproape 40% din bărbații de peste 40 de ani și mai mult de 50% din bărbații de peste 60 de ani.[330,331] Bărbații cu DE au un risc crescut de mor-

talitate de orice cauză (OR 1,26, 95% IC 1,01-1,57) și mortalitate CV (OR 1,43, IC 95% 1,00-2,05). DE și BCV au factori de risc comuni (hipercolesterolemia, hipertensiunea, rezistența la insulină și DZ, fumatul, obezitatea, sindromul metabolic, stilul de viață sedentar și depresia) și o bază comună fiziopatologică a etiologiei și evoluției.[332,333]

Medicația utilizată în prevenția BCV, precum antagoniștii receptorilor de aldosteron, unele betablocante și diureticele tiazidice pot determina DE.[330,332-335] DE se asociază cu boala vasculară subclinică,[336] și precede boala arterială coronariană, AVC și BAP cu o perioadă care variază de obicei între 2 și 5 ani (medie 3 ani). Bărbații cu DE au un risc cu 44-59% mai mare pentru evenimente totale CV, 62% pentru IMA, 39% pentru AVC și 24-33% pentru mortalitatea de orice cauză, cu un risc mai mare la cei cu DE severă.[337,341]

Există dovezi puternice în privința necesității evaluării riscului CV la bărbații cu DE.[336,342] În cazul bărbaților cu DE și risc CV moderat-scăzut, evaluarea detaliată a profilului de risc prin intermediul scorului de calciu coronarian, de exemplu, este sugerată, dar până acum este nesusținută de dovezi clare.[338,341] Evaluarea severității DE și examenul fizic ar trebui să facă parte din evaluarea de primă linie a riscului CV la bărbați.[333,341] Modificările stilului de viață sunt eficiente în îmbunătățirea funcției sexuale; acestea includ exercițiul fizic intens,[334,343] amelioarea nutriției, controlul greutății corporale și încetarea fumatului.[343-345]

# 4. Factorii de risc și intevențiile la nivel individual

## 4.1 Recomandări de tratament: clase, grade și libertatea de decizie

O comunicare clară a riscurilor și beneficiilor este foarte importantă înaintea inițierii oricărui tratament. Comunicarea riscului este detaliată în *Secțiunea 3.2.4*; beneficiile tratamentului individualizat reprezintă subiectul acestei secțiuni. În toate cazurile în care recomandările pentru intervenții individualizate de reducere a riscului sunt „puternice" (clasa I sau IIa), este important de luat în calcul faptul că mulți pacienți care au primit o informare adecvată a riscurilor, adeseori (până la 50% din cazuri, conform unor studii) optează în mod conștient să renunțe la intervenția propusă. Acest fapt se aplică nu numai în legătură cu măsurile de schimbare a stilului de viață, ci și cu tratamentul medicamentos. Aparent, ceea ce medicii consideră o reducere a riscului suficientă cu un efort rezonabil sau inițierea unui medicații cu un număr redus de reacții adverse nu corespunde mereu cu părerea pacienților. Este valabilă și situația inversă: nu doar că unii pacienți la risc (foarte) înalt resping intervențiile, dar unii pacienți cu risc moderat-scăzut pot fi foarte motivați să își scadă riscul și mai mult. De aceea, recomandările de tratament nu sunt niciodată „absolut necesare" pentru pacienții cu risc (foarte) înalt,dar nici „contraindicate" pentru pacienții cu risc moderat-scăzut. Există dovezi că o proporție mai mare de femei, comparativ cu barbații, au o conștientizare scăzută a riscului CV și necesită intevenție terapeutică. Astfel, se impun eforturi pentru îmbunătățirea conștientizării, evaluarea riscului și tratament în cazul femeilor.[52,346-351]

## 4.2 Optimizarea managementului riscului cardiovascular

### 4.2.1 Ținte ale comunicării medic-pacient

Medicii ar trebui să ofere o prezentare personalizată a ghidurilor de practică medicală cu scopul de a îmbunătăți înțelegerea, de a încuraja modificarea stilului de viață și de a susține aderența la terapia medicamentoasă. Aplicarea acestora în practica zilnică prezintă diferite dificultăți.[352] Abilitatea pacienților de a adopta un stil de viață sănătos depinde de factori cognitivi și emoționali, de impactul diagnosticului sau simptomelor, de factori socioeconomici, de nivelul de educație și de sănătatea mentală. Susceptibilitatea percepută față de boală și severitatea anticipată a consecințelor sunt de asemenea componente importante ale motivației pacienților.[353]

### 4.2.2 Cum poate fi crescută motivația?

Strategiile de comunicare precum intervievarea motivațională sunt utile.[354] Consultațiile pot include un membru de familie sau un prieten, mai ales pentru pacienții vârstnici. Stabilirea conexiunii este esențială: atenție înainte de a saluta; ascultarea cu atenție, acordul asupra a ceea ce este cel mai important, conexiunea cu povestea persoanei și explorarea emoțiilor.[355] Principiul OARS (întrebări cu răspuns deschis, afirmație, ascultare reflectivă și sumarizare) ajută pacienții să își expună percepțiile și clinicienii să sumarizeze. Principiul SMART (Specific, Măsurabil, Realizabil, Realistic, Oportun) ar putea ajuta la stabilirea scopului și motivarea pentru modificări comportamentale.[353,356] Medicii trebuie să ia în considerare capacitatea, oportunitatea (fizică, socială, de mediu) și motivația pentru modificări comportamentale.[357] Este recomandată abordarea multidisciplinară comportamentală care combină cunoștințele și abilitățile unor medici de diferite specialități.[358]

**Tabelul 6. Ținte ale tratamentului pentru diferite categorii de pacienți**

| Categoria de pacient | Ținte de prevenție (Etapa 1) | Ținte de prevenție intensificate/adiționalea (Etapa 2) |
|---|---|---|
| **Pacienți aparent sănătoși** | Pentru TA și lipide: inițierea terapiei medicamentoase pe baza evaluării riscului CV (Tabel 5) sau TAS >160 mmHg | |
| <50 de ani | Întreruperea fumatului și optimizarea stilului de viață<br>TAS <140 până la 130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <2,6 mmol/L (100 mg/dL) | TAS <130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL) și o reducere ≥50% la pacienți cu risc înalt<br>LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) și o reducere ≥50% la pacienți cu risc foarte înalt |
| 50-69 de ani | Întreruperea fumatului și optimizarea stilului de viață<br>TAS <140 până la 130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <2,6 mmol/L (100 mg/dL) | TAS <130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL) și o reducere ≥50% la pacienți cu risc înalt<br>LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) și o reducere ≥50% la pacienți cu risc foarte înalt |
| ≥70 de ani | Întreruperea fumatului și optimizarea stilului de viață<br>TAS <140 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <2,6 mmol/L (100 mg/dL) | Pentru managementul factorilor de risc specifici la pacienți ≥70 de ani, a se vedea secțiunile relevante în *Secțiunea 4* |
| **Pacienți cu BCR** | Întreruperea fumatului și optimizarea stilului de viață<br>TAS <140 până la 130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <2,6 mmol/L (100 mg/dL) și o reducere ≥50% a LDL-C<br>Altfel conform istoricului de BCV aterosclerotică și DZ | LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL) la pacienți cu risc înalt și<br>LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) la pacienți cu risc foarte înalt (a se vedea *Tabelul 4*) |
| **Pacienți cu HF** | Întreruperea fumatului și optimizarea stilului de viață<br>TAS <140 până la 130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <2,6 mmol/L (100 mg/dL) și o reducere ≥50% a LDL-C<br>Altfel conform istoricului de BCV aterosclerotică și DZ | LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL) la pacienti cu risc înalt și<br>LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) la pacienți cu risc foarte înalt (a se vedea *Tabelul 4*) |
| **Pacienți cu DZ tip 2** | | |
| DZ bine controlat cu durată scurtă (ex. <10 ani), fără evidență de AOT și fără factori de risc adiționali pentru BCV aterosclerotică | Întreruperea fumatului și optimizarea stilului de viață | |
| *Fără* BCV aterosclerotică stabilită sau AOT severă (a se vedea *Tabelul 4* pentru definiții) | Întreruperea fumatului și optimizarea stilului de viață<br>TAS <140 până la 130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <2,6 mmol/L (100 mg/dL)<br>HbA1c <53 mmol/mol (7,0%) | TAS <130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL) și o reducere cu ≥50%<br>Inhibitor SGLT2 sau agonist al receptorului GLP-1 |
| *Cu* BCV aterosclerotică stabilită și/sau AOT severă (a se vedea *Tabelul 4* pentru definiții) | Întreruperea fumatului și optimizarea stilului de viață<br>TAS <140 până la 130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL)<br>HbA1c <64 mmol/mol (8,0%)<br>Inhibitor SGLT2 sau agonist al receptorului GLP-1<br>BCV: terapie antiplachetară | TAS <130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) și o reducere cu ≥50%<br>Inhibitor SGLT2 sau agonist al receptorului GLP-1 dacă nu se administrează deja<br>*Se pot lua în considerare tratamentele noi adiționale: terapie dublă antiagregantă, inhibiție dual, colchicină, etil icosapent etc.* |
| Pacienți cu BCV aterosclerotică stabilită | Întreruperea fumatului și optimizarea stilului de viață<br>TAS <140 până la 130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>Terapie orală hipolipemiantă intensivă cu scopul de a ajunge la o reducere cu ≥50% a LDL-C și LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL)<br>Terapie antiplachetară | TAS <130 mmHg dacă este tolerată[b]<br>LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) și o reducere cu ≥50%<br>*Se pot lua în considerare tratamentele noi adiționale: terapie dublă antiagregantă, inhibiție dual, colchicină, etil icosapent etc.* |

AOT = afectare de organ țintă, BCR = boală cronică de rinichi; BCV = boală cardiovasculară, DZ = diabet zaharat; EAS = Societatea Europeană de Ateroscleroză; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; HF = hipercolesterolemie familială; GLP-1RA = agonist al receptorului peptidului 1 glucagon-like; HbA1c = hemoglobina glicozilată; LDL-C = colesterol tip lipoproteină cu densitate mică; SGLT-2 = cotransportorul sodiu-glucoză 2, TA = tensiune arterială; TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică.

[a]În funcție de riscul (rezidual) la 10 ani și/sau beneficiul estimat pe termen lung (a se vedea *Tabelul 4* pentru detalii), comorbidități și preferința pacientului. Nivelurile de evidență privind intensificarea țintelor variază, a se vedea tabelele cu recomandări din *secțiunile 4.6* și *4.7*. Pentru BCR și HF, țintele LDL-C sunt preluate din Ghidurile ESC/EAS 2019 pentru tratamentul dislipidemiilor.

[b]Ținta tratamentului TAD măsurată în cabinet este <80 mmHg.

### 4.2.3 Optimizarea aderenței la terapia medicamentoasă

Aderența la terapia medicamentoasă variază de la 50% pentru prevenția primară a BCV aterosclerotice la 66% pentru prevenția secundară.[359] Medicii ar trebui să ia în considerare lipsa de aderență în cazul fiecărui pacient și să întrebe despre acest lucru fără a judeca.[360] Aproximativ 9% din cazurile de BCV aterosclerotică din Europa pot fi atribuite aderenței scăzute la terapia medicamentoasă.[361] Factorii care contribuie la aderența scăzută includ polipragmazia, complexitatea regimului medicamentos/dozelor, lipsa unei relații bune doctor-pacient, neacceptarea bolii, diverse convingeri personale despre consecințele și reacțiile adverse, abilitățile intelectuale/cognitive, tulburările psihice, limitările fizice, aspectele financiare și a trăi singur.[360,362-364] Foarte important, doar reducerea substanțială a riscului motivează pacienții pentru urmarea unui tratamentul medicamentos profilactic, ceea ce reduce dorința de comunicare adecvată a riscului.[365,366] Depresia este un alt factor important, iar tratamentul adecvat îmbunătățește aderența.[367,368]

Aplicațiile disponibile pe telefonul mobil pot îmbunătăți atât aderența la medicație cât și la modificările comportamentale.[369] Utilizarea acestora este facilă și probabil cost-eficientă.[370]

### 4.2.4 Ținte ale tratamentului

În secțiunile următoare se discută tratamentul individualizat în diferite domenii. Tabelul 6 sumarizează țintele tratamentului și unele intervenții cheie pentru diferie categorii de pacienți. Pentru informații suplimentare privind categoriile de risc și despre principiul abordării etapizate a țintelor de tratament, vă rugăm să consultați *Secțiunea 3.2.3.1*. Pentru detalii privind țintele terapeutice, modalitatea de a le atinge, nivelul de recomandare și nivelul dovezilor, vă rugăm să consultați subsecțiunile relevante.

## 4.3 Optimizarea stilului de viață

Activitatea fizică scade riscul de apariție a multor consecințe negative asupra sănătății și a factorilor de risc la toate categoriile de vârstă și ambele sexe. Există o relație invers proporțională între activitatea fizică moderată până la intensă și mortalitatea de orice cauză, morbiditatea CV și mortalitatea, precum și incidența DZ tip 2.[371-373,383-387] Scăderea riscului se menține în cazul oricărui volum de activitate fizică efectuată; curba declinului riscului este cea mai abruptă pentru indivizii cel mai puțin activi.[371-374,386,387] Mai multe informații despre recomandările privind activitatea fizică pot fi găsite în ghidul ESC recent.[388]

**Recomandări privind activitatea fizică**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Este recomandat pentru adulții de toate vârstele să încerce să efectueze cel puțin 150-300 minute/săptămână de efort de intensitate moderată sau 75-150 minute/ săptămână de activitate fizică intensă aerobică, sau un echivalent prin combinația acestora, pentru a reduce mortalitatea de orice cauză, mortalitatea CV și morbiditatea.[371,372] | I | A |
| Este recomandat ca adulții care nu pot efectua 150 minute/ săptămână de activitate fizică de intensitate moderată să rămână cât mai activi posibil, în funcție de abilitățile și starea lor de sănătate.[373,374] | I | B |
| Este recomandată reducerea sedentarismului prin efectuarea cel puțin a unor activitaăți ușoare pe parcursul zilei pentru a reduce mortalitatea de orice cauză, mortalitatea CV și morbiditatea.[375-377] | I | B |
| Este recomandă efectuarea exercițiilor de rezistență, adițional activității fizice aerobice, două sau mai multe zile/săptămână pentru a reduce mortalitatea de orice cauză.[378,379] | I | B |
| Ar trebui luate în considerare intervențiile cu privire la stilul de viață, precum educația individuală sau de grup, tehnicile de modificare comportamentală, consilierea telefonică și utilizarea de dispozitive de urmărire destinate consumatorilor pentru a crește participarea la activități fizice.[380-382] | IIa | B |

[a]Clasa de recomandare;
[b]Nivel de evidență.

#### *4.3.1.1 Prescrierea activităților fizice*

Activitatea fizică ar trebui evaluată și prescrisă individualizat din punct de vedere al frecvenței, intensității, timpului (durată), tipului și progresiei.[389] Recomandările cu privire la screeningul anterior participării pot fi găsite în ghidurile ESC recente.[388] Intervențiile care cresc nivelul de activitate fizică și reduc comportamentul sedentar includ intervențiile bazate pe teorii comportamentale precum stabilirea unui obiectiv, reevaluarea obiectivelor, automonitorizare și feedbackul.[372,380,381] Utilizarea unui dispozitiv de urmărire portabil ar putea ajuta la creșterea activității fizice.[382] Cea mai importantă este încurajarea efectuării de activități care le fac plăcere și/sau care pot fi incluse în rutina zilnică, precum activitățile care sunt mai probabil a fi efectuate pe termen lung.

#### *4.3.1.2 Activitatea fizică aerobică*

Exemple de activități fizice aerobice includ mersul, jogging, ciclismul etc.[389] Este recomandat ca adulții să efectueze cel puțin 150-300 minute/săptămână de activitate fizică de intensitate moderată, sau 75-150 mi-

**Tabelul 7. Clasificarea intensității activității fizice și exemple de niveluri de intensitate absolută și relativă**

| Intensitate absolută | | | Intensitate relativă | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Intensitate** | **MET[a]** | **Exemple** | **%FC$_{max}$** | **RPE (scala Borg)** | **Testul vorbirii** |
| Ușoară | 1,1-2,9 | Mers <4,7 km/h, activități casnice ușoare | 57-63 | 10-11 | |
| Moderată | 3-5,9 | Mers în ritm moderat sau susținut (4,1-6,5 km/h), mers încet pe bicicletă (15 km/h), pictură/decorare, dat cu aspiratorul, grădinărit (tuns gazonul), golf (tras crosele de golf în cărucior), tenis (la dublu), dansuri de societate, aerobic acvatic | 64-76 | 12-13 | Respirație mai rapidă dar cu posibilitatea rostirii unor fraze întregi |
| Mare | ≥6 | Marș, jogging sau alergare, ciclism >15 km/h, grădinărit intens (săpat continuu sau prășit), ture de înot, tenis (simplu) | 77-95 | 14-17 | Respirație foarte dificilă, fără posibilitatea de a purta o conversație comfortabil |

%FC$_{max}$ = procentul din frecvența cardiacă maximă măsurată sau estimată (220-vârsta); MET = echivalentul metabolic al sarcinii; RPE = nota efortului perceput (scala Borg 6-20); $VO_2$ = consum de oxigen.
MET se estimează prin costul de energie al unei activități date împărțit la consumul de energie în repaus: 1 MET = 3,5 ml oxigen kg -1 min -1 $VO_2$
Modificat conform[392]

nute de activitate fizică de intensitate crescută, sau un echivalent prin combinarea celor două pe parcursul săptămânii.[371,372] Beneficii adiționale se obțin cu și mai multă activitate fizică. Practicarea activităților fizice ar trebui sa fie încurajată și în cazul pacienților care nu pot efectua exerciții minime. Se recomandă o creștere progresivă a nivelului de activitate fizică la persoanele sedentare. Când pacienții vârstnici sau persoanele cu boli cronice nu pot ajunge la 150 minute de activitate fizică de intensitate moderată pe săptămână, ar trebui să fie pe cât de activi le permit abilitățile și afecțiunile acestora.[371-375,384,385] Activitatea fizică acumulată în sesiuni chiar și de <10 minute se asociază cu rezultate favorabile, inclusiv privind mortalitatea.[371,390]

Activitatea fizică poate fi exprimată în termeni absoluți sau relativi.[389] Intensitatea absolută este cantitatea de energie consumată pe minut de activitate, evaluată prin consumul de oxigen pe unitatea de timp (ml/min sau L/min) sau prin echivalenți metabolici ai sarcinii (MET). Un compendiu al consumului energetic exprimat în MET pentru diverse activități fizice este disponibil.[391] O măsurare absolută nu ia în considerare factori individuali precum greutatea corporală, sexul sau nivelul condiției fizice.[389]

Intensitatea relativă se determină pe baza efortului maxim (de vârf) al unui individ, spre exemplu procentul exercițiului cardiorespirator (%$VO_2$ max), procentul din frecvența cardiacă maximă (%FC$_{max}$) sau utilizând evaluarea efortului perceput pe baza scalei Borg. Pacienții cu o condiție fizică mai slabă necesită în general un nivel mai mare de efort decât pacienții cu o condiție fizică mai bună pentru efectuarea aceleiași activități. O măsură a intensității relative este necesară pentru a oferi o prescriere individualizată a activității fizice.[389]

Clasificarea intensității absolute cât și relative cu exemple este prezentată în Tabelul 7.

*4.3.1.3 Exercițiile de rezistență*

Exercițiile de rezistență, pe lângă activitatea fizică aerobică, se asociază cu un risc mai mic de evenimente CV totale și mortalitate de orice cauză.[378,379,393-395] Prescripția sugerată este reprezentată de unul până la trei seturi de 8-12 repetiții la intensitatea 60-80% din maximul unei repetiții a individului, cu o frecvență de cel puțin 2 zile pe săptămână și o varietate de 8-10 exerciții diferite care implică fiecare grupă musculară majoră. Pentru adulții vârstnici sau indivizii cu condiție fizică mai slabă, se sugerează începerea cu un set de 10-15 repetiții la 40-50% din maximul unei repetiții.[389] În plus, se recomandă ca adulții vârstnici să efectueze actvitate fizică combinată- aerobică, de întărire a musculaturii și exerciții de echilibru pentru prevenția căderilor.[372]

*4.3.1.4 Comportamentul sedentar*

Sedentarismul se asociază cu un risc mai mare de boli cronice severe majore și mortalitate.[371,372,375-377,396-399] Pentru adulții inactivi din punct de vedere fizic, activitatea fizică de intensitate ușoară, chiar și până la 15 minute pe zi, ar putea aduce beneficii. Există dovezi contradictorii dacă perioadele de activitate care întrerup comportamentul sedentar se asociază cu rezultate favorabile asupra sănătății.[375,398,400]

### 4.3.2 Nutriția și consumul de alcool

Obiceiurile alimentare influențează riscul CV, în principal prin factorii de risc precum lipidele, TA, greuta-

tea corporală și DZ.[401,402] Tabelul 8 sumarizează caracteristicile unei diete sănătoase. Deși recomandările despre nutrienți și alimente rămân importante pentru sănătatea CV, există o preocupare crescândă legată de mediul înconjurător, care ar trebui să suporte o trecere de la un model de alimentație de origine animală la unul de origine vegetală.[411,412]

**Recomandări cu privire la nutriție și consumul de alcool**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| O dietă sănătoasă este recomandată ca element esențial pentru prevenția BCV la toți pacienții.[401,402] | I | A |
| Se recomandă adoptarea unei diete mediteraneene sau similară acesteia pentru scăderea riscului CV.[403,404] | I | A |
| Se recomandă înlocuirea grăsimilor staturate cu grăsimi nesaturate pentru scăderea riscului CV.[405-409] | I | A |
| Se recomandă reducerea aportului de sare pentru scăderea TA și a riscului CV.[410] | I | A |
| Se recomandă alegerea alimentelor pe bază de plante, bogate în fibre, care includ cerealele, fructele, legumele, leguminoasele și nucile.[411,412] | I | B |
| Se recomandă restricția consumului de alcool la maxim 100g pe săptămână.[413-415] | I | B |
| Se recomandă consumul de pește, preferabil gras, cel puțin o dată pe săptămână și restricția cărnii (procesate).[406,416-418] | I | B |
| Se recomandă restricția consumului de zahăr, mai ales a gustărilor îndulcite cu zahăr, la un maxim de 10% din aportul energetic.[419,420] | I | B |

BCV = boală cardiovasculară, TA = tensiune arterială.
[a]Clasa de recomandare;
[b]Nivel de evidență.

*4.3.2.1 Acizii grași*

Înlocuirea corespunzătoare a grăsimilor saturate din alimentație duce o reducere a riscului de boală coronariană (Figura 10). Acest lucru este valabil și în cazul înlocuirii cărnii și lactatelor.[406,407] Grăsimile polinesaturate (-25%), grăsimile mononesaturate (-15%) și carbohidrații din cereale integrale într-o proporție mai mică (-9%), au fost asociate cu reducerea riscului de boală coronariană atunci când au înlocuit grăsimile saturate cu același număr de calorii.[408,409]

Scăderea aportului de acizi grași saturați la mai puțin de 10% din energie poate avea beneficii adiționale.[405] Astfel, efectul de scădere a LDL-C al acizilor grași polinesaturați ca substitut pentru acizii grași saturați poate fi mai scăzut la obezi (5,3%) decât la persoanele cu greutate corporală normală (9,7%).[421]

Acizii grași trans, formați în timpul procesării industriale a grăsimilor, au efecte nefavorabile asupra colesterolului total (creștere) și HDL-C (scădere). În medie, o creștere cu 2% a aportului de energie din acizi grași trans se asociază cu un risc de boală coronariană cu 23% mai mare.[422] O reglementare a Comisiei Uniunii Europene a stabilit limita superioară la 2 g la 100 g grăsimi (Aprilie 2019)) (https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/trans-fat-food_en).

Prin respectarea indicațiilor ghidurilor privind scăderea aportului de grăsimi saturate, în general se rezultă scăderea aportului de colesterol.

*4.3.2.2 Minerale și vitamine*

O reducere a aportului de sodiu poate reduce TAS, în medie, cu 5,8 mmHg la hipertensivi și 1,9 mmHg la pacienții normotensivi.[410]

Studiul DASH (*Dietary Appoach to Stop Hypertension*) a arătat o relație de tip doză-răspuns între reducerea sodiului și scăderea TA.[423] Într-o meta-analiză, reducerea aportului de sare la 2,5 g/zi a determinat o reducere cu 20% a evenimentelor BCV aterosclerotice (RR 0,80).[410] Existența unei relații sub forma literelor "U" sau "J" între aportul scăzut de sare și BCV aterosclerotică este în discuție.[424] Bolile de fond și malnutriția pot explica atât aportul scăzut de alimente cât și de sare, precum și frecvența crescută a BCV aterosclerotice.[410,425,426] Toate dovezile indică

**Tabelul 8. Caracteristicile unei diete sănătoase**

| |
|---|
| Se recomandă o alimentație mai degrabă de origine vegetală decât de origine animală |
| Acizii grași saturați ar trebui să reprezinte <10% din aportul energetic total, prin înlocuirea cu acizi grași polinesaturați, mononesaturați și carbohidrați proveniți din cereale integrale |
| Acizii grași nesaturați trans ar trebui consumați în cantitate cât mai mică, cu evitarea celor proveniți din alimente procesate |
| <5 g aport de sare/zi |
| 30-45 g de fibre pe zi, preferabil din cereale integrale |
| ≥200 g de fructe pe zi (≥2-3 porții) |
| ≥200g de legume pe zi (≥2-3 porții) |
| Carnea roșie ar trebui redusă la maxim 350-500 g pe săptămână, carnea procesată trebuie în special consumată în cantitate cât mai mică |
| Peștele este recomandat de 1-2 ori pe săptămână, mai ales peștele gras |
| 30 g nuci nesărate/zi |
| Consumul de alcool ar trebui limitat la maxim 100 g pe săptămână |
| Consumul băuturilor îndulcite cu zahăr, precum băuturile răcoritoare și sucurile de fructe trebuie descurajat |

reducerea aportului de sare pentru prevenția bolii coronariene și a AVC.

În majoritatea țărilor vestice, aportul de sare este ridicat (~9-10 g/zi), în timp ce aportul maxim recomandat este de 5 g/zi. Aportul optim poate ajunge până la ~3 g/zi. Reducerea consumului de sare poate fi obținută prin alegerile alimentare (mai puține alimente procesate) și reformularea hranei prin scăderea conținutului de sare (a se vedea *Secțiunea 5.2.2*).

Potasiul (ex. în fructe și legume) are efecte favorabile asupra TA și a riscului de AVC (RR 0,76).[427]

În ceea ce privește vitaminele, studiile observaționale au pus în evidență o asociere inversă între vitaminele A și E și riscul de BCV aterosclerotică. Cu toate acestea, studiile intervenționale nu au reușit să confirme aceste concluzii. De asemenea, studii privind suplimentarea cu vitamine din grupul B (B6, acid folic, B12) și vitaminele C și D nu au arătat efecte benefice.[428,429]

*4.3.2.3 Fibre*

Fiecare creștere cu 7 g/zi a aportului total de fibre se asociază cu un risc cu 9% mai mic de boală arterială coronariană (RR 0,91)[430]. O creștere cu 10 g/zi a aportului de fibre se asociază cu un risc de AVC cu 16% mai mic (RR 0,84) și cu 6% mai mic de DZ tip 2 (RR 0,94).[431,432] Un aport crescut de fibre poate reduce răspunsul postprandial la glucoză după mese bogate în carbohidrați și poate de asemenea să scadă nivelul trigliceridelor[433].

*4.3.2.4 Alimente specifice și grupuri de alimente*

4.3.2.4.1 Fructele, legumele și leguminoasele

O meta-analiză a raportat o scădere cu 4% a riscului de mortalitate CV pentru fiecare porție de fructe în plus (echivalent cu 77 g) și legume (echivalent cu 80 g) pe zi, pe când mortalitatea de orice cauză nu a fost redusă prin aportul a mai mult de 5 porții.[434] O meta-analiză a raportat un risc cu 11% mai mic de AVC în cazul consumului a 3 până la 5 porții de fructe și legume pe zi și de 26% în cazul consumului a cinci porții zilnice, comparativ cu mai puțin de 3 porții.[435,436] O porție de leguminoase (legume) pe zi scade LDL-C cu 0,2 mmol/l și se asociază cu risc mai mic de boală coronariană.[437,438]

4.3.2.4.2 Nucile

O meta-analiză a unor studii prospective de cohortă a sugerat că un consum de 30 g/zi de nuci (mixte) se asoziază cu un risc cu un risc cu ~30% mai mic de BCV aterosclerotică.[437] Atât leguminoasele cât și nucile conțin fibre și alte componente bioactive.[438]

4.3.2.4.3 Carnea

Atât din punct de vedere al sănătății, dar și al mediului înconjurător, se recomandă un consum mai redus de carne, în special de carne procesată.[411] O restricție a consumului de carne roșie poate să nu aibă efect asupra evenimentelor cardiometabolice majore, sau acesta să fie mic.[416] Cu toate acestea, înlocuirea cărnii roșii cu alimente de calitate înaltă de origine vegetală

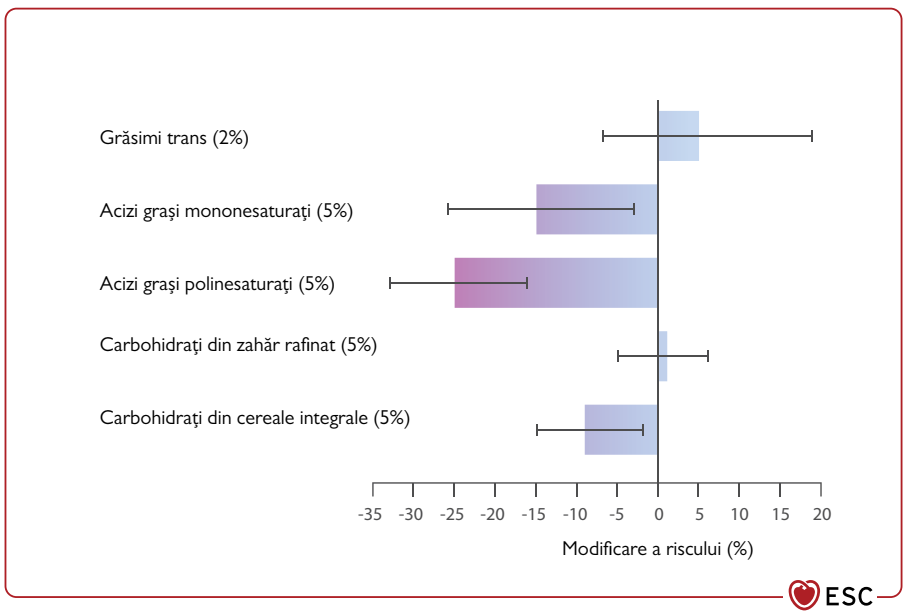


**Figura 10.** Modificarea procentuală estimată a riscului de boală coronariană asociată substituției izocalorice a grăsimilor saturate cu alte tipuri de grăsimi sau carbohidrați. Preluat din Sacks et al.[409]

(precum nucile, soia și legumele) îmbunătățește nivelul de LDL-C.[406] O analiză recentă a demonstrat că un aport mai mare de carne procesată și de carne roșie neprocesată se asociază cu o creștere a riscului de BVC aterosclerotică cu 7%, respectiv 3%.[417]

Prin reducerea consumului de carne procesată, aportul de sodiu va fi de asemenea redus. Fundația de Cercetare Mondială a Cancerului recomandă limitarea consumului de carne roșie la 350-500 g/săptămână.[439]

4.3.2.4.4 Peștele și suplimentele din ulei de pește

Studiile sugerează că, prin consumul de pește, mai ales pește bogat în acizi grași n-3 polinesaturați, cel puțin o dată pe săptămână, riscul de boală arterială coronariană scade cu 16%,[418] iar consumul de pește de două până la patru ori pe săptămână se asociază cu o scădere cu 6% a riscului de AVC.[440] Riscul cel mai mare a fost observat în cazul lipsei aportului sau a unui aport foarte scăzut.

Mai multe meta-analize și un review recent Cochrane nu au arătat beneficii ale uleiului de pește în ceea ce privește evenimentele CV și/sau mortalitate,[441-443] deși s-a observat o scădere cu 7% a bolii coronariene. O meta-analiză a 13 RCT a inclus rezultatele VITAL (*Vitamin D and Omega-3 Trial*), ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*), și REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent EthylIntervention Trial*).[444] În analiza care exclude REDUCE-IT, uleiul de pește a redus BCV aterosclerotică totală (RR 0,97) și decesul prin boală coronariană (RR 0,92)[444]. Incluzând REDUCE-IT (studiu efectuat la participanți cu trigliceride crescute, care compară doze de icosapent etil foarte mari vs. ulei mineral placebo), rezultatele au fost întărite.[444] Totuși, acesta este singurul studiu care a testat icosapent etil în doze mari și au fost ridicate întrebări legate de alegerea substanței placebo. Foarte recent, STRENGTH (*Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia*) a eșuat să demonstreze beneficiul combinat al preparatului cu acid eicosapantenoic și acid docosahexanoic.[445]

4.3.2.4.5 Băuturile alcoolice

Limita superioară de siguranță a consumului de băuturi alcoolice este de aproximativ 100 g alcool pur pe săptămână. Felul în care se traduce această cantitate în număr de băuturi depinde de mărimea porției, cu standarde care diferă de la o țară la alta, în general între 8 și 14 g/porție. Această limită este similară pentru bărbați și femei.[413] Consumul de alcool dincolo de această limită scade speranța de viață.

Rezultatele din studii epidemiologice au sugerat că, pe când consumul ridicat de alcool prezintă în mare parte o asociere de tip linear cu riscul mai mare pentru toate subtipurile de AVC, boală coronariană, IC și alte subtipuri mai puțin comune de BCV, pare a avea o asociere aproximativ log-liniară cu un risc mai scăzut de infarct miocardic.[413] Mai mult, studiile randomizate Mendeliene nu susțin efectele aparent protectoare ale cantităților moderate de alcool vs. lipsa consumului împotriva BCV aterosclerotice, sugerând că riscurile cele mai mici pentru evenimente BCV sunt la cei abstinenți, și că orice cantitate de alcool crește uniform TA și IMC.[414,415] Aceste date contestă conceptul conform căruia consumul moderat de alcool se asociază global cu un risc CV mai mic.

4.3.2.4.6 Băuturile răcoritoare și zahărul

Consumul regulat de băuturi îndulcite cu zahăr (precum două porții pe zi comparativ cu o porție pe lună) s-a asociat cu un risc cu 35% mai mare de boală coronariană la femeile din Studiul Sănătății Asistentelor, pe când băuturile cu îndulcitori artificiali nu au fost asociate cu boala coronariană. În cohorta EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), atât băuturile răcoritoare îndulcite artificial cât și cele cu zahăr au crescut mortalitatea de orice cauză, însă doar cea din urmă a fost asociată cu boli circulatorii.[419] Ghidurile OMS recomandă aportul de maxim 10% din energie din produse zaharoase (mono- sau dizaharide), ceea ce include zahărul adăugat, dar și zaharurile prezente în sucurile de fructe.[420]

4.3.2.4.7 Cafeaua

Cafeaua nefiltrată conține kahweol și cafestol, substanțe care cresc LDL-C și care ar putea fi asociate cu o creștere cu până la 25% a mortalității prin BCV aterosclerotică, prin consumul a nouă sau mai multe băuturi pe zi.[446] Cafeaua nefiltrată include cafeaua fiartă, grecească, turcească și unele cafele espresso. Consumul moderat de cafea (3-4 cești pe zi) probabil nu este dăunător și ar putea avea beneficii moderate.[447]

4.3.2.4.8 Alimentele funcționale

Alimentele funcționale care conțin fitosteroli (steroli și stanoli vegetali) sunt eficiente în scăderea nivelului LDL-C cu o medie de 10% când sunt consumate în cantități de 2 g/zi.[448] Efectul este adițional celui obținut printr-o dietă cu conținut scăzut în grăsimi sau utilizarea statinelor. Nu există încă studii cu rezultate clinice concrete.

Suplimentele din drojdie de orez roșu nu sunt recomandate și pot cauza chiar și reacții averse.[449]

4.3.2.4.9 Dietele

Studiind impactul unor diete a fost demonstrat potențialul preventiv al acestora. Dieta mediteraneană include aport crescut de fructe, legume, leguminoase, produse din cereale integrale, pește, ulei de măsline, consum moderat de alcool și consum scăzut de carne (roșie), produse lactate și acizi grași saturați. Aderența crescută la o dietă mediteraneană este asociată cu o reducere cu 10% a incidenței și mortalității CV și cu o reducere cu 8% a mortalității de orice cauză.[403] Urmând o dietă mediteraneană îmbogățită cu nuci de-a lungul a 5 ani, comparativ cu o dietă control, riscul de BCVaterosclerotică a scăzut cu 28% și cu 31% în dieta îmbogățită cu ulei de măsline extravirgin.[404]

De asemenea, o trecere de la o dietă cu alimente majoritar de origine animală la o dietă cu alimente de origine vegetală poate scădea BCV aterosclerotică.[411]

### 4.3.3 Greutatea corporală

**Recomandări privind greutatea corporală**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Este recomandat ca pacienții supraponderali și obezi să își propună o reducere a greutății pentru reducerea TA, dislipidemiei și a riscului de DZ tip 2 și astfel să își îmbunătățească profilul de risc CV[450,451] | I | A |
| În timp ce o varietate de diete sunt eficiente pentru scăderea în greutate, se recomandă o dietă sănătoasă din punct de vedere a riscului CV care să fie menținută pe termen lung[452-454] | I | A |
| Chirurgia bariatrică pentru pacienții obezi cu risc înalt ar trebui luată în considerare când modificările stilului de viață nu sunt suficiente pentru menținerea scăderii în greutate.[455] | IIa | B |

[a]Clasa de recomandare;
[b]Nivel de evidență.

*4.3.3.1 Țintele tratamentului și modalitățile de obținere*

Deși dieta, exercițiile și modificările comportamentale reprezintă terapiile principale pentru suprapondere și obezitate, deseori ele nu au succes pe termen lung. Totuși, menținerea chiar și a unei scăderi ponderale moderate de 5-10% din greutatea inițială are efecte benefice pe factorii de risc cu ar fi TA, lipidele și controlul glicemic,[450,451] precum și pe mortalitatea prematură de orice cauză.[456] Scăderera ponderală este asociată cu morbiditate mai scăzută dar cu mortalitate mai mare la adulții mai vârstnici (biologic) („paradoxul obezității"). În acest grup, atenția trebuie să fie mai puțin asupra scăderii ponderale și mai mult asupra menținerii masei musculare și a nutriției corespunzătoare.

*4.3.3.2 Diete pentru scădere ponderală*

Restricția calorică este elementul esențial al managementului. Activitatea fizică este esențială pentru menținerea scăderii ponderale și prevenția creșterii în greutate, dar nu este discutată aici. Dietele hipocalorice pot face parte din următoarele categorii:

1. Diete care țintesc spre reducerea BCV aterosclerotice, cum ar fi dietele bazate pe alimente vegetale,[457,458] și dietele mediteraneene hipocalorice,[458,459] cu modificări conform disponibilității locale și preferințelor.
2. Modificări ale grăsimilor și carbohidraților din compoziția dietei, cum ar fi dietele cu număr redus sau foarte redus de carbohidrați (cu 50-130 g și 20-49 g carbohidrați/zi), cu număr moderat de carbohidrați (>130-255 g carbohidrați/zi) și dietele cu conținut scăzut de grăsimi (<30% din energie provenită din grăsimi).
3. Dietele hiperproteice pentru a prezerva masa musculară și a stimula sațietatea.
4. Diete care se bazează pe grupe specifice de alimente (ex. Mai multe legume și fructe și evitarea dulciurilor rafinate)
5. Diete care restricționează aportul energetic pentru anumite perioade de timp, de exemplu 2 zile/săptămână sau zile alternative (post intermitent), sau în timpul anumitor ore ale zilei (mese cu restricție orară).

Aceste diete determină în mare o scădere similară în greutate pe termen scurt.[452-454] La 12 luni, efectele tind să se diminueze.[453] Beneficiile dietei mediteraneene, totuși, tind să persiste. Calitatea nutrienților dintr-o dietă, de exemplu, înlocuirea grăsimilor nesaturate cu grăsimi saturate (a se vedea *Secțiunea 4.3.2.1*) și includerea carbohidraților bogați în fibre[460] stabilesc dacă o dietă este sănătoasă pe termen lung.

Dietele cu conținut scăzut sau foarte scăzut de carbohidrați pot avea avantaje cu privire la controlul apetitului, scăderea trigliceridelor și scăderea medicației pentru DZ tip 2.[461] Aceste diete pot fi ketogenice și necesită supraveghere medicală sau cel puțin dietetică. Studiile dincolo de 2 ani sunt limitate. Aportul excesiv de carbohidrați ar trebui evitat pe termen lung și substituenții vegetali de grăsimi și proteine în locul carbohidraților prezintă avantaje față de cei de origine animală.[462]

Dietele tip post intermitent determină o scădere ponderală echivalentă restricției calorice continue când sunt comparate în funcție de aportul de energie.[463]

Medicamentele aprobate în Europa ca adjuvante ale scăderii ponderale (orlistat, naltrexonă/bupropion, liraglutidă în doză mare) pot fi complementare modificărilor stilului de viață în vederea obținerii scăderii ponderale și menținerii acesteia, deși uneori cu costul unor efecte adverse. Meta-analiza medicației pentru scădere ponderală a demonstrat efecte favorabile asupra TA, controlului glicemic și mortalității BCV aterosclerotice.[464]

O opțiune de tratament foarte eficientă pentru obezitatea extremă sau obezitatea asociată cu comorbidități este chirurgia bariatrică. O meta-analiză a arătat faptul că pacienții care au suferit chirurgie bariatrică au avut un risc cu peste 50% mai mic de mortalitate totală, BCV aterosclerotică și prin cancer comparativ cu pacienți cu greutate similară care nu au efectuat intervenția.[455]

## 4.4 Sănătatea mentală și intervențiile psihosociale

Tratamentul unui stil de viață nesănătos va reduce riscul CV și va îmbunătăți de asemenea sănătatea psihică. Întreruperea fumatului, de exemplu, are un efect pozitiv asupra depresiei,[474,475] la fel ca și terapia prin exercițiu fizic[113,476] și adoptarea unei diete sănătoase.[477] Intervențiile bazate pe dovezi pentru întreruperea fumatului, respectiv ameliorarea activității fizice și a dietei sunt considerate utile la persoanele cu boli psihice.[465,478-480]

Bolile psihice se asociază cu creșterea riscului CV și cu un prognostic mai rezervat la pacienții cu BCV aterosclerotică, din cauza evenimentelor BCV sau a altor cauze de deces, precum suicidul.[100,113,305] Tratamentele pentru boli psihice scad eficient simptomele date de stres și îmbunătățesc calitatea vieții. Mai multe studii observaționale sugerează că tratamentul sau remisia depresiei scade riscul CV.[113,481-484] Intervențiile psihologice la pacienții cu boală coronariană pot reduce mortalitatea cardiacă (RR 0,79) și ameliora simptomele psihice.[466] Psihoterapia cu accent pe managementul stresului la pacienții cu BCV aterosclerotică îmbunătățește evoluția BCV. În SUPRIM (*Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project*), pacienții din grupul cu intervenția au avut o rată cu 41% mai mică de primă recurență a evenimentelor fatale și non-fatale asociate BCV aterosclerotice (HR 0,59) și o recurență mai mică a IMA (HR 0,55).[467] În SWITCHD (*Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease*), intervenția a adus o reducere substanțială în mortalitatea de orice cauză (OR 0,33).[468] Un RCT recent a raportat că reabilitarea cardiacă îmbunătățită de managementul stresului a determinat reducerea semnificativă a evenimentelor asociate BCV aterosclerotice comparativ reabilitarea cardiacă singulară (HR 0,49).[469] Din punct de vedere al terapei farmacologice psihiatrice la pacienții cu boală coronariană și depresie, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) scad rata de reinternare pentru boală coronariană (RR 0,63) și mortalitatea de orice cauză (RR 0,56).[470] Un RCT recent a evidențiat faptul că la pacienții cu SCA și depresie tratamentul cu ISRS escitalopram a determinat o rată mai mică a criteriului final compus de mortalitate de orice cauză, infarct miocardic sau angioplastie coronariană percutană (HR 0,69).[471] Colaborarea pentru îngrijirea pacienților cu boală coronariană și depresie are efecte benefice mici asupra depresiei, dar reduce semnificativ evenimentele cardiace majore pe termen scurt.[485]

În ceea ce privește efectele adverse ale tratamentului farmacologic psihiatric, multe medicamente psihiatrice se asociază cu risc crescut de moarte subită cardiacă.[486] La pacienții cu IC, antidepresivele se asociază cu un risc crescut de mortalitate cardiacă și de orice

**Recomandări privind sănătatea psihică și intervențiile psihosociale la nivel individual**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Pacienții cu boli psihice necesită atenție sporită și suport pentru creșterea aderenței la modificările stilului de viață și la tratamentul medicamentos.[3,465] | I | C |
| Se recomandă asistența sănătății psihice bazată pe dovezi și cooperare interdisciplinară la pacienții cu BCV aterosclerotică și boli psihice[100,113,466] | I | B |
| Ar trebui luat în considerare managementul stresului prin psihoterapie la pacienții cu BCV aterosclerotică expuși la stres, cu scopul de a îmbunătăți prognosticul CV și de a reduce simptomele cauzate de stres.[467-469] | IIa | B |
| Ar trebui luat în considerare tratamentul antidepresiv cu ISRS la pacienții cu boală coronariană și depresie majoră moderat-severă.[470,471] | IIa | B |
| La pacienții cu IC și depresie majoră, ISRS, IRSN și antidepresivele triciclice nu sunt recomandate.[472,473] | III | B |

BCV = boală cardiovasculară, CV = cardiovascular, IRSS = inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, IRSN = inhibitori ai recaptării de serotonină și noradrenalină.
[a]Clasa de recomandare;
[b]Nivel de evidență;
[c]Detalii care explică această recomandare sunt expuse în secțiunea 2 a Suplimentului.

cauză (HR 1,27; pentru detalii a se vedea *Suplimentul pentru Secțiunea 4.4*).[472] Astfel, pacienții cu BCV aterosclerotică cu boli psihice complexe și mai ales cei cu necesar de tratament psihiatric medicamentos necesită cooperare interdisciplinară.

## 4.5 Intervenții privind fumatul

**Recomandări pentru strategii de intervenție împotriva fumatului**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Fumatul produselor din tutun ar trebui întrerupt, întrucât fumatul este o cauză importantă și independentă pentru BCV aterosclerotică.[487,488] | I | A |
| Ar trebui luate în considerare în cazul fumătorilor oferirea sprijinului în monitorizare, terapia de înlocuire a nicotinei, vareniclina și bupropionul, individual sau în combinație.[489-494] | IIa | A |
| Se recomandă întreruperea fumatului indiferent de creșterea în greutate, deoarece creșterea în greutate nu scade beneficiile obținute prin oprirea fumatului asupra BCV aterosclerotice.[495] | I | B |

BCV = boală cardiovasculară.
[a]Clasa de recomandare;
[b]Nivel de evidență.

### 4.5.1 Întreruperea fumatului

Întreruperea fumatului este probabil cea mai eficientă dintre toate măsurile preventive, cu reducerea semnificativă a infarctelor miocardice (repetate) și a deceselor.[487,488] Durata de viață câștigată exprimată în ani fără BCV este semnificativă la toate vârstele, iar beneficiile sunt bineînțeles și mai importante dacă ar fi luate în considerare și alte complicații cauzate de fumat. Începând cu vârsta de 45 de ani, câștiguri de 3-5 ani se mențin la bărbați de până în 65 de ani și la femei de până în 75 de ani (Figura 11). Chiar și la marii fumători (≥20 țigări/zi), întreruperea scade riscul CV în decurs de 5 ani, deși acesta rămâne crescut și dincolo de 5 ani. Beneficiile globale asupra sănătății vor fi și mai mari datorită câștigului în sănătatea non-CV.

Renunțarea trebuie încurajată la toți fumătorii, iar fumatul pasiv ar trebui evitat pe cât posibil. Sfaturile foarte scurte ar putea fi avantajoase când timpul este limitat (Tabelul 9). Momentul diagnosticării sau tratamentului BCV determină un impuls major pentru întreruperea fumatului. Intervețiile bazate pe dovezi includ îndemnarea persoanelor să încerce să renunțe la fumat, o scurtă reiterare a beneficiilor CV și a altor beneficii pe care le are oprirea fumatului și stabilirea unui plan specific cu programări de reevaluare.

Persoanele care renunță la fumat se pot aștepta la o creștere în greutate în medie de 5 kg, dar beneficiile asupra sănătății obținute prin întreruperea fumatului depășesc riscurile date de creșterea ponderală.[495] Continuarea fumatului sau reluarea acestuia este obișnuită la pacienții cu boală coronariană, mai ales la cei cu depresie severă și expunere la mediu cu tutun.[498] Terapii de management al dispoziției pot îmbunătăți rezultatele la pacienții cu depresie existenă sau în antecedente.[499]

### 4.5.2 Intervențiile medicamentoase bazate pe dovezi

Suportul medicamentos pentru întreruperea fumatului ar trebui luat în considerare la toți fumătorii care sunt pregătiți să se angajeze în această acțiune. Intervențiile medicamentoase dovedite includ terapia de substituție a nicotinei (NRT), bupropionul, vareniclina și cytisina (indisponibilă la scară largă).[489-491] Toate tipurile de NRT (guma de mestecat, plasturii transdermici cu nicotină, spray-urile nazale, inhalatorii, tabletele sublinguale) sunt eficiente. Combinația vs. NRT unică și 4 mg vs. 2 mg gumă pot crește rata de succes.[492] NRT nu a arătat efecte adverse la pacienții cu BCV aterosclerotică,[493] dar dovezile de eficiență în acest grup nu sunt concludente.[494] La pacienții cu BCV aterosclerotică, vareniclina (RR 2,6), bupropionul (RR 1,4), terapia telefonică (RR 1,5) și consilierea individuală (RR 1,6) cresc ratele de succes.[494] Antidepresivul bupropion ajută la încetarea fumatului pe termen lung cu efecte similare cu NRT.[490]

Vareniclina 1 mg de două ori pe zi crește rata de întrerupere a fumatului mai mult de două ori comparativ cu placebo.[491] Riscul relativ de abstinență vs. NRT a fost 1,25 și vs. Bupropion, 1,4. Dozele reduse sau variabile sunt de asemenea eficiente și reduc reacțiile adverse. Vareniclina administrată în continuare după regimul standard de 12 săptămâni este bine tolerată. Inițierea vareniclinei în spital după SCA este eficientă și sigură.[500]

Efectul secundar principal al vareniclinei este greața, dar aceasta de obicei dispare. O relație cauzală între vareniclina și evenimentele adverse neuropsihiatrice este improbabilă.[501] Vareniclina, bupropionul și NRT nu cresc semnificativ riscul de apariție al evenimentelor adverse CV în timpul sau după tratament.[502]

Cytisina este eficientă pentru întreruperea fumatului, dar dovezile actuale sunt limitate.[491]

#### *4.5.2.1 Țigările electronice*

Țigările electronice imită țigările obișnuite prin încălzirea nicotinei și a altor compuși chimici în vapori.

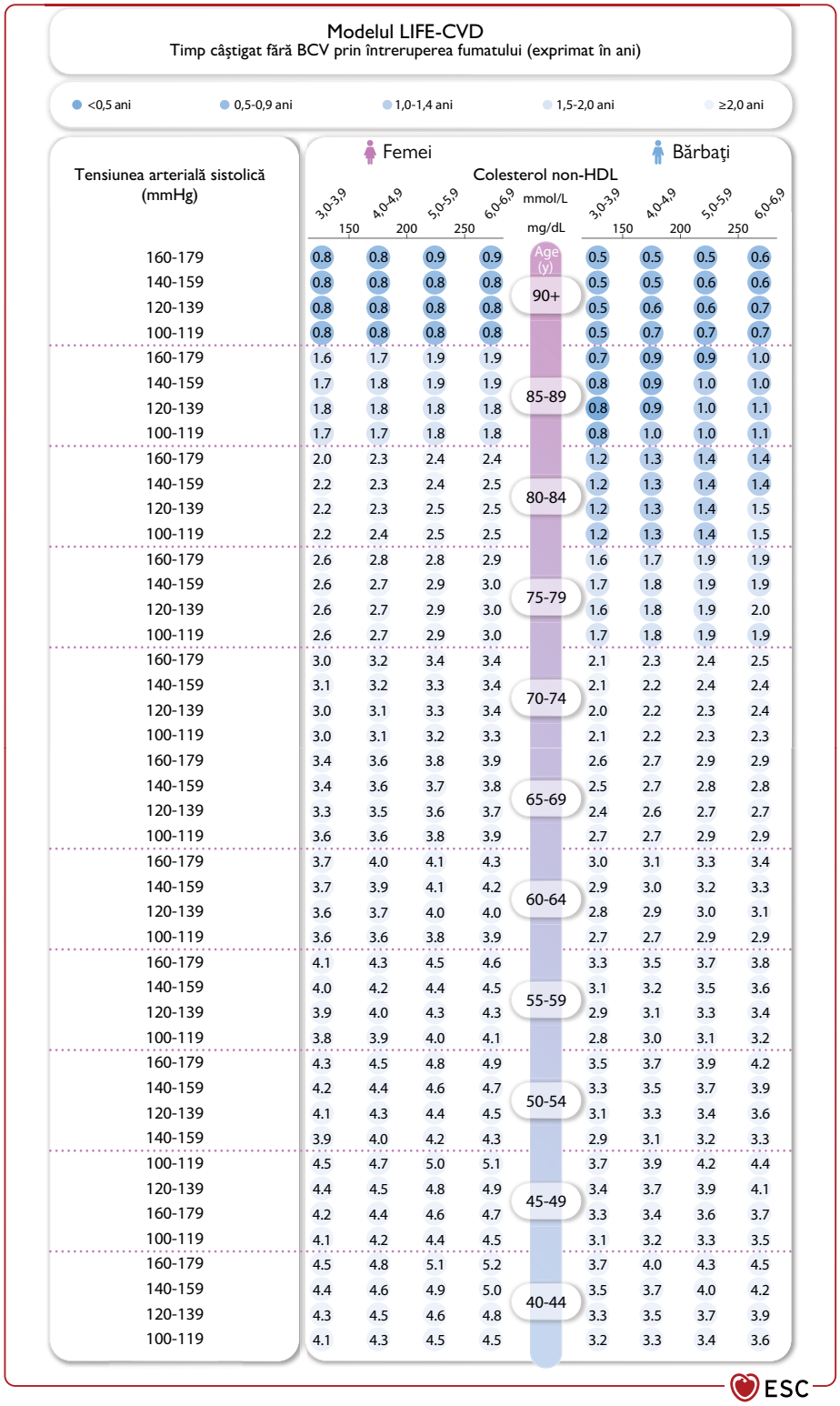


**Figura 11.** Beneficiul pe termen lung al întreruperii fumatului asupra bolii cardiovasculare aterosclerotice la persoane aparent sănătoase, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, tensiune arterială și colesterol non-HDL. Acest model este actual validat pentru țările cu risc scăzut și moderat. Beneficiul pe termen lung este exprimat ca „ani de speranță de viață medie fără infarct miocardic sau AVC" obținuți prin renunțarea la fumat. Beneficiul pe termen lung se calculează prin estimarea riscului CV pe termen lung utilizând modelul LIFE-CVD[76] și înmulțirea cu HR comparat cu menținerea fumatului (0,60) dintr-o meta-analiză de studii cu privire la riscul CV determinat de fumat[496] și înmulțit cu HR (0,73) pentru mortalitatea non-CV[497]. Pentru estimări individualizate ale beneficiului termen lung, poate fi utilizat acest tabel sau varianta electronică a LIFE-CVD, care poate fi accesată prin aplicația riscul de BCV ESC sau pe https://u-prevent.com/.
LIFE-CVD = LIFEtime-perspective CardioVascular Disease; BCV = boală cardiovasculară.

**Tabelul 9. „Sfaturi foarte scurte" cu privire la întreruperea fumatului**

| |
|---|
| „Sfaturi foarte scurte" cu privire la fumat reprezintă o intervenție clinică dovedită cu durată de 30 de secunde, dezvoltată în UK, care identifică fumătorii, oferă sfaturi asupra celei mai bune metode de renunțare la fumat și sprijină încercările eșuate ulterioare. Este compus din 3 elemente: |
| • ASK - stabilirea și înregistrarea statusului de fumător |
| • ADVISE - sfaturi asupra celor mai bune metode de renunțare |
| • ACT - acordarea ajutorului |

Țigările electronice administrează nicotină fără majoritatea substanțelor chimice din tutun și sunt probabil mai puțin dăunătoare decât tutunul.

Dovezi recente sugerează că țigările electronice sunt probabil mai eficiente decât NRT pentru renunțarea la fumat.[503-505] Efectele pe termen lung ale țigărilor electronice asupra sănătății pulmonare și CV necesită totuși mai multă cercetare.[506] Utilizarea dublă cu țigările ar trebui evitată. Mai mult, deoarece țigările electronice creează dependență, utilizarea acestora trebuie supusă unui control de marketing similar cu țigările standard, mai ales varietățile aromatizate ce sunt atrăgătoare pentru copii.[507] În ciuda conținutului mai redus de substanțe toxice față de țigările obișnuite, țigările care „încălzesc și nu ard" conțin totuși tutun și ar trebui evitate.

## 4.6 Lipidele

Această secțiune cuprinde recomandările privind diagnosticul și tratamentul nivelului necorespunzător al lipidelor serice. Mai multe detalii și îndrumări pentru cazuri complexe/ îngrijire terțiară, inclusiv boli genetice, sunt disponibile în Ghidul ESC/ Societății Europene de Ateroscleroză (EAS) pentru diagnosticul și tratamentul dislipidemiilor din anul 2019[3].

Dovezi recente au confirmat că evenimentul declanșator al aterogenezei este acumularea de LDL și alte lipoproteine bogate în colesterol la nivelul peretelui arterial. Rolul cauzal al LDL-c și al altor lipoproteine apo-B în dezvoltarea BCV aterosclerotice este demonstrat fără echivoc în studii genetice, observaționale și intervenționale[20]. Meta-analize ale trialurilor clinice au indicat că reducerea relativă a riscului CV este proporțională cu reducerea absolută a LDL-C, indiferent de mediamentul(e) utilizate pentru obținerea acestor modificări, fără a exista o limită inferioară a valorilor LDL-C sau un efect sub forma literei J[21]. Beneficiul absolut al scăderii LDL-C depinde de riscul absolut pentru BCV aterosclerotică și de valoarea absolută a reducerii LDL-C, deci chiar și o reducere absolută mică a LDL-C poate duce la o reducere semnificativă a riscului absolut la pacienții cu risc CV înalt sau foarte înalt[22]. Un RCT recent ce a urmărit LDL-C la pacienți după AVC ischemic sau accident ishemic tranzitor (AIT) a demonstrat că un nivel țintă al LDL-c <1,8 mmol/L (70 mg/dl) utilizând statine sau, la nevoie, Ezetimib, a fost asociat cu un risc CV mai scăzut decât cei cu țintă în intervalul 2,3-2,8 mmol/L (90-100 mg/dl)[508]. Studii privind siguranța clinică a valorilor (foarte) mici ale LDL-C nu au provocat îngrijorări deosebite, deși se impune monitorizarea pe perioade mai lungi.

### 4.6.1 Dozarea lipidelor și lipoproteinelor

*4.6.1.1 Dozarea a jeun sau nu*

Recoltarea probelor pentru dozarea lipidelor fără repaus alimentar este recomandată pentru screeningul general al riscului, întrucât are valoare prognostică similară cu cele a jeun[509,510]. La pacienții cu sindrom metabolic, DZ sau hipertrigliceridemie, calcularea LDL-C din probe recoltate fără repaus alimentar ar trebui interpretate cu precauție.

*4.6.1.2 Măsurarea colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică*

LDL-C poate fi măsurat direct, dar în majoritatea studiilor și în multe laboratoare LDL-C este calculat folosind formula Friedewald:

- În mmol/L: LDL-C = colesterol total – HDL-C (0,45 x trigliceride)
- În mg/dl: LDL-C = colesterol total – HDL-C (0,2 x trigliceride)

Acest calcul este valid doar dacă concentrația serică a trigliceridelor este <4,5 mmol/L (~400 mg/dl) și nu este precis la valori ale LDL-C foarte mici [<1,3 mmol/L (<50 mg/dl)]. La pacienți cu valori foarte mici ale LDL-C și/sau hipertrigliceridemie (≤800 mg/dl) sunt disponibile formule alternative[511,512] sau LDL-C poate fi măsurat direct.

*4.6.1.3 Colesterolul non-HDL*

Valoarea non-HDL-C este calculată prin scăderea HDL-C din colesterolul total. Non-HDL-C, spre deosebire de LDL-C, nu necesită ca valoarea trigliceridelor să fie sub 4,5 mmol/L (400 mg/dL). Prezintă de asemenea avantajul că are acuratețe și fără repaus alimentar și poate fi mai precisă la pacienți cu DZ.

**Tabelul 10. Valorile non-HDL-C și apolipoproteinei B corespunzătoare țintelor uzuale ale LDL-C**

| LDL-C | Non- HDL-C | Apolipoproteina B |
|---|---|---|
| 2,6 mmol/L (100 mg/dL) | 3,4 mmol/L (131 mg/dL) | 100 mg/dL |
| ,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 |

Există dovezi privind rolul non-HDL-C ca țintă a tratamentului întrucât cuprinde informația privind toate lipoproteinele ce conțin apolipoproteina B[513]. Astfel, considerăm că este un obiectiv alternativ rezonabil al tratamentului pentru toți pacienții, mai ales în cazul celor cu hipertrigliceridemie sau DZ. Corespondența dintre nivelul non-HDL-C și țintele LDL-C folosite în mod curent este ilustrată în Tabelul 10.

*4.6.1.4 Apolipoproteina B*

Apolipoproteina B oferă o estimare directă a concentrației totale a particulelor lipidice aterogene, mai ales la pacienți cu valori crescute ale trigliceridelor. Totuși, informația furnizată de dozarea apolipoproteinei B este în medie similară cu cea a LDL-C calculat[514]. Corespondența dintre nivelul apoliproteinei B și țintele LDL-C folosite în mod curent este ilustrată în Tabelul 10.

### 4.6.2 Definirea țintelor lipidelor

*4.6.2.1 Țintele LDL-colesterolului*

Țintele LDL-C sunt sumarizate în recomandările de mai jos. Deoarece nu toate medicamentele sunt tolerate, disponibile sau accesibile din punct de vedere financiar, tratamentul ar trebui să fie focalizat asupra obținerii nivelurilor LDL-C cât mai apropiate de țintele stabilite. Tratamentul ar trebui să fie un stabilit în urma deciziilor luate în comun de către pacient și medic.

Așa cum a fost explicat anterior în cadrul acestui Ghid (*Secțiunea 3.2.3.1*), propunem o abordare etapizată a țintelor terapeutice, inclusiv pentru LDL-C (*Figurile 6-8*). Această abordare poate părea nouă, însă în realitate reflectă practica clinică, în care intensificarea tratamentului e luată în considerare în funcție de beneficiul anticipat, efectele adverse și-important- preferințele pacientului. Țintele finale ale nivelului seric al lipidelor sunt identice cu cele din Ghidul de Dislipidemie ESC/EAS din 2019[3]. Dovezile din studiile privind terapia hipoglicemiantă indică faptul că un tratament etapizat nu compromite atingerea obiectivelor și este asociat cu efecte adverse mai puține și o satisfacție mai mare a pacientului[66,67]. În unele cazuri (risc foarte înalt), medicul poate opta pentru trecerea directă la obiectivul unui LDL-C scăzut conform etapei 2. La persoanele aparent sănătoase, beneficiul pe termen lung al tratamentului de reducere al LDL-C poate juca un rol în procesul de luare a deciziilor în comun, împreună cu modificatorii riscului, comorbidități, preferințele pacientului și fragilitate. Figura 12 poate ajuta procesul decizional deoarece arată beneficiul estimat în ani fără BCV în funcție de profilul de risc CV total, calibrat pentru țările cu risc CV moderat-scăzut.

**Recomandări privind țintele LDL-C[a]**

| Recomandări | Clasă[b] | Nivel[c] |
|---|---|---|
| O abordare de intensificare treptată a tratamentului este recomandată pentru persoanele aparent sănătoase cu risc cardiovascular înalt sau foarte înalt, dar și pacienților cu BCV aterosclerotică și/sau DZ, luând în considerare riscul CV, beneficiile tratamentului, modificatorii riscului, comorbiditățile și preferințele pacientului. | I | A |

BCV = boală cardiovasculară, DZ = diabet zaharat.
[a]Recomandări din secțiunea 3.2;
[b]Clasă de recomandare;
[c]Nivel de evidență.

După etapa 1, intensificarea tratamentului în etapa 2 trebuie luată în considerare la toți pacienții. Având în vedere că mai scăzut e mai bine, încurajăm intensificarea liberă a tratamentului, mai ales dacă sunt utilizate doze submaximale de statine generice (cost redus), iar efectele secundare nu sunt evidente.

Ținta tratamentului LDL-C de <1,4 mmol/L (55 mg/dL) din etapa 2 la pacienți cu BCV aterosclerotică dignosticată sau fără BCV aterosclerotică dar cu risc foarte înalt este mai mică decât ținta anterioară de 1,8 mmol/L (70 mg/dl) din Ghidul de Prevenție din anul 2016[2]. Acest obiectiv mai redus a fost stabilit pe baza datele unor studii de randomizare Mendeliană recente 80, meta-analize ale Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration[21], trialuri clinice randomizate cum ar fi IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*)[515], și mai recent studiile privind rezultatele clinice ale inhibitorilor de proprotein convertaza subtilizin/kexin tip 9 (PCSK9)[516-518]. Clasa și nivelul de evidență ce susțin această țintă a LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) pentru pacienții cu BCV aterosclerotică sunt identice cu cele din Ghi-

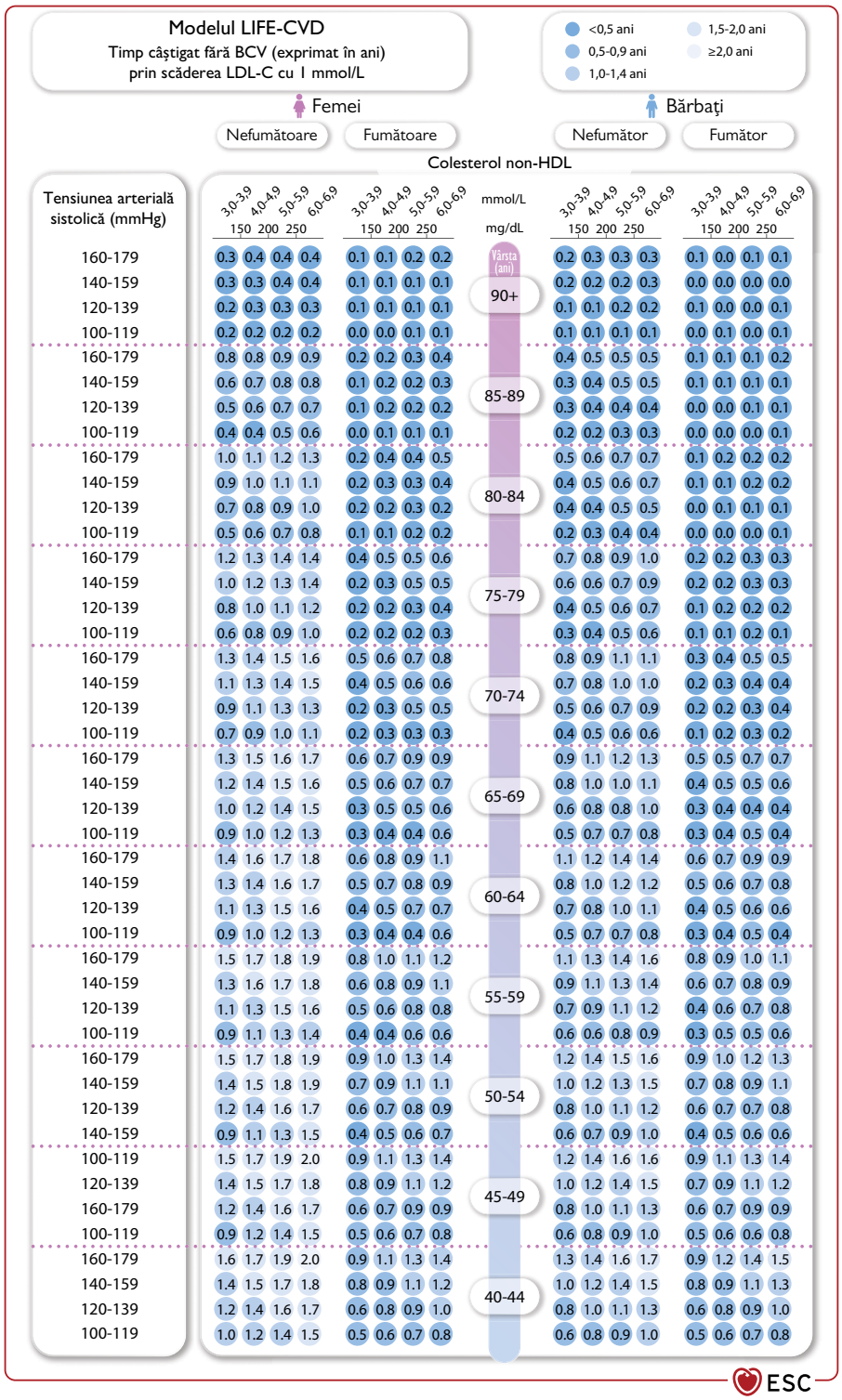


**Figura 12.** Medie a anilor fără boală cardiovasculară câștigați prin reducerea LDL-colesterolului cu 1 mmol/L (40 mg/dl) la persoane aparent sănătoase. Modelul este actual validat pentru țări cu risc scăzut și moderat. Beneficiul pe termen lung al reducerii LDL-C cu 1 mmol/L la persoane aparent sănătoase în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, status de fumător, TAS și non-HDL-C. Beneficiul pe termen lung este exprimat ca „ani de speranță medie de viață fără infarct miocardic sau AVC" câștigați prin reducerea LDL-C cu 1 mmol/L. Pentru reducerea LDL-C cu 2 mmol/L, efectul mediu este aproape de două ori mai mare, etc. Beneficiul pe termen lung este calculat prin estimarea riscului CV global folosind modelul LIFE-CVD[76] și multiplicat cu HR (0,78) derivat dintr-o meta-analiză privind efectul scăderii lipidelor[22]. Pentru estimări individualizate ale beneficiului pe termen lung poate fi utilizat acest tabel sau versiunea electronică a LIFE-CVD ce poate fi accesată în aplicația ESC CVD risk sau pe https://u-prevent.com/.
BCV = boală cardiovasculară; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; HDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare; HR = Hazard ratio; LDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; LIFE-CVD = LIFEtime-perspective CardioVascular Disease; TAS = tensiune arterială sistolică.

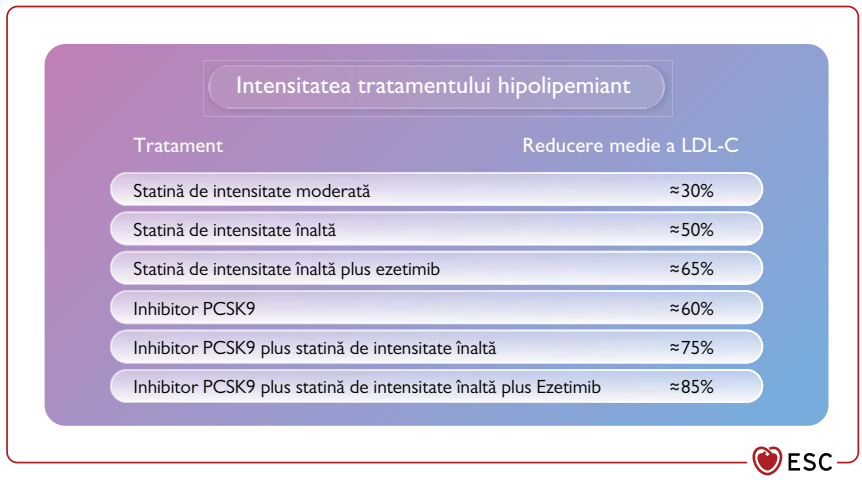


**Figura 13.** Reducerea estimată a LDL-C pentru terapii combinate.
LDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică, PCSK9 = proprotein convertaza subtilizin/kexin tip 9.
Adaptată din Mach et al.[3]

dul recent pentru dislipidemii ESC/EAS[3]. Totuși, clasa de recomandare pentru prevenția primară la pacienții cu risc foarte înalt este mai mică (Clasa I în Ghidul de dislipidemii, Clasa IIa în Ghidul curent), deoarece această țintă scăzută a LDL-C în context de prevenție primară nu a fost unanim acceptată în cadrul Grupului de Lucru.

Pentru pacienții cu BCV aterosclerotică ce prezintă un al doilea eveniment vascular în decurs de 2 ani (nu neapărat același tip ca primul) sub tratament maxim tolerat cu statină, poate fi luată în considerare o țintă chiar mai joasă a LDL-C de <1 mmol/L (<40 mg/dl). Este important de sublinitat faptul că nu există diferențe în reducerea RR între bărbați și femei și între pacienții tineri și cei vârsnici (cel puțin până la vârsta de 75 ani), respectiv între cei cu DZ sau fără[3].

*4.6.2.2 Lipoproteinele bogate în trigliceride*

Nu există ținte terapeutice pentru trigliceride, însă un nivel <1,7 mmol/L (<150 mg/dl) este considerat ca fiind un indicator de risc mai scăzut, în timp ce niveluri mai mari necesită identificarea altor factori de risc.

*4.6.2.3 Colesterolul de tip lipoproteine cu densitate mare*

Până în prezent nu au fost stabilite ținte specifice pentru nivelul HDL-C în trialurile clinice, deși niveluri scăzute ale HDL-C sunt asociate cu risc (rezidual) la pacienții cu BCV aterosclerotică. Activitatea fizică și stilul de viață, mai degrabă decât tratamentul medicamentos, rămân modalități importante de creștere a nivelului HDL-C.

### 4.6.3 Strategii de control a dislipidemiilor

Prezența dislipidemiei secundară altor afecțiuni trebuie exclusă înaintea începerii tratamentului, deoarece tratarea bolii subiacente poate îmbunătăți hiperlipidemia, fără necesitatea administrării medicației hipolipemiante. Acest aspect se aplică mai ales în cazul hipotiroidismului. Alte cauze de dislipidemie secundară sunt abuzul de alcool, DZ, sindromul Cushing, boli ale ficatului și rinichilor, anumite medicamente (ex. corticosteroizi). În plus, optimizarea stilului de viață este crucială pentru toți pacienții cu nivel seric al lipidelor mai mare decât cel optim.

*4.6.3.1 Strategii de control ale LDL-C*

4.6.3.1.1 Dietă și modificarea stilului de viață

Factori dietetici influențează dezvoltarea BCV aterosclerotice fie direct, fie prin acțiunea lor asupra unor factori de risc tradiționali cum ar fi lipidele plasmatice, TA sau valoarea glicemiei. Dovezi consistente din studii epidemiologice indică faptul că un consum mai mare de fructe, legume fără amidon, nuci, leguminoase, pește, uleiuri vegetale, iaurt și cereale integrale, însoțit de reducerea aportului de carne roșie și procesată, de alimente bogate în carbohidrați rafinați și de sare sunt asociate cu o incidență mai mică a evenimentelor CV[519]. Mai mult decât atât, înlocuirea grăsimilor animale, inclusiv a grăsimilor din lactate, cu surse vegetale de grăsimi și acizi grași polinesaturați poate scădea riscul de BCV aterosclerotică[407]. Mai multe detalii despre recomandările privind stilul de viață pot fi găsite în cadrul acestei secțiuni.

4.6.3.1.2 Medicamente pentru tratamentul dislipidemiilor

Medicamentele hipolipemiante disponibile actual includ inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductazei (statinele), fibrații, sechestranții acidului

**Recomandări privind reducerea farmacologică a LDL-C la persoanele <70 ani (pentru persoane ≥70 ani, vezi recomandările corespunzătoare)**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Se recomandă prescierea unei statine cu intensitate înaltă până la doza maxim tolerată pentru atingerea LDL-C țintă, conform grupului de risc specific[21,520,521] | I | A |
| O țintă finală a LDL-C c <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) și reducerea LDL-C cu ≥50% față de valoarea inițială ar trebui luate în considerare la persoanele aparent sănătoase <70 ani cu risc foarte înalt[21,22,522] | IIa | C |
| O țintă finală a LDL-C c <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) și reducerea LDL-C cu ≥50% față de valoarea inițială ar trebui luate în considerare la persoanele aparent sănătoase <70 ani cu risc înalt[21,22,522] | IIa | C |
| La pacienții cu BCV aterosclerotică documentată se recomandă tratament hipolipemiant cu țintă finală a LDL-C c <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) și reducerea LDL-C cu ≥50% față de valoarea inițială[21,508,515-517,522] | I | A |
| Dacă țintele nu sunt obținute cu doza maxim tolerată de statină, se recomandă adăugarea ezetimibului[515] | I | B |
| Pentru prevenție primară la pacienții cu risc foarte înalt dar fără HF, dacă LDL-C țintă nu este obținut cu doza maximă de statină tolerată și ezetimib, poate fi luată în considerare terapia combinată care să includă un inhibitor PCSK9 | IIb | C |
| Pentru prevenție secundară la pacienți ce nu ating țintele terapeutice cu doza maximă de statină tolerată și ezetimib, se recomandă terapia combinată care să includă un inhibitor PCSK9[516,517] | I | A |
| Pentru pacienții cu HF și risc foarte înalt (cum ar fi prezența BCV aterosclerotice sau a unui alt factor de risc major) ce nu ating țintele terapeutice cu doza maximă de statină tolerată și ezetimib, se recomandă terapia combinată care să includă un inhibitor PCSK9 | I | C |
| Dacă pacientul nu tolerează nicio doză de statină (chiar și după reîncercare), ar trebui luată în considerare administrarea de ezetimib[515,523-525] | IIa | B |
| Dacă pacientul nu tolerează nicio doză de statină (chiar și după reîncercare), poate fi luată în considerare adăugarea unui inhibitor PCSK9 la ezetimib[523,524,526] | IIb | C |
| Dacă țintele terapeutice nu sunt atinse, poate fi luată în considerare adăugarea la tratamentul cu statină a unui sechestrant de acizi biliari | IIb | C |
| Tratamentul cu statină nu este recomandat femeilor înainte de menopauză care iau în considerare o sarcină sau nu folosesc contracepție corespunzătoare | III | C |

BCV = boală cardiovasculară; HF = hipercolesterolemie familială; LDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; PCSK9 = proprotein convertaza subtilizin/kexin tip 9.
[a]Clasă de recomandare;
[b]Nivel de evidență;
[c]O abordare etapizată a țintelor LDL-C este recomandată, vezi secțiunea 3.2.3.1. și Figurile 6 și 7.
Adaptat după[3]

biliar, inhibitorii selectivi ai absorbției colesterolului (ex. ezetimib) și-mai recent- inhibitorii PCSK9. Acidul bempedoic, un inhibitor oral al sintezei colesterolului, a fost recent aprobat în mai multe țări. Utilizarea este destinată în principal în asociere cu ezetimib la pacienții cu intoleranță la statină. Rezultatele studiilor în BCV aterosclerotică nu sunt așteptate înaintea finalului lui 2022. În plus, Inclisiranul, un nou acid ribonucleic interferent mic, a arătat o reducere a LDL-C cu 50-55% când a fost administrat subcutanat de două ori pe an. Aceste rezultate au fost obținute în asociere cu o statină sau fără alte medicamente hipolipemiante, aproape fără efecte adverse. Inclisiran a fost aprobat în mai multe țări europene. Rezultatele studiului privind BCV aterosclerotice sunt așteptate în 2023. Reducerea estimată a LDL-C în diferite terapii este ilustrată în Figura 13 și poate prezenta variație individuală semnificativă. De aceea, se recomandă monitorizarea efectului asupra LDL-C seric prin repetarea LDL-C la 4-6 săptămâni după orice inițiere/modificare a schemei terapeutice.

4.6.3.1.3 Statinele

Statinele scad LDL-C, ducând astfel la reducerea morbidității și mortalității BCV aterosclerotice, dar și a necesarului de intervenții la nivelul arterelor coronare. Statinele scad de asemenea trigliceridele și pot reduce riscul de pancreatită. De aceea, sunt medicamentele de primă intenție la pacienți cu risc crescut de BCV aterosclerotică[3].

4.6.3.1.3.1. Efecte adverse, interacțiuni și aderența la tratamentul cu statine

Efectul advers cel mai frecvent întâlnit este miopatia, dar acesta apare rar. O meta-analiză a exclus orice contribuție la creșterea mortalității non-CV[522]. Creșterea glicemiei și a valorii HbA1c (risc crescut de DZ tip 2) pot apărea după inițierea tratamentului și sunt dependente de doză, parțial legate de ușoara creștere în greutate, dar beneficiile statinelor depășesc riscurile la majoritatea pacienților[527]. Aderența la modificările stilului de viață cât timp sunt administrate statine ar trebui să scadă riscul de DZ. În timpul tratamentului

cu statină pot apărea creșteri ale nivelului seric ale enzimelor hepatice și sunt de obicei reversibile. Nu se indică monitorizarea de rutină a enzimelor hepatice.

Deși 5-10% din pacienții ce urmează tratament cu statine acuză mialgii, în majoritatea cazurilor acestea nu sunt datorate statinelor[3]. Riscul de miopatie (simptome musculare severe) poate fi redus prin identificarea pacienților vulnerabili și/sau evitarea interacțiunilor statinelor cu anumite medicamente. Rabdomioliza este extrem de rară. Deoarece statinele sunt prescrise pe termen lung, posibilele interacțiuni cu alte medicamente necesită atenție specială și continuă, întrucât mulți pacienți vor primi tratamente farmacologice pentru afecțiuni concomitente. Practic, managementul unui pacient cu mialgie dar fără o creștere importantă a creatin kinazei este bazată pe încercări și greșeli și de obicei presupune administrarea unei alte statine sau a unei doze foarte mici mai multe zile pe săptămână, cu creșterea treptată a frecvenței și a dozelor. Un algoritm de management poate ajuta medicul în aceste situații[3].

4.6.3.1.4 Inhibitorii absorbției de colesterol (ezetimib)
Combinația de statină cu ezetimib aduce un beneficiu ce este în concordanță cu meta-analizele, care arată că reducerea LDL-C are beneficii independente de abordarea utilizată[3,21]. Efectul benefic al ezetimibului este susținut de asemenea de studii genetice[528]. Astfel, toate aceste date susțin faptul că ezetimibul ar trebui luat în considerare drept terapie de a doua linie, fie în asociere cu o statină atunci când țintele terapeutice nu sunt atinse, fie atunci când statinele nu pot fi prescrise.

4.6.3.1.5 Inhibitorii proprotein convertazei subtilizin/kexin tip 9
Inhibitorii PCSK9 (anticorpii monoclonali ai PCSK9) reduc LDL-C cu până la 60%, în monoterapie sau asociați statinei în doză maxim tolerată și/sau altor medicamente hipolipemiante, cum ar fi ezetimibul. Eficacitatea lor pare să fie în mare măsură independentă de tratamentul de fond. În combinație cu o statină de intensitate înaltă sau în doză maxim tolerată, alirocumab și evolocumab reduc LDL-C cu 46-73% mai mult decât placebo și cu 30% mai mult decât ezetimibul[516,517]. La pacienții ce nu pot primi statină, inhibarea PCSK9 a redus nivelul LDL-C în administrarea concomitentă cu ezetimib[529]. Atât alirocumab, cât și evolocumab scad eficient nivelul LDL-C la pacienți cu risc CV înalt sau foarte înalt, inclusiv cei cu DZ, reducând astfel evenimentele CV viitoare[516,517]. Inhibitorii PCSK9 reduc de asemenea trigliceridele, cresc HDL-C și apolipoproteina A-1 și scad lipoprotein(a), deși contribuția relativă în aceste modificări ale lipidelor rămâne necunoscută. Inhibitorii PCSK9 sunt costisitori, iar cost-eficiența, siguranța pe termen lung și efectul în prevenția primară nu sunt încă cunoscute. Recomandăm luarea în considerare a cost-eficienței în contextul loco-regional înaintea stabilirii unor recomandări ce presupun utilizarea lor. Recomandările utilizării inhibitorilor PCSK9 sunt descrise în tabelul recomandărilor privind reducerea farmacologică a LDL-C. Inclisiran este un inhibitor al sintezei hepatice a PCSK9 cu acțiune prelungită care scade considerabil nivelul LDL-C[530]. Efectul său asupra rezultatelor clinice urmează să fie stabilit.

*4.6.3.2 Strategii pentru controlul nivelului plasmatic al trigliceridelor*
Deși riscul CV este crescut la valori ale trigliceridelor a jeun >1,7 mmol/L (150 mg/dL)[531], utilizarea medicamentelor pentru a reduce nivelul trigliceridelor poate fi luată în considerare doar la pacienți cu risc înalt dacă trigliceridele sunt >2,3 mmol/L (200 mg/dL), iar optimizarea stilului de viață nu a fost eficientă. Măsurile farmacologice disponibile includ statinele, fibrații, inhibitorii PCSK9 și acizii grași polinesaturați n-3 (mai ales icosapent etil în doză de 2-4 g/zi; vezi *Secțiunea 4.3.2.4.4*).

Recomandările de tratament pentru hipertrigliceridemie sunt incluse în recomandările de mai jos.

4.6.3.2.1 Fibrații
Fibrații sunt utilizați în principal pentru scăderea trigliceridelor și, ocazional, pentru creșterea HDL-C. Dovezile ce susțin utilizarea acestor medicamente pentru reducerea evenimentelor CV sunt limitate; având în vedere evidențele solide ce favorizează statinele nu se recomandă utilizarea de rutină a acestor medicamente pentru prevenția BCV[3]. În ceea ce privește prevenția pancreatitei, când trigliceridele sunt >10 mmol/L (900 mg/dL), acestea trebuie reduse atât prin medicamente, cât și prin restricția consumului de alcool, tratamentul diabetului zaharat, oprirea tratamentului estrogenic, etc. Pacienții cu hipertrigliceridemie primară severă trebuie îndrumați către specialiști. O abordare bazată pe dovezi privind utilizare nutraceuticelor hipolipemiante ar putea îmbunătăți calitatea tratamentului, inclusiv aderența, dar și atingerea țintelor LDL-C în practica clinică. Totuși, trebuie subliniat clar că încă nu există studii care să demonstreze că nutraceuticele pot preveni morbiditatea sau mortalitatea CV[532].

**Recomandări privind tratamentul medicamentos al pacienților cu hipertrigliceridemie**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Tratamentul cu statine este recomandat ca medicație de primă intenție pentru reducerea riscului CV la persoane cu hipertrigliceridemie și risc înalt [trigliceride >2,3 mmol/L (200 mg/dL)][533] | I | A |
| În cazul pacienților în tratament cu statine ce au obținut LDL-C țintă dar au trigliceride >2,3 mmol/L (200 mg/dL) poate fi luată în considerare administrarea de fenofibrat sau bezafibrat[534-536] | IIb | B |
| La pacienții cu risc înalt (sau mai mare) cu trigliceride >1,5 mmol/L (135 mg/dL) în ciuda tratamentului cu statine și a modificării stilului de viață, administrarea de acizi grași polinesaturați n-3 (icosapent etil 2 x 2 g/zi) poate fi luată în considerare în combinație cu o statină[84] | IIb | B |

[a]Clasă de recomandare;
[b]Nivel de evidență.
Adaptat după[3].

## 4.6.4 Categorii importante

*4.6.4.1 Femeile*

Reducerea LDL-C în mmol/L proporțională cu reducerea ratei evenimentelor majore vasculare și coronariene, a revascularizărilor coronariene și a AVC este similară la femei și bărbați. În plus, efectele relative ale medicamentelor ce scad LDL-C ce nu sunt statine (ezetimib și inhibitorii PCSK9, adăugați terapiei cu statine de intensitate înaltă) sunt de asemenea similare la bărbați și femei.[3]

*4.6.4.2 Vârstnicii (≥70 ani)*

Spre deosebire de Ghidul pentru dislipidemii ESC/EAS din anul 2019[3], am stabilit un prag unic pentru identificarea „persoanelor în vârstă" și anume cel de ≥70 ani, spre deosebire de 75 ani, cu scopul de a oferi coerență cu alte părți ale Ghidului actual. În consecință, clasa și nivelul de evidență au fost modificate la unele grupe de vârstă, mai ales la categoria pacienților cu vârstă între 70 și 75 ani. Deși este utilizată o singură limită de vârstă, este important de subliniat faptul că toate aceste limite sunt relativ arbitrare, iar vârsta biologică influențează aceste praguri în practica clinică. Spre exemplu, o persoană în vârstă de 75 ani cu formă fizică foarte bună poate beneficia de tratament destinat în mod normal pentru cei <70 ani și, dimpotrivă, o persoană foarte tarată în vârstă de 65 ani poate fi uneori considerată mai în vârstă. Recomandările generale privind tratamentul hipolipemiant la persoane vârstnice sunt sumarizate mai jos.

Dovezi recente au întărit rolul LDL-C ca factor de risc pentru BCV aterosclerotică la persoanele vârstnice[537]. Dovezi din trialuri indică faptul că statinele și alte medicamente hipolipemiante sunt asociate cu reduceri semnificative ale evenimentelor vasculare majore indiferent de vârstă[538,539]. Totuși, există dovezi mai puțin directe ale beneficiului statinelor la persoane fără BCV aterosclerotică stabilită. Sub vârsta de 70 ani, statinele sunt recomandate pentru prevenție primară în funcție de nivelul de risc. După această vârstă, inițierea unui tratament cu statină pentru prevenție primară poate fi luată în considerare la risc (foarte) înalt, dar recomandăm luarea în considerare și a altor aspecte cum ar fi modificatorii riscului, fragilitatea, beneficiul estimat, comorbiditățile și preferințele pacientului (vezi *Secțiunea 3.2.3.3* și *Figura 12*). În caz de insuficiență renală sau risc de interacțiuni medicamentoase, doza de statină ar trebui crescută cu precauție. În cee ce privește țintele LDL-C, nu există suficiente dovezi care să susțină ținte pentru prevenția primară la vârstnici. Deși ținta obișnuită a LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dl) poate părea rezonabilă, trebuie așteptate rezultatele unui trial în desfășurare privind prevenția primară la persoane vârstnice [trialul STA-

**Recomandări privind tratamentul dislipidemiilor la vârstnici (≥70 ani)**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Tratamentul cu statine este recomandat pentru persoane vârstnice cu BCV aterosclerotică la fel ca la pacienții mai tineri[538,539] | I | A |
| Inițierea tratamentului cu statine pentru prevenție primară la persoane în vârstă ≥70 ani poate fi luată în considerare, dacă au risc înalt sau mai mare.[538,539] | IIb | B |
| Se recomandă ca tratamentul cu statină să fie început cu o doză mică dacă există insuficiență renală semnificativă și/sau risc de interacțiuni medicamentoase. | I | C |

BCV = boală cardiovasculară.
[a]Clasă de recomandare;
[b]Nivel de evidență.
Adaptat după [3].

**Recomandări privind tratamentul dislipidemiilor la pacienți cu diabet zaharat**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| La pacienții cu DZ tip 2 cu risc foarte înalt (BCV aterosclerotică stabilită și/sau AOT severă[c]) se recomandă tratament hipolipemiant intensiv, cu o țintă finală d de reducere a LDL-C ≥50% și nivel seric al LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL)[21,22,522,540,541] | I | A |
| La pacienții cu DZ tip 2 >40 ani cu risc înalt, se recomandă tratament hipolipemiant cu o țintă finală de reducere a LDL-C ≥50% și nivel seric al LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL)[540,541] | I | A |
| Tratamentul cu statină poate fi luat în considerare la persoane cu vârstă ≤40 ani cu DZ tip 1 sau 2 cu dovezi de AOT și/sau nivel seric al LDL-C >2,6 mmol/L (100 mg/dl), atâta timp cât nu este planificată o sarcină | IIb | C |
| Dacă ținta LDL-C nu este atinsă, ar trebui luată în considerare asocierea statinei cu ezetimib[515,542] | IIa | B |

AOT = afectare de organ țintă, BCV = boală cardiovasculară, DZ = diabet zaharat, LDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică.
[a]Clasă de recomandare;
[b]Nivel de evidență;
[c]AOT severă în acest context specific include eRFG < 45 ml/min/1.73 m2, eRFG < 46-79 ml/min/1.73 m2 plus microalbuminurie, proteinurie, prezența bolii microvasculare în cel puțin 3 teritorii diferite (albuminurie plus neuropatie plus retinopatie). Vezi Tabelul 4 pentru detalii;
[d]O abordare etapizată a țintelor LDL-C este recomandată. Vezi secțiunea 3.2.3.1 și Figura 8.
Adaptat după [3].

REE (*STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly*); clinicatrials. gov registration: NCT02099123]. Fragilitatea, polipragmazia și simptomele musculare rămân aspecte relevante ce trebuie luate în considerare la vârstnici.

*4.6.4.3. Diabetul zaharat*

Reducerea LDL-C la pacienți cu DZ este asociată în mod sistematic cu un risc CV mai redus. Similar prevenției la persoanele aparent sănătoase, propunem o abordare etapizată a controlului lipidelor în funcție de risc, beneficiul global estimat, comorbidități și preferințele pacientului (Figura 8). Inhibitorii PCSK9 pot de asemenea să fie utilizați la pacienții cu DZ ce nu ating valorile țintă ale LDL-C cu statine și/sau ezetimib.

*4.6.4.4. Boala cronică de rinichi*

Pacienții cu BCR au risc înalt sau foarte înalt de a dezvolta BCV aterosclerotică și prezintă un tip caracteristic de dislipidemie (valori crescute ale trigliceridelor, LDL-C normal și HDL-C scăzut). Tratamentul cu statine sau terapia combinată de statină cu ezetimib (ce permite reducerea mai mare a LDL-C fără creșterea dozei de statină) are un efect benefic asupra evoluției BCV aterosclerotice în BCR[543]. Pentru pacienții cu boală de rinichi în stadiu terminal, totuși, recomandăm ca tratamentul hipolipemiant să nu fie inițiat (vezi Recomandările de mai jos). În cazul pacienților cu BCR ce au deja tratament hipolipemiant și ajung în ultimul stadiu, acesta poate fi menținut.

*4.6.4.5 Hipercolesterolemie familială*

Pacienții ce ar putea avea dislipidemii genetice, cum ar fi hipercolesterolemia familială (HF) heterozigotă, pot fi identificați prin anomaliile extreme ale profilului lipidic și/sau istoricul familial (Tabel 11). O valoare a LDL-C >4,9 mmol/L (190 mg/dl) la pacienți fără tratament necesită evaluarea cu atenție a unei posibile HF. Totuși, în cazul apariției BCV ateroclerotice premature sau a istoricului familial sugestiv, posibilitatea unei HF ar trebui avută în vedere și la valori mai mici ale LDL-C. Alături de testarea genetică (nu întotdeauna accesibilă din punct de vedere financiar), utilizarea criteriilor Dutch Lipid Clinic Network (Tabelul 11) este recomandată pentru identificarea posibilelor HF. HF homozigotă este rară și ar trebui să fie tratată întotdeauna de experți în domeniu. Ghidurile de trata-

**Recomandările privind managementul dislipidemiilor la pacienți cu boală cronică de rinichi moderat-severă (stadiile 3-5 conform *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Utilizarea statinelor sau a combinației statină-ezetimib este recomandată pacienților cu BCR stadiile 3-5 ce nu sunt dependenți de dializă[525,544,545] | I | A |
| La pacienții aflați deja în tratament cu statină, ezetimib sau combinație a acestora în momentul inițierii dializei ar trebui să fie luată în considerare continuarea acestor medicamente, mai ales la pacienții cu BCV aterosclerotică | IIa | C |
| La pacienții cu BCR dependenți de dializă fără BCV ateroscleroică, inițierea tratamentului cu statină nu este recomandată.[546,547] | III | A |

BCVA = boală cardiovasculară; BCR = boală cronică de rinichi.
[a]Clasă de recomandare;
[b]Nivel de evidență.
Adaptat după [3].

**Tabelul 11. Criteriile de diagnostic Dutch Lipid Clinic Network pentru hipercolesterolemia familială**

| Criterii (alege doar un scor pentru fiecare grup, cel mai mare aplicabil; diagnosticul este bazat pe numărul total de puncte obținute) | Puncte |
|---|---|
| **1) Istoricul familial** | |
| Rudă de gradul întâi cu boală coronariană sau vasculară prematură (bărbați <55 ani, femei <60 ani) sau rudă de gradul întâi cu LDL-C peste percentila 95 | 1 |
| Rudă de gradul întâi cu xantoame tendinoase și/sau arc cornean, sau copii <18 ani cu LDL-C peste percentila 95 | 2 |
| **2) Antecedente personale** | |
| Pacient cu boală coronariană prematură (bărbați <55 ani, femei <60 ani) | 2 |
| Pacient cu boală vasculară cerebrală sau periferică prematură (bărbați <55 ani, femei <60 ani) | 1 |
| **3) Examen fizic** | |
| Xantoame tendinoase | 6 |
| Arc cornean sub vârsta de 45 de ani | 4 |
| **4) LDL-C (fără tratament)** | |
| 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 |
| **5) Analiza ADN** | |
| Mutații funcționale la nivelul genelor *LDLR, apolipoproteinaB* sau *PCSK9* | 8 |
| FH „certă" necesită >8 puncte | |
| FH „probabilă" necesită 6-8 puncte | |
| FH „posibilă" necesită 3-5 puncte | |

ADN = acid deoxiribonucleic; HF = hipercolesterolemie familială; LDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; LDLR = receptorul lipoproteinelor cu densitate mică, PCSK9 = proprotein convertaza subtilizin/kexin tip 9.

ment pentru persoanele cu HF pot fi găsite în Ghidul pentru dislipidemii ESC/EAS din 2019[3].

## 4.7 Tensiunea arterială

Hipertensiunea arterială este una dintre cele mai prevenibile cauze de morbiditate și mortalitate prematură. Afectează mai mult de 150 milioane de persoane în Europa, peste 1 miliard la nivel global, cu o prevalență de ~30-45% în populația adultă, ce crește odată cu vârsta la peste 60% la persoanele >60 ani și fiind responsabilă de ~10 milioane de decese anual la nivel global.[577] În ciuda dovezilor extensive privind eficiența tratamentelor de scădere a TA în reducerea riscului și deceselor prin BCV, diagnosticul, tratamentul și controlul TA în Europa și în toată lumea rămân suboptimale[578].

Această secțiune cuprinde recomandările privind diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale aplicabile în îngrjirea primară și secundară de rutină. Mai multe detalii și indicații pentru cazurile complexe/îngrijirea terțiară sunt disponibile în Ghidul ESC/ESH pentru managementul hipertensiunii arteriale din anul 2018[4].

### 4.7.1 Definiția și clasificarea hipertensiunii arteriale

TA este clasificată conform valorilor TA măsurate în repaus în cabinetul medical (Tabelul 12), cu valorile medii aproximative corespunzătoare ale MATA și MDTA ilustrate în Tabelul 13.

### 4.7.2 Măsurarea tensiunii arteriale

*4.7.2.1 Măsurarea tensiunii arteriale în cabinetul medical*

Măsurarea TA în cabinet ar trebui să fie efectuată în condiții standardizate folosind dispozitive validate, auscultatorii sau (semi)automate, conform descrierii din Tabelul 14.

*4.7.2.2 Măsurarea automată nesupravegheată a tensiunii arteriale în cabinetul medical*

Măsurări repetate automate ale TA în cabinetul medical pot îmbunătăți reproductibilitatea măsurării TA. Dacă pacientul stă singur și neobservat, măsurarea automată nesupravegheată a TA în cabinetul medical poate reduce sau elimina efectul de "halat alb", iar valorile măsurătorilor nesupravegheate ale TA sunt de obicei mai mici decât cele convenționale din cabinetul

**Rezumatul recomandărilor pentru managementul clinic al hipertensiunii arteriale**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| **Clasificarea TA** | | |
| Este recomandată clasificarea TA în optimă, normală, normal înaltă, sau hipertensiune grad 1-3, în funcție de valorile TA din cabinet | I | C |
| **Diagnosticul hipertensiunii arteriale** | | |
| Este recomandat ca diagnosticul de hipertensiune arterială să se bazeze pe:<br>• Determinări repetate ale TA în cabinetul medical, cu ocazia unor vizite diferite, exceptând situația în care HTA este severă (ex. grad 3 și în special la pacienții cu risc înalt) | I | C |
| sau<br>• Determinarea TA în afara cabinetului folosind MATA și/sau MDTA când este fezabil | I | C |
| **Evaluarea AOTMH** | | |
| Pentru evalurea AOTMH se recomandă măsurarea creatininei serice, eRFG, electroliților și RAC la toți pacienții. Se recomandă efectuarea unei ECG la toți pacienții, iar ecocardiografia este recomandată celor cu anomalii ECG sau semne/simptome de disfuncție de VS. Fundoscopia sau imagistica retinei sunt recomandate pacienților cu hipertensiune arterială grad 2 sau 3 și tututor pacienților hipertensivi cu DZ[548-551] | I | B |
| **Praguri pentru inițierea tratamentului medicamentos al hipertensiunii arteriale** | | |
| Se recomandă inițierea tratamentului la pacienții cu hipertensiune arterială grad 1 în funcție de riscul CV absolut, beneficiul global estimat și prezența AOTMH[552,553] | I | C |
| Se recomandă inițierea tratamentului pentru hipertensiunea arterială grad 2 sau 3[4,552] | I | A |
| **Valori țintă ale TA măsurată în cabinet la pacienții hipertensivi** | | |
| Se recomandă ca primul obiectiv al tratamentului să fie scăderea TA <140/90 mmHg la toți pacienții, iar obiectivele ulterioare să fie adaptate vârstei și comorbidităților specifice[552,554] | I | A |
| La pacienții cu vârste între 18-69 ani aflați în tratament, se recomandă ca TAS să fie într-un final redusă la un interval țintă între 120-130 mmHg la majoritatea pacienților.[552,554-556] | I | A |
| La pacienții cu vârstă ≥70 ani aflați în tratament, se recomandă ca TAS să fie în general scăzută <140 mmHg până la 130 mmHg, în funcție de toleranță[552,554,557] | I | A |
| La toți pacienții aflați în tratament, se recomandă scăderea TAD <80 mmHg[555,558,559] | I | A |
| **Tratamentul hipertensiunii arteriale: modificări ale stilului de viață** | | |
| Modificări ale stilului de viață sunt recomandate persoanelor cu tensiune arterială normal înaltă sau mai mare[c] | I | A |
| **Tratamentul hipertensiunii arteriale: tratamentul farmacologic** | | |
| Se recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv cu o combinație de două medicamente la majoritatea pacienților, preferabil într-o singură pastilă. Excepție fac pacienții vârstnici fragili și cei cu hipertensiune arterială grad 1 și risc scăzut (mai ales dacă TAS <150 mmHg)[560-565] | I | B |
| Se recomandă utilizarea preferențială a unei combinații dintre un blocant al SRA (inhibitor al ECA sau sartan) cu un BCC sau diuretic, dar orice altă combinație a celor 5 clase mari poate fi utilizată (inhibitor al ECA, sartan, beta-blocant, BCC, diuretic tiazidic/tiazidic-like)[566-569] | I | A |
| Este recomandat ca, dacă TA nu este controlată cu combinația dublă, tratamentul să fie intensificat la triplă combinație, de obicei un blocant SRA împreună cu un BCC și un diuretic, preferabil într-o singură pastilă[563,570,571] | I | A |
| Este recomandat ca, dacă TA nu este controlată cu tripla combinație, tratamentul să fie intensificat prin adăugarea spironolactonei sau, dacă nu este tolerată, cu alt diuretic cum ar fi amiloridul sau doze crescute de alt diuretic, un beta-blocant sau alfa- blocant sau clonidină.[555,572-574] | I | B |
| Nu este recomandată combinația dintre doi blocanți ai SRA[375,376] | III | A |
| **Managementul riscului CV la pacienții hipertensivi** | | |
| Tratamentul cu statine este recomandat multor pacienți cu hipertensiune arterială[d] | *Secțiunea 4.6* | |
| Tratamentul antiplachetar este indicat pentru prevenție secundară la pacienți cu hipertensiune arterială[e] | *Secțiunea 4.9* | |

AOTMH = afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune; BCC = blocant al cananelor de calciu; CV = cardiovascular; ECA = Enzima de conversie a angiotensinei; ECG= Electrocardiogramă; DZ = diabet zaharat; HTA = hipertensiune arterială; MATA= Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; MDTA = monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale; RAC = raport albumină/creatinină; eRFG = rata estimată a filtrării glomerulare; SRA= sistemul renina-angiotensină; TA = tensiune arterială; TAD = tensiunea arterială diastolică; TAS = tensiunea arterială sistolică; VS = ventricul stâng.
[a]Clasă de recomandare;
[b]Nivel de evidență;
[c]Vezi *Secțiunea 4.3* pentru detalii;
[d]Vezi *Secțiunea 4.6* pentru detalii;
[e]Vezi *Secțiunea 4.9* pentru detalii.

medical și mai apropiate de valorile diurne ale TA în ambulator sau de cele înregistrate la domiciliu. Există informații limitate privind valoarea prognostică a măsurării automate nesupravegheate a TA în cabinetul medical.[4]

*4.7.2.3 Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale*

MATA reprezintă media măsurătorilor automate repetate ale TA diurn și nocturn, pe parcursul a 24 ore. MATA este un predictor mai bun al afectării de organ țintă mediată de hipertensiune (AOTMH) și a evoluției clinice decât TA măsurată în cabinetul medical, și identifică hipertensiunea de „halat alb" și hipertensiunea mascată (vezi *în continuare*). Pragurile de diagnostic ale hipertensiunii arteriale sunt mai mici pentru MATA față de TA măsurată în cabinetul medical (vezi *Tabelul 12*)[4].

*4.7.2.4 Măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu*

Tensiunea arterială de la domiciliu reprezintă media tuturor măsurătorilor TA folosind un dispozitiv validat semiautomat pentru cel puțin 3 zile consecutive (ideal 6-7 zile), cu măsurători efectuate dimineața și seara în poziție așezată într-o cameră liniștită, după 5 minute de repaus. Pragurile de diagnostic ale hipertensiunii arteriale prin măsurarea la domiciliu a tensiunii arteriale (MDTA) sunt mai mici decât cele pentru TA măsurată în cabinetul medical (vezi *Tabelul 12*). Monitorizarea propriei tensiuni arteriale poate avea un efect benefic asupra aderenței la tratament și controlului TA4.

Indicațiile clinice ale monitorizării ambulatorii sau la domiciliu sunt ilustrate în Tabelul 15.

### 4.7.3 Screeningul și diagnosticul hipertensiunii arteriale

Ideal, ar trebui efectuat screeningul hipertensiunii arteriale în toată populația adultă[578,579], dar majoritatea țărilor nu dețin resursele și infrastructura necesare. În mod formal, acest Ghid recomandă screeningul

**Tabelul 12. Clasificarea tensiunii arteriale măsurate convențional în cabinet[a]**

| Categorie | TAS (mmHg) | | TAD (mmHg) |
|---|---|---|---|
| Optimă | <120 | și | <80 |
| Normală | 120-129 | și/sau | 80-84 |
| Normal-înaltă | 130-139 | și/sau | 85-89 |
| Hipertensiune grad 1 | 140-159 | și/sau | 90-99 |
| Hipertensiune grad 2 | 160-179 | și/sau | 100-109 |
| Hipertensiune grad 3 | ≥180 | și/sau | ≥110 |
| Hipertensiune sistolică izolată[b] | ≥140 | și | <90 |

TA = tensiune arterială; TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică.
[a]Categoria TA este definită conform TA în clinică, măsurată cu pacientul așezat și cu valorile cele mai crescute ale TA, fie sistolică, fie diastolică.
[b]Hipertensiunea sistolică izolată este gradată 1, 2 sau 3 conform valorilor TAS din intervalele indicate.

**Tabelul 13. Definiții ale HTA conform valorilor din cabinet, ambulator și de la domiciliu**

| Categorie | TAS (mmHg) | | TAD (mmHg) |
|---|---|---|---|
| TA în cabinet[a] | ≥140 | și/sau | ≥90 |
| TA în ambulator | | | |
| Media diurnă | ≥135 | și/sau | ≥85 |
| Media nocturnă | ≥120 | și/sau | ≥70 |
| Media pe 24 ore | ≥130 | și/sau | ≥80 |
| Media TA la domiciliu | ≥135 | și/sau | ≥85 |

TA = tensiune arterială; TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică.
[a]Se referă mai degrabă la măsurarea convențională a TA în cabinet decât măsurarea nesupravegheată.

**Tabelul 14. Aspecte privind măsurarea tensiunii arteriale**

| |
|---|
| Pacienții ar trebui să stea comfortabil într-un mediu liniștit pentru 5 minute înainte de a începe măsurătorile TA |
| Trei măsurători ale TA ar trebui înregistrate la 1-2 min distanță și măsurători adiționale efectuate doar dacă primele două citiri diferă cu >10 mmHg. TA se înregistrează ca media ultimelor două citiri ale TA. |
| Măsurători adiționale trebuie înregistrate la pacienții cu valori TA instabile datorate aritmiilor, precum pacienții cu FA, la care metodele auscultatorii manuale ar trebui utilizate, deoarece cele mai multe aparate automate nu au fost validate pentru măsurarea TA la pacienții cu FA |
| Utilizați o manșetă standard (12-13 cm lățime și 35 cm lungime) pentru majoritatea pacienților; sunt necesare și manșete mai mari sau mai mici pentru brațe mai groase (circumferință braț >32 cm) și respectiv mai subțiri (circumferință braț <26 cm) |
| Manșeta ar trebui poziționată la nivelul inimii, spatele și brațul trebuie susținute pentru a evita creșterile TA dependente de contractura musculară sau exercițiul izometric |
| Atunci când se folosește metoda auscultatorie, utilizați fazele I și V (reducerea/ dispariția bruscă) a zgomotelor Korotkoff pentru a identifi ca TAS și respectiv, TAD |
| Măsurați TA la ambele brațe la prima vizită pentru a detecta posibile diferențe între brațe. Utilizați brațul cu valoarea mai mare ca referință. |
| Măsurați TA la 1 minut și 3 minute după ridicarea în picioare la toți pacienții la prima măsurătoare pentru a exclude hipotensiunea ortostatică. Măsurarea TA șezând și în picioare ar trebui efectuată la vizite ulterioare la persoanele vârstnice, cu diabet zaharat și la persoanele cu alte afecțiuni în care hipotensiunea ortostatică ar putea apărea frecvent. Hipotensiunea ortostatică inițială poate apărea la <1 minut după ridicarea în ortostatism și poate fi dificil de detectat prin tehnici de măsurare convenționale |
| Înregistrați frecvența cardiacă și utilizați palparea pulsului pentru a exclude aritmiile. |

FA = fibrilație atrială, TA = tensiune arterială; TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică.

**Tabelul 15. Indicații clinice pentru monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu sau în ambulator**

| |
|---|
| Situații în care hipertensiunea de halat alb este mai frecventă, de exemplu:<br>• Hipertensiune arterială grad 1 la măsurarea TA în cabinetul medical<br>• Creșterea importantă a TA în cabinetul medical fără AOTMH |
| Situații în care hipertensiunea mascată este mai frecventă, de exemplu<br>• TA normală-înaltă măsurată în cabinetul medical<br>• TA normală în cabinet la indivizi cu AOTMH sau cu risc CV total înalt |
| Hipotensiune posturală și post-prandială la pacienții netratați și tratați |
| Evaluarea hipertensiunii rezistente |
| Evaluarea controlului TA, în special la pacienții tratați cu risc crescut |
| Răspuns tensional exagerat la efort |
| În cazurile în care există o variabilitate semnificativă la determinarea TA în cabinetul medical |
| Evaluarea simptomelor concordante cu hipotensiunea în timpul tratamentului |
| Indicații specifice mai degrabă pentru MATA decât pentru MDTA:<br>• Evaluarea valorilor TA nocturne și a status-ului dipping (exp. suspiciune de HTA nocturnă, cum ar fi în sindromul de apnee în somn, BCR, diabetul zaharat, HTA de cauză endocrină sau disfuncția autonomă) |

MATA = monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; TA = tensiune arterială; BCR = boală cronică de rinichi; CV = cardiovascular; MDTA = monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale; AOTMH = afectare de organ mediată de hipertensiune.

oportunist cel puțin al indivizilor susceptibili, cum ar fi cei supraponderali sau cu istoric familial de hipertensiune arterială (vezi *Secțiunea 3.1*).

Diagnosticul de hipertensiune arterială ar trebui confirmat dacă este suspectat, fie prin măsurători repetate ale TA în cabinetul medical în mai multe consultații, fie prin MATA 24 ore sau MDTA (Figura 14).

#### *4.7.3.1 Hipertensiunea de halat alb și hipertensiunea mascată*

Hipertensiunea de halat alb se referă la creșterea TA în cabinetul medical, în condițiile unei TA normale măsurate prin MATA sau MDTA. Apare la 30-40% din pacienți. Riscul asociat hipertensiunii de halat alb este mai redus decât cel al hipertensiunii susținute, dar este mai mare decât riscul pacienților normotensivi. Persoanele cu hipertensiune de halat alb ar trebui să primească recomandări privind stilul de viață cu scopul de a reduce riscul CV și să efectueze măsurători ale TA prin MATA sau MDTA cel puțin o dată la 2 ani din cauza ratei mare de dezoltare a hipertensiunii susținute. Tratamentul medicamentos de rutină pentru hipertensiunea de halat alb nu este indicat.

Hipertensiunea mascată se referă la pacienții cu valori normale ale TA în cabinetul medical dar cu va-

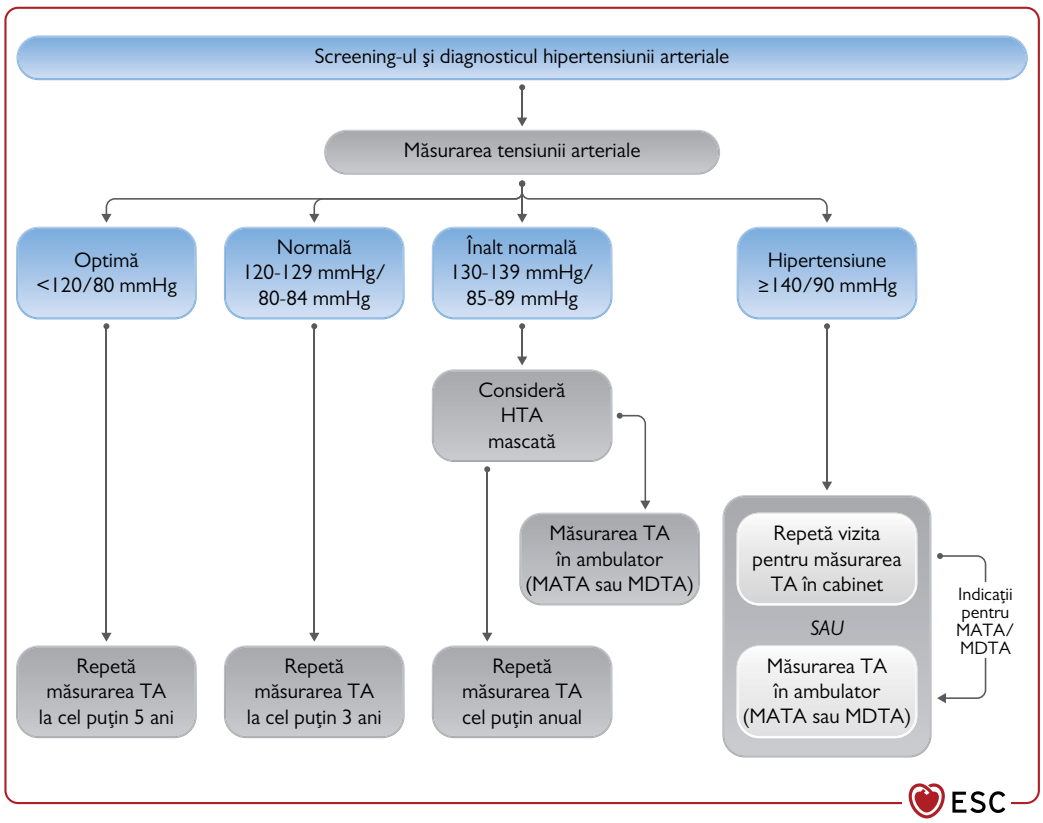


**Figura 14.** Screening-ul și diagnosticul hipertensiunii arteriale.
MATA = monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; TA = tensiune arterială; MDTA = monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale.

lori mari la MATA sau MDTA. Acești pacienți prezintă frecvent AOTMH și au risc CV cel puțin similar cu hipertensiunea susținută. Este mai frecvent întâlnită la persoane tinere și la cei cu TA normal înaltă în cabinetul medical. În cazul hipertensiunii mascate se recomandă modificarea stilului de viață, iar tratamentul medicamentos ar trebui luat în considerare pentru a controla TA, cu monitorizare periodică mai ales prin MDTA.

### 4.7.4 Evaluarea clinică și stratificarea riscului la pacienții hipertensivi

Explorările de rutină ale pacienților hipertensivi sunt ilustrate în Tabelul 16. Alături de examinarea clinică, acestea au scopul de a:

- Evalua factorii de risc pentru BCV aterosclerotică (vezi *Secțiunea 3.2*) sau prezența bolii cardiace, vasculare sau renale
- Identifica dovezi ale AOTMH cum ar fi hipertrofia VS, boala renală sau retinopatia
- Lua în considerare potențiale cauze secundare ale hipertensiunii, cum ar fi boala renovasculară, hiperaldosteronismul sau feocromocitomul (vezi *Tabelul 17*). De asemenea, evaluarea cu atenție a consumului de substanțe interzise (ex. cocaina), medicamente care cresc TA (ex. Ciclosporina, simpatomimeticele), liquorice, etc. Mai multe detalii privind investigațiile cauzelor de hipertensiune secundară sunt descrise în altă parte 4.

Ecocardiografia se recomandă pacienților cu anomalii ECG și ar trebui luată în considerare atunci când rezultatul influențează deciziile clinice. Fundoscopia este recomandată pacienților cu hipertensiune arterială grad 2 și 3 și tuturor pacienților diabetici. Nu este recomandată măsurarea altor biomarkeri sau folosirea tehnicilor de imagistică vasculară de rutină.[548-551]

**Tabelul 16. Investigații de rutină pentru evaluarea pacienților hipertensivi**

| Teste de laborator de rutină |
|---|
| Hemoglobină și/sau hematocrit |
| Glicemie a jeun și/sau HBA1c |
| Lipide serice: colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride |
| Sodiul și potasiul seric |
| Acid uric seric |
| Creatinina serică și eRFG |
| Teste sangvine pentru funcția hepatică |
| Analize de urină: examinare microscopică; proteine urinare prin testare de tip dip-stick sau, ideal, raportul albumină-creatinină urinară |
| ECG cu 12 derivații |

eRFG = rata de fi ltrare glomerulară estimată; ECG = electrocardiogramă; HbA1c = hemoglobina glicozilată.

**Tabelul 17. Caracteristici ale pacienților care ar trebui sa ridice suspiciunea de hipertensiune arterială secundară**

| Caracteristici |
|---|
| Pacienți tineri (<40 ani) cu hipertensiune grad 2 sau debut în copilărie al hipertensiunii de orice grad |
| Agravare acută a hipertensiunii la pacienți cu normotensiune stabilă cronică documentată în antecedente |
| Hipertensiune rezistentă (TA necontrolată în ciuda tratamentului optim sau cu doze maxim tolerate a trei sau mai multe medicamente inclusiv un diuretic, confirmată prin MATA sau MDTA) |
| Hipertensiune severă (grad 3) sau o urgență hipertensivă |
| Prezența de AOTMH extensivă |
| Elemente clinice sau biochimice sugestive pentru o cauză endocrină a hipertensiunii sau BCR |
| Elemente clinice sugestive pentru apnee obstructivă în somn |
| Simptome sugestive de feocromocitom sau istoric familial de feocromocitom. |

BCR = Boală cronică de rinichi; AOTMH = Leziuni de organ țintă mediate de hipertensiune.

### 4.7.5 Tratamentul hipertensiunii

Tratamentul hipertensiunii include modificări ale stilului de viață pentru toți pacienții și tratament medicamentos pentru majoritatea.

*4.7.5.1 Modificări ale stilului de viață pentru a reduce tensiunea arterială și/sau riscul cardiovascular*

Modificările stilului de viață sunt indicate pentru toți pacienții cu TA normal-înaltă sau hipertensiune deoarece pot întârzia nevoia de medicație sau pot spori efectul hipotensor al medicamentelor. Mai mult decât atât, majoritatea modificărilor stilului de viață au beneficii asupra stării de sănătate mai presus de efectul asupra TA. Stilul de viață este discutat pe larg în *Secțiunea 4.3*.

*4.7.5.2 Inițierea tratamentului medicamentos*

Deciziile privind tratamentul medicamentos în prevenția BCV sunt în principal bazate pe riscul absolut de BCV, modificatorii riscului, comorbidități, beneficiul estimat al tratamentului, fragilitate și preferințele pacientului. Acest lucru se aplică și în cazul hipertensiunii. Tratamentul medicamentos al hipertensiunii grad 1 (TAS 140-159 mmHg) are un nivel A de evidență pentru reducerea riscului CV. La pacienții mai tineri, totuși, riscul absolut de BCV la 10 ani este cel mai adesea scăzut, iar beneficiul tratamentului pe termen

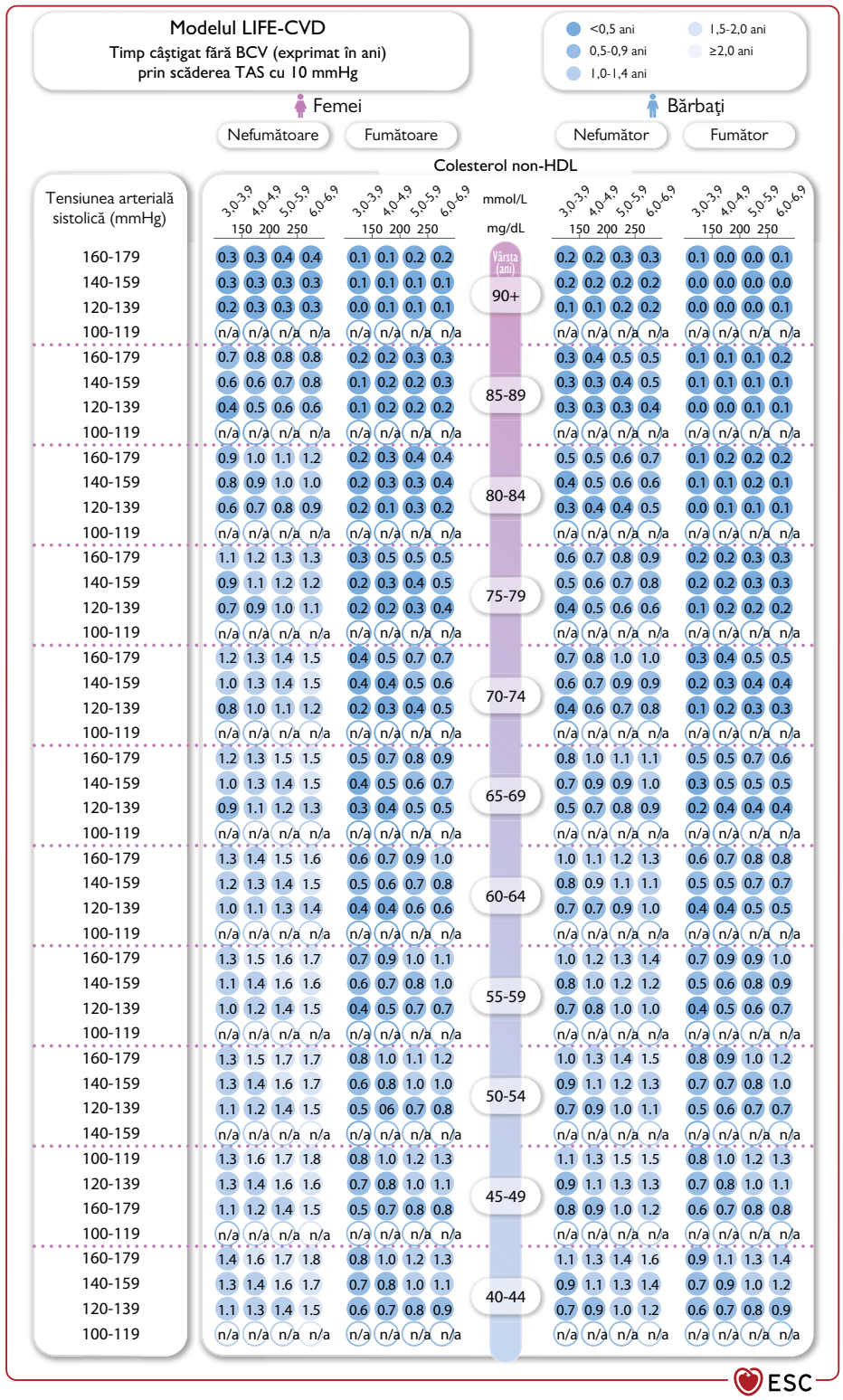


**Figura 15.** Beneficiul pe termen lung al scăderii tensiunii arteriale sistolice cu 10 mmHg la persoane aparent sănătoase, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, status de fumător, TAS și non-HDL-C. Acest model este actual validat pentru țările cu risc scăzut și moderat. Beneficiul pe termen lung este exprimat ca „ani de speranță de viață medie fără infarct miocardic sau AVC" obținuți prin scăderea TAS cu 10 mmHg. Beneficiul pe termen lung este calculat prin estimarea riscului CV global folosind modelul LIFE-CVD multiplicat cu HR (0,80) derivat dintr-o meta-analiză privind efectul scăderii tensiunii arteriale. Pentru scăderea TAS cu 20 mmHg, efectul mediu este aproape de două ori mai mare, etc. Pentru estimări individualizate ale beneficiului pe termen lung poate fi utilizat acest tabel sau versiunea electronică a LIFE-CVD ce poate fi accesată în aplicația ESC CVD risk sau pe https://u-prevent.com/.
BCV = boală cardiovasculară; ESC = Societatea Europeană de Cardiologie; HDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare; HR = Hazard ratio; LIFE-CVD = LIFEtime-perspective CardioVascular Disease; TAS = tensiune arterială sistolică.

**Tabelul 18. Recomandări privind valorile țintă ale tensiunii arteriale sistolice măsurate în cabinet. Prima etapă la toate categoriile de pacienți este reducerea tensiunii arteriale sistolice <140 mmHg. Țintele ulterioare sunt enunțate mai sus.**

| Grupă de vârstă | Valorile țintă ale tensiunii arteriale sistolice măsurate în cabinet | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Hipertensiune arterială | + DZ | + BCR | +Boală coronariană | +AVC/AIT |
| 18-69 ani | 120-130 | 120-130 | <140-130 | 120-130 | 120-130 |
| | *Valori mai scăzute ale TAS sunt acceptate în funcție de toleranță* | | | | |
| ≥70 ani | <140 mmHg, până la 130 mmHg dacă tolerat<br>*Valori mai scăzute ale TAS sunt acceptate în funcție de toleranță* | | | | |
| Țintele TAD (mmHg) | <80 pentru toți pacienții tratați | | | | |

AIT = accident ischemic tranzitor, AVC = accident vascular cerebral, BCR = boală cronică de rinichi, DZ = diabet zaharat, TAD = tensiune arterială diastolică, TAS = tensiune arterială sistolică.

lung ar trebui luat în considerare și comunicat înaintea inițierii tratamentului (*Figura 6* și *Secțiunea 3.2.3.6*). În multe din aceste cazuri, beneficiul absolut pe termen lung al scăderii TAS cu 10 mmHg este cel puțin moderat spre înalt [Figura 15 (beneficiul pe termen lung calibrat pentru țările cu risc CV moderat-scăzut)]. De asemenea, prezența AOTMH impune tratarea hipertensiunii grad 1. Pentru hipertensiune grad 2 sau mai mult (TAS >160 mmHg) se recomandă tratament, întrucât nu numai beneficiul pe termen lung al reducerii TA este aproape întotdeauna mare la acești pacienți, dar este de asemenea importantă reducerea riscului de AOTMH ce generează alte afecțiuni cum ar fi boala renală, boala cerebrovasculară hemoragică și IC.

*4.7.5.3 Țintele tratamentului*

Când este utilizat tratamentul medicamentos, scopul este de a obține controlul TA în decurs de 3 luni. Dovezi actuale sugerează că țintele TA din ghidurile anterioare[2] erau prea conservatoare, mai ales în cazul vârstnicilor. În acord cu abordarea etapizată (*Secțiunea 3.2.3.1*), acum se recomandă în prima etapă ca toți pacienții tratați să obțină TAS <140 mmHg și TAD <80 mmHg[552,554]. Intervalul țintă final recomandat al tratamentului TAS pentru pacienții mai tineri (18-69 ani) este între 120-130 mmHg, deși unii pacienți pot ajunge la valori mai mici ale TAS în siguranță și, dacă sunt bine tolerate, nu este necesară reducerea tratamentului.[552,554-556] Ținta finală a TAS la pacienții ≥70 ani este <140 mmHg și până la 130 mmHg dacă este tolerat[552,554,557,580]. Această schimbare a intervalului țintă a TA pentru persoane în vârstă comparativ cu Ghidul ESC de prevenție din 2016[2] este susținută de dovezi conform cărora aceste ținte terapeutice sunt atinse în condiții de siguranță de mulți pacienți vârstnici și sunt asociate cu o reducere semnificativă a riscului de AVC major, IC și moarte CV[557,580]. Se ia de asemenea în considerare faptul că TAS chiar mai mică din grupul tratat intensiv în trialul SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) (TAS medie de 124 mmHg) probabil reflectă un interval de 130-139 mmHg măsurat convențional în cabinetul medical[555]. Este recunoscut, totuși, faptul că dovezile ce susțin țintele mai stricte sunt mai puțin puternice pentru persoane vârstnice (>80 ani) și pentru cele tarate. De asemenea, la aceste persoane vârstnice și mai ales fragile poate fi dificilă atingerea țintelor TA recomandate din cauza toleranței scăzute sau a efectelor adverse, iar monitorizarea cu atenție a toleranței și efectelor adverse este importantă mai ales în aceste grupuri de pacienți[580].

În comparație cu Ghidul anterior ESC/ESH pentru managementul hipertensiunii arteriale[4], a fost schimbată limita de vârstă ce definește vârstnicii de la 65 la 70 ani pentru a fi în concordanță cu alte părți ale Ghidului actual. Deși este prezentată o singură limită de vârstă, este important de subliniat faptul că vârsta biologică influențează acest prag în practica clinică. Spre exemplu, o persoană în vârstă de 75 ani în formă fizică foarte bună poate beneficia de tratament destinat în mod normal pentru cei <70 ani și, dimpotrivă, o persoană foarte tarată în vârstă de 65 ani poate fi uneori considerată mai în vârstă.

Țintele TA pentru grupe de pacienți cu diferite comorbidități sunt ilustrate în Tabelul 18.

4.7.5.3.1 Țintele tensiunii arteriale conform MATA și MDTA

Nu există studii bazate pe rezultate care să fi utilizat MATA și MDTA în conducerea tratamentului. De aceea, țintele TA ale MATA și MDTA sunt extrapolate din date observaționale. O TAS sub tratament măsurată la cabinet de 130 mmHg cel mai probabil corespunde unei TAS pe 24 ore de 125 mmHg și unei TAS la domiciliu <130 mmHg.[4]

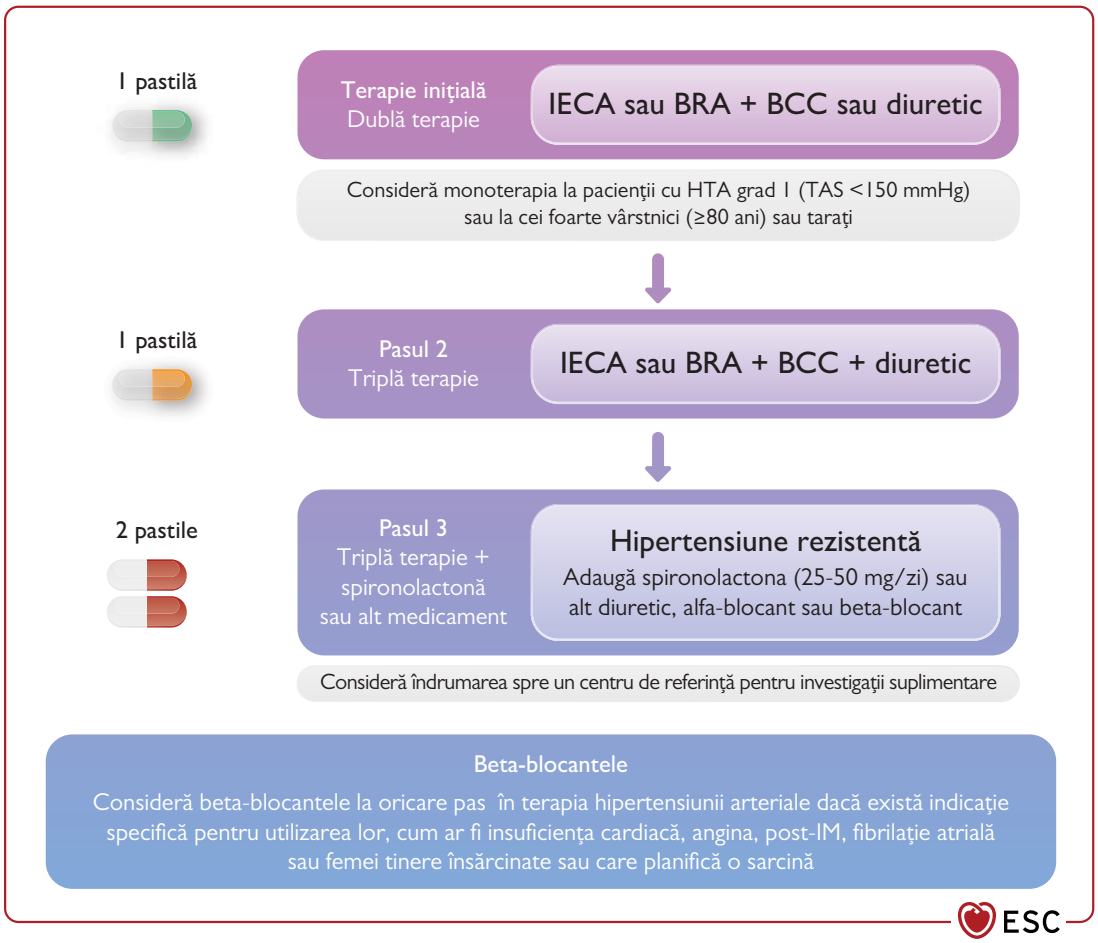


**Figura 16.** Algoritmul terapeutic de bază al hipertensiunii arteriale. Algoritmul se poate aplica și majorității pacienților cu AOTMH, boală cerebrovasculară, diabet, sau BAP.
IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanții receptorilor angiotensinei; BCC = blocant de canal de calciu; AOTMH = afectare de organ mediată de hipertensiune; IM = infarct miocardic, BAP = boală arterială periferică; o.d. = o dată pe zi.

*4.7.5.4 Tratamentul medicamentos al hipertensiunii*

Cel mai important factor ce influențează beneficiul este magnitudinea scăderii TA. Tratamentul ce cuprinde un singur medicament rar obține controlul optim al TA.

**Tratamentul inițial cu o combinație a două medicamente** ar trebui utilizat uzual pentru hipertensiune.[560-563,565,581] Singura excepție ar fi pacienții cu o TA de bază apropiată de ținta recomandată, ce pot atinge acea țintă cu un singur medicament, sau pacienții foarte bătrâni (>80 ani) sau tarați care pot tolera mai bine o reducere mai blândă a TA. Terapia combinată inițială, chiar și cea care cuprinde doze mici, este mai eficientă pentru reducerea TA decât monoterapia[560,561,565], reduce TA mai repede și scade heterogenitatea răspunsului[560,565]. Mai mult decât atât, o terapie inițială ce cuprinde o combinație nu crește riscul apariției efectelor adverse[560-563,565]. Terapia inițială cu două medicamente va ajuta la eliminarea inerției tratamentului când pacienții primesc un singur medicament timp îndelungat, în ciuda controlului inadecvat al TA[562].

**Strategia unei singure pastile în tratamentul hipertensiunii:** aderența scăzută la medicația antihipertensivă este o cauză majoră de control slab al TA și este direct legată de numărul de pastile[581]. Strategia preferată este aceea de a prescrie o combinație de medicamente într-o singură pastilă (dacă este disponibil). Această strategie va duce la controlul TA la majoritatea pacienților.[560-565]

**Algoritmul terapeutic recomandat:** există cinci clase majore de medicamente antihipertensive ce au demonstrat beneficiu în reducerea evenimentelor

CV: inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA), blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu (BCC) și diureticele tiazidice sau tiazidic-like.[582] Un algoritm de tratament recomandat, bazat pe cele mai bune dovezi disponibile, aspecte practice (disponibilitatea medicamentelor) și raționamente fiziopatologice este ilustrat în Figura 16[4]. Combinația dintre un IECA sau BRA cu un BCC sau diuretic tiazidic/tiazidic-like este terapia inițială preferată pentru majoritatea pacienților cu hipertensiune[566-569]. Pentru cei la care este necesară creșterea la 3 medicamente ar trebui utilizată combinația dintre un IECA sau BRA cu un BCC și un diuretic tiazidic/tiazidic-like[563,570,571]. Beta-blocantele ar trebui utilizate atunci când există o indicație specifică (angină, post-infarct miocardic, aritmii, IC cu fracție de ejecție redusă sau ca alternativă la IECA sau BRA la femeile fertile)[582]. Combinația dintre un IECA și un BRA nu este recomandată deoarece nu are beneficiu suplimentar și poate fi dăunătoare.[575,576]

Modificări specifice ale algoritmului de tratament sunt recomandate pacienților cu boală coronariană, BCR, IC sau FA.[4]

### 4.7.6 Hipertensiunea arterială rezistentă

Hipertensiunea arterială rezistentă este definită ca TA necontrolată în ciuda tratamentului optim sau cu doze maxim tolerate a trei sau mai multe medicamente ce includ un diuretic, ce este confirmată de MATA sau MDTA. Prevalența hipertensiunii rezistente este probabil <10% din totalul pacienților hipertensivi tratați. Spironolactona este cel mai eficient medicament pentru reducerea TA în hipertensiunea rezistentă când este adăugat tratamentului existent; totuși, riscul de hiperkaliemie este crescut la pacienții cu BCR și eRFG <45 ml/min/1,73 $m^2$ și nivelul seric al potasiului este >4,5 mmol/L[555,572]. Medicamentele care leagă potasiul reduc riscul de hiperkaliemie[573]. Dacă spironolactona nu este tolerată, amiloridul, alfa-blocantele, beta-blocantele sau medicamentele cu acțiune centrală cum ar fi clonidina au dovezi care le susțin utilizarea[555,572,574]. Denervarea renală și terapiile bazate pe dispozitive medicale pot fi luate în considerare pentru cazuri specifice, fiind discutate în Ghidul ESC/ESH de management al hipertensiunii arteriale din anul 2018.

### 4.7.7. Managementul hipertensiunii la femei

Diagnosticul și tratamentul hipertensiunii este similar la femei și bărbați, cu excepția femeilor la vârsta fertilă sau în timpul sarcinii, din cauza potențialelor efecte adverse ale unor medicamente asupra fătului, mai ales în primul trimestru. În plus, ar trebui luat în considerare efectul contraceptielor orale asupra riscului de dezvoltare sau agravare a hipertensiunii[4].

### 4.7.8 Durata tratamentului și monitorizarea

Tratamentul hipertensiunii este de obicei menținut indefinit deoarece oprirea tratamentului duce în general la revenirea valorilor TA la cele anterioare tratamentului. În cazul pacienților ce au reușit modificarea cu succes a stilului de viață, este posibilă reducerea treptată a dozelor sau numărului de medicamente necesare. După ce TA este stabilă și controlată, vizitele ar trebui programate cel puțin anual și ar trebui să includă controlul altor factori de risc, a funcției renale și AOTMH, dar și consolidarea sfaturilor privind stilul de viață. Când apare o pierdere a controlului TA la un pacient anterior bine controlat, ar trebui luată în considerare lipsa complianței la tratament. Măsurarea TA prin MDTA ajută la implicarea pacientului în propriul management și poate îmbunătăți controlul TA. MDTA este esențială pentru monitorizarea controlului TA la pacienții cu un efect semnificativ al halatului alb sau cu hipertensiune mascată. Supravegherea urmăririi pacientului implică din ce în ce mai mult asistentele și farmaciștii și probabil va fi susținută tot mai mult de telemedicină și tehnologii bazate pe aplicații.

## 4.8 Diabetul zaharat

**Recomandări privind tratamentul pacienților cu diabet zaharat**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| **Screening** | | |
| În cadrul screeningului DZ la indivizii cu sau fără BCV aterosclerotică, evaluarea HbA1c (care poate fi și non-fasting) sau a glicemiei a jeun ar trebui luate în considerare.[583] | IIa | A |
| **Stil de viață** | | |
| Sunt recomandate modificările stilului de viață care includ renunțarea la fumat, o dietă săracă în grăsimi saturate și bogată în fibre și activitatea fizică de tip aerobic și antrenamente de forță.[584] | I | A |
| Este recomandată reducerea aportului energetic în vederea scăderii în greutate sau a prevenției respectiv reducerii creșterii în greutate.[584] | I | B |

| | | |
|---|---|---|
| Pentru cei motivați să încerce, reducerea considerabilă a greutății prin adoptarea unei diete sărace în calorii, urmată de reintroducerea alimentelor și de menținerea greutății în fazele incipiente ale diagnosticului, poate duce la remisiunea DZ și ar trebui luată în considerare.[585,586] | IIa | A |
| **Țintele parametrilor glicemici** | | |
| Este recomandată o țintă a HbA1c <7,0%(53 mmol/mol) pentru a reduce riscul CV și complicațiile microvasculare ale DZ, la majoritatea adulților cu DZ tip 1 sau 2.[587,588] | I | A |
| Pentru pacienții cu o durată lungă a DZ și pentru cei în vârstă sau fragili, ar trebui luată în considerare o țintă mai puțin strictă a HbA1c.[588] | IIa | B |
| O țintă a HbA1c ≤6,5%(48 mmol/mol) ar trebui luată în considerare la diagnostic sau precoce după apariția DZ de tip 2 la persoanele care nu sunt fragile și nu au BCV aterosclerotică.[587,588] | IIa | B |
| **Tratamentul hiperglicemiei și a riscurilor cardio-renale/ BCV aterosclerotice** | | |
| Metforminul este recomandat ca terapie de primă linie, după evaluarea funcției renale, la majoritatea pacienților fără BCV aterosclerotică în antecendente, BCR sau IC.[589] | I | B |
| În cazul persoanelor cu DZ tip 2 și BCV aterosclerotică, Metforminul ar trebui luat în considerare, dacă nu sunt prezente contraindicații.[5,590-592] | IIa | B |
| Evitarea hipoglicemiei și a creșterii excesive în greutate ar trebui luate în considerare.[559,588,593] | IIa | B |
| În cazul persoanelor cu DZ tip 2 și BCV aterosclerotică, utilizarea agoniștilor receptorului GLP-1 sau a inhibitorilor SGLT2 cu beneficii dovedite este recomandată pentru reducerea evenimentelor CV și/sau cardio-renale viitoare.[594-597] | I | A |
| În cazul pacienților cu DZ tip 2 și AOT c, utilizarea unui inhibitor de SGLT2 sau a unui agonist al receptorului GLP-1 cu beneficii dovedite ar putea fi luată în considerare pentru reducerea mortalității CV și totale.[594-597] | IIb | B |
| În cazul pacienților cu DZ tip 2 și BCR, utilizarea unui inhibitor de SGLT2 este recomandată pentru prevenirea evenimentelor CV și/sau cardio-renale viitoare.[598,599] | I | A |
| În cazul pacienților cu DZ tip 2 și IC cu fracție de ejecție redusă, utilizarea unui inhibitor de SGLT2 cu beneficii dovedite este recomandată pentru a scădea spitalizările datorate IC și decesele de cauză CV.[600,601] | I | A |
| În cazul pacienților cu DZ tip 2, dar fără BCV aterosclerotică, IC sau BCR, utilizarea unui inhibitor SGLT2 sau a unui agonist al receptorului GLP-1 ar trebui luată în considerare în funcție de riscurile viitoare estimate (ex. folosind scorul de risc ADVANCE sau modelul DIAL) pentru evenimente adverse CV sau cardio-renale conform profilului de factori de risc.[602] | IIa | B |

AOT = Afectare de organ țintă, ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation; BCV = Boală Cardiovasculară; BCR = Boală Cronică de rinichi; CV = cardiovascular; DIAL = Diabetes lifetime-perspective prediction; DZ = Diabet zaharat, RFG = rata de filtrare glomerulară; GLP-1RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c = hemoglobina glicozilată; IC = Insuficiență cardiacă, SGLT2 = co-transportor de sodiu-glucoză 2; RAC = raport albumină-creatinină.
aClasă de recomandare;
bNivel de evidență;
cVezi tabelul 4 pentru detalii.

### 4.8.1 Concepte cheie despre faptori de risc și noi paradigme

Exceptând controlul glicemiei, prevenția BCV aterosclerotice urmărește principii similare celor destinate persoanelor fără DZ tip 2. Atingerea țintelor pentru TA și LDL-C este importantă în mod particular. Recent, rezultatele studiilor au evidențiat faptul ca medicațiile din clasele inhibitorilor cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2) și agoniștilor receptorului de glucagon-like peptide-1(GLP-1) scad riscurile de dezvoltare a BCV aterosclerotice, IC și boală renală, independent de valoarea HbA1c și indiferent dacă pacienții sunt în tratament cu metformin. Aceste beneficii sunt cele mai evidente la pacienții care prezintă BCV aterosclerotică, IC sau BCR, dar par a se exinde și la grupurile cu risc crescut. Aceste descoperiri au dus la apariția unor noi algoritmi de tratament.

*4.8.1.1 Intervenții asupra stilului de viață*

Controlul stilului de viață este o prioritate în prevenția BCV aterosclerotice și în managementul DZ. Majoritatea persoanelor cu DZ sunt obeze, astfel încât controlul greutății este crucial. Pot fi adoptate mai multe tipuri de dietă, însă predominanța în alimentație a fructelor, legumelor, cerealelor integrale și a proteinelor din surse sărace în grăsime este mai importantă decât proporția exactă a energiei produse de către macronutrienții principali. Aportul de sare ar trebui redus. Alte recomandări specifice includ reducerea grăsimilor saturate și trans, a consumului de alcool, monitorizarea consumului de carbohidrați și creșterea aportului de fibre din dietă. O dietă de tip Mediteraneean, în care sursele de grăsimi sunt în principal din uleiuri monosaturate, reprezintă un factor protector împotriva BCV aterosclerotice. Mai multe detalii sunt prezentate în *Secțiunea 4.3.2*.

O combinație între excercițiile tip aerobic și cele de forță este eficientă în prevenirea progresiei DZ tip 2 și în controlul glicemiei. Fumătorilor trebuie să li se ofere suport în vederea renunțării la fumat (vezi *Secțiunea 4.5*). Intervențiile asupra stilului de viață scad

riscul microvascular și macrovascular, precum și mortalitatea pe termen lung.[603] Schimbările importante ale stilului de viață, cu adoptarea unei diete sărace în calorii și scăderea medie în greutate în jurul a 10 kg duc la remiterea DZ de tip 2 în 46% din cazuri într-un an și 36% din cazuri în 2 ani.[585] În cazul celor cu prediabet, evaluarea celorlaltor factori de risc ai BCV aterosclerotice trebuie efectuată atât înainte, cât și după ce schimbările stilului de viață au fost implementate.[604]

*4.8.1.2 Controlul glicemic*

UKPDS[587] a stabilit importanța unei scăderi semnificative a glicemiei în ceea ce privește reducerea riscului CV la pacienții nou diagnosticați cu DZ, cu cele mai puternice dovezi susținând metforminul, care rămâne medicamentul de primă intenție pentru majoritatea pacienților diagnosticați cu DZ. Trei studii au fost desfășurate pentru a nota dacă evenimentele CV se reduc suplimentar sub un tratament hipoglicemiant intensiv.[559,588,593] Rezultatele au arătat însă o creștere neașteptată a deceselor totale și a celor datorate BCV aterosclerotice în cadrul trialului ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)[559], cu rezultate similare în cadrul studiului VADT (*Veteran Affairs Diabetes Trial*)[593]. Aceste rezultate au ridicat probleme legate de un control glicemic foarte strict, mai ales la pacienții vârstinici cu DZ și la cei cu BCV aterosclerotică preexistentă. Meta-analize ulterioare cuprinzând trialuri relevante au arătat o reducere a IMA non-fatale și a evenimentelor CV, dar fără efect asupra AVC sau mortalității totale.[605,606] Meta-analizele au sugerat faptul că beneficiile CV ale unei scăderi medii a HbA1c cu 0,9% pe o durată de 5 ani sunt mai puțin semnificative comparativ cu tratamentul hipercolesterolemiei sau al hipertensiunii arteriale. Țintele HbA1c ar trebui personalizate în funcție de caracteristicile individuale și preferințele personale.

Patru trialuri privind inhibitorii de dipeptidil-peptidază-4[607-610] la pacienții cu DZ și BCV aterosclerotică sau cu risc înalt au demonstrat non-inferioritatea acestora (i.e siguranța), însă nu și superioritatea lor în ceea ce privește riscul CV. A fost însă evidențiată o rată crescută a spitalizării pentru IC sub tratament cu saxagliptin în cadrul trialului SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assesment of Vascular Outcomes Recorded in Patiens with Diabetes Mellitus Thrombolysis in Myocardial Infarction*)[608]

*4.8.1.3 Noi clase de medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat: beneficiile asupra bolii cardiovasculare*

Studii recente privind două clase de medicamente (inhibitorii SGLT2 și agoniștii receptorului GLP-1) au demonstrat beneficii CV, ce par a fi independente de controlul glicemic și, când au fost evaluate, de tratamentul de bază cu metformin.[596,597,611] Rezultatele acestor studii au fost cuprinse în cadrul unei meta-analize (vezi *Figurile Suplimentare 1-4*).[590,591]

În ceea ce privește inhibitorii SGLT2, trei trialuri au demonstrat beneficiile CV ale empagliflozinului, canagliflozinului și dapagliflozinului.[611-613] Evenimentele adverse CV majore (MACE) au fost doar modest reduse cu 14%, fără evidențe clare în privința AVC-ului și cu evidențe neclare în privința infarctului miocardic.590 Cu toate acestea, reducerea spitalizării datorate IC și a decesului CV a fost de 24%, iar afectarea renală cu 44%.[590] Beneficiile asupra evenimentelor majore cardiovasculare au fost evidente numai în cazul celor cu BCV aterosclerotică anterioară, însă beneficiile privind IC și funcția renala s-au extins și asupra celor cu DZ tip 2 și multipli factori de risc. Cu toate acestea, un trial mai recent a arătat faptul că la pacienții cu DZ tip 2 și BCV aterosclerotică ertugliflozinul a fost non-inferior comparativ cu placebo în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore.[614] Astfel, nu este încă clar dacă efectul acestora este reprezentativ pentru întreaga clasa de medicamente. Alte patru trialuri cu privire la inhibitorii SGLT2 au demonstrat beneficiile canagliflozinului[598] și dapagliflozinului[599] la pacienții cu BCR [în cadrul studiului DAPA-CKD (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outocomes in Chronic Kidney Disease*) au fost demonstrate aceleași beneficii și în cazul pacienților fără DZ] și de asemenea beneficiile dapagliflozinului[600] și empagliflozinului[601] la pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă, ambele studii demonstrând beneficii similare și la pacienții fără DZ.

Tiparul specific al rezultatelor trialurilor (ex. separarea precoce a curbelor ratei de spitalizare pentru IC) sugerează faptul că beneficiile inhibitorilor de SGLT2 sunt mai degrabă legate de efectele asupra hemodinamicii cardio-renale, decât asupra aterosclerozei.[600] În afara infecțiilor genitourinare, rata efectelor adverse (incluzând cetoacidoza diabetică) a fost în general scăzută. Un trial menționează creșterea numărului amputațiilor și fracturilor[612], însă niciun altul nu a evidentiat dezechilibre de acest tip. Pacienții trebuie să fie informați în legătură cu importanța ingienei genito-urinare înainte de a începe tratamentul cu acest tip de medicamente.

Agoniștii receptorului GLP-1 reduc rata evenimentelor adverse majore CV, mortalitatate CV și mortalitatea de toate cauzele cu aproximativ 12%, reduc

infarctul miocardic cu 9% și accidentele vasculare cerebrale cu 16%.[591] Mai mult decât atât, IC este redusă cu 9% și rezultatele compozite renale cu 17%. Aceste rezultate nu pot fi explicate prin scăderea nivelului glicemic, astfel că în multe trialuri referitoare la inhibitorii SGLT2 și agoniștii receptorului GLP-1, analiza subgrupurilor sugerează faptul că aceste beneficii apar independent de utilizarea concomitentă a metforminului.[594-597] Majoritatea trialurilor au fost desfășurate la pacienți cu BCV aterosclerotică, sau în cadrul trialului REWIND (*Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes*) pe o serie de pacienți cu risc CV înalt.[615] Efectele secundare ale acestei clase de medicamente includ greața și vărsăturile, care pot fi diminuate prin creșterea treptată a dozelor. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozelor de sulfonilureice sau insulină.

Rezultatele în mare măsură pozitive obținute pentru aceste două clase de medicamente (inhibitorii SGLT2 și agoniștii receptorului GLP-1) au dus la schimbarea rapidă a algoritmului terapeutical DZ, dar există totuși diferențe de interpretare.[602] Majoritatea ghidurilor pentru DZ, incluzându-le pe cele din 2020 ale Asociației Americane a Diabetului (ADA)/ consensul Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (AESD)[592] recomandă utilizarea metoforminului ca primă linie de tratament, în timp ce ghidurile ESC 5 recomandau în 2019 că utilizarea inhibitorilor SGLT2 și a agoniștilor receptorului GLP-1 poate fi făcută și fără asocierea metforminului la pacieții cu DZ și BCV sau cu risc CV înalt.[602] Un subgrup compus din autori ai ADA/AESD și ai ghidurilor ESC[616] a fost convocat drept grup de expertiză. Grupul de expertiză a subliniat asemănările abordărilor și necesitatea de a se asigura că pacienții cu diabet zaharat tip 2, BCV, IC sau BCR sunt tratați corespunzător cu inhibitori SGLT2 sau agoniști ai receptorului GLP-1. Concluzia comitetului a fost că această abordare trebuie inițiată indiferent de terapia de fond, controlul glicemic sau țintele individuale de tratament.[616] În viziunea celor de la ESC, metforminul ar trebui luat în considerare, însă nu este obligatoriu ca prima linie de tratament la pacienții cu BCV aterosclerotică sau evidență de AOT. Cu siguranță, inițierea terapiei cu metformin la acești pacienți nu ar trebui să ducă la renunțarea sau întârzierea inițierii terapiei cu agenți cu eficiență dovezită precum inhibitorii SGLT2 sau agoniștii receptorului GLP-1. Un scor de risc împreună cu o analiză a costeficienței ar putea fi utile la identificarea pacienților fără BCV aterosclerotică sau AOT care ar putea avea indicație de tratament cu aceste medicamente mai noi. Nu există dovezi privind influența sexului asupra beneficiilor. În final, pacienții cu DZ tip 2 ar trebui implicați în procesul decizional, după ce le-au fost explicate atât potențialele beneficii, cât și reacțiile adverse ale medicamentelor.

### 4.8.2 Diabetul zaharat tip 1

Studiul DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) a stabilit importanța unui control glicemic strict pentru scăderea riscurilor complicațiilor microvasculare și macrovasculare, atât în cazul femeilor, cât și în cazul bărbaților cu DZ tip 1.[617] Urmărirea pe o perioadă de 27 de ani a arătat faptul că 6,5 ani de tratament intensiv al DZ au fost asociați cu o scădere modestă a ratei de mortalitate de toate cauzele.[617] O țintă a HbA1c de 6,5-7,5% (48-58 mmol/mol) pare a fi cea mai echilibrată abordare pentru tratamentul pe termen lung.

Recent, s-a demonstrat faptul că metforminul nu încetinește progresia grosimii intimă-medie (IMT) la persoanele cu DZ tip 1 considerate a avea risc CV înalt.[618] Nu este recomandată utilizarea sa cu această indicație la cei cu DZ tip 1. Inhibitorii de SGLT2 îmbunătățesc controlul metabolic în diabetul zaharat de tip 1 și pot fi o terapie complementară insulinei la pacienți selectați.

## 4.9 Tratamentul antitrombotic

**Recomandări privind tratamentul antitrombotic**

| Recomandări | Clasă a | Nivel b |
|---|---|---|
| Aspirina în doză de 75-100 mg/ zi este recomandată pentru prevenția secundară a BCV.[619] | I | A |
| Clopidogrelul în doză de 75 mg/ zi este recomandat ca alternativă la aspirină în prevenția secundară, în caz de intoleranță la aspirină.[620] | I | B |
| Clopidogrelul în doză de 75 mg/ zi poate fi luat în considerare ca terapie preferată față de aspirină la pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită.[620,621] | IIb | A |
| Utilizarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni este recomandată pacienților care urmează terapie antiplachetară și au risc înalt de hemoragie gastrointestinală.[622,623] | I | A |
| În cazul pacienților cu DZ și risc CV înalt sau foarte înalt, o doză redusă de aspirină poate fi luată în considerare pentru prevenție primară, în absența unor contraindicații clare.[5,624,625] | IIb | A |
| Terapia antiplachetară nu este recomandată persoanelor cu risc CV scăzut sau moderat din cauza riscului crescut de hemoragie majoră.[624,626-630] | III | A |

BCV = boală cardiovasculară aterosclerotică, CV = cardiovascular, DZ = diabet zaharat.
[a]Clasă de recomandare;
[b]Nivel de evidență.

### 4.9.1 Terapia antitrombotică la persoanele fără boală aterosclerotică

În anul 2009, o meta-analiză privind pacienții cu risc CV scăzut a raportat o reducere cu 12% a BCV aterosclerotice datorată aspirinei, însă cu o creștere semnificativă a sângerarilor majore.[619] Atât reducerea riscului CV, cât și riscul de sângerare au fost similare la femei și bărbați.[631] Trialuri mai recente privind prevenția primară au raportat beneficii minore sau absente la pacienții fără BCV aterosclerotică, concomitent cu o creștere a riscului de sângerare.[624,626,627] O meta-analiză actualizată nu a arătat o reducere a mortalității totale sau CV sub tratament cu aspirină, însă a dovedit un risc mai scăzut de infarct miocardic non-fatal (RR 0,82) și de accident vascular cerebral ischemic (RR 0,87)[628]. Pe de altă parte, tratamentul cu aspirină a fost asociat cu un risc crescut de hemoragie majoră (RR 1,50), hemoragie intracraniană (RR 1,32) și hemoragie digestivă majoră (RR 1,52), fără diferență privind riscul de hemoragie fatala (RR 1,09). Riscul de sângerare a fost crescut în mod special la persoanele în vârstă. Alte meta-analize recente au avut rezultate similare.[629,630] Sumarizând, deși aspirina nu ar trebui administrată de rutină pacienților fără BCV aterosclerotică stabilită, nu putem exclude faptul că beneficiile depășesc riscurile în cazul pacienților cu risc CV înalt sau foarte înalt.[632,633] La pacienții cu DZ dovezi de BCV aterosclerotică, studiul ASCEND a raportat o scădere cu 12% a riscului CV și o creștere semnficativă a sângerărilor majore, însă nu și a celor fatale sau a hemoragiei intracraniene.[624] O meta-analiză asupra aspirinei în prevenția primară la pacienți diabetici a arătat un număr necesar a fi tratat(NNT) de 95 pentru a preveni un eveniment ischemic major în 5 ani.[625] Prin urmare, la fel ca în cazul pacienților fără DZ, aspirina poate fi luată în considerare doar în cazul pacienților cu risc CV extrem de înalt. Doar unul din patru pacienți din studiul ASCEND au fost tratați cu un inhibitor de pompă de protoni. Utilizarea mai extinsă a acestui tratament ar putea amplifica beneficiul aspirinei în prevenția primară la pacienții cu risc aterosclerotic mai înalt.

În cazul persoanelor aparent sănătoase cu vârsta <70 ani cu risc CV (foarte) înalt sunt necesare studii suplimentare. Până atunci, deciziile privind această categorie de pacienți cu risc înalt ar trebui luate de la caz la caz, luând în considerare atât riscul ischemic, cât și pe cel hemoragic.

### 4.9.2 Terapia antitrombotică la persoanele cu boală aterosclerotică stabilită

În cazul bolii aterosclerotice stabilite, aspirina este asociată cu o reducere semnificativă a evenimentelor vasculare severe, incluzând accidentul vascular cerebral și evenimentele coronariene, cu o reducere de 10% a mortalității totale.[619] Aceste beneficii depășesc riscurile hemoragice.

La pacienții cu antecendete de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau boală arterială a membrelor inferioare, clopidogrelul a arătat o ușoară superioritate privind evenimentele ischemice față de aspirină, cu un profil de siguranță similar.[620] O analiză de subgrup a sugerat un beneficiu mai mare al copidogrelului în cazul pacienților cu boală arterială a membrelor inferioare. O meta-analiză a arătat o scădere modestă a riscului sub monoterapie cu inhibitor de $P2Y_{12}$ (numar necesar a fi tratat:[244]), fără efecte asupra mortalității totale, de cauză vasculară sau asupra hemoragiilor majore.[621] Mai multe detalii despre tratamentul antitrombotic în diferite situații, precum boala arterială coronariană, boala cerebrovasculară și boala arterială a membrelor inferioare, inclusiv posibile indicații pentru dubla antiagregare la pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare, sunt prezentate în *Secțiunea 6*.

### 4.9.3 Inhibitorii pompei de protoni

Inhibitorii pompei de protoni reduc riscul de hemoragie gastrointestinală la pacienții tratați cu medicație antiplachetară și pot fi utilizați ca terapie adjuvantă pentru îmbunătățirea siguranței.[634,635] Inhibitorii pompei de protoni care inihibă în mod specific CYP2C19 (omeprazol sau esomeprazol) pot reduce răspunsul farmacodinamic al clopidogrelului. Deși nu s-a demonstrat faptul că această interacțiune afectează riscul de evenimente ischemice, administrarea concomitentă de omeprazol sau esomeprazol cu clopidogrel nu este recomandată.[622]

## 4.10 Terapia anti-inflamatoare

Recunoașterea faptului că procesul aterosclerotic are o componentă inflamatorie a dus la investigarea diverselor terapii antiinflamatoare în ultimii ani. Primul studiu care a examinat efectele reducerii inflamației, fără afectarea nivelului lipidelor a fost CANTOS (*Canakinumab Antiinflamatory Thrombosis Outcome Study*), în care anticorpul monoclonal canakinumab a dovedit conceptul privind terapia antiinflamatorie la pacienții cu risc înalt.[636] Însă, acest medicament în mod particular, nu a fost dezvoltat pentru această indicație din cauza riscului de infecții fatale și a costului ridicat. Al

**Recomandări privind terapia anti-inflamatoare**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| O doză mică de colchicină (0,5 mg o dată pe zi) poate fi luată în considerare pentru prevenția secundară a BCV, mai ales în situația în care ceilalți factori de risc sunt insuficient controlați sau dacă apar evenimente CV recurente sub terapie optimă.[85,86] | IIb | A |

BCV = boală cardiovasculară, CV = cardiovascular.
aClasă de recomandare;
bNivel de evidență.

doilea medicament studiat în acest sens a fost Metotrexatul, dar nu s-a dovedit eficient în reducerea evenimentelor BCV.[637]

În anul 2019, studiul COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*) a raportat o reducere semnificativă (HR 0,77) a evenimentelor BCV cu o doză mică de colchicină (0,5 mg o dată pe zi), la pacienții cu IMA recent. Un studiu mai recent, LoDoCo2 (second low-dose colchicine), a consolidat aceste rezultate și la pacienții cu boală coronariană cronică (HR 0,69).[85] Acest studiu a observat o tendință de creștere a mortalității de cauză non-cardică, ce necesită atenție suplimentară.

Utilizarea colchicinei în practica de rutină rămâne a fi stabilită în funcție de studii clinice ulterioare și experiența în practică. Cu toate acestea, rezultatele încurajatoare obținute justifică luarea în considerare a unei doze mici de colchicină pentru pacienți selectați, cu risc înalt.

**Recomandări privind reabilitarea cardiacă**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Participarea într-un program de prevenție și de recuperare cardiacă bazată pe exercițiu supravegheat medical, structurat, cuprinzător și multidisciplinar a pacienților care au suferit evenimente asociate BCV aterosclerotice și/sau proceduri de revascularizare și pentru pacienții cu IC (în special IC cu fracție de ejecție redusă), este recomandată pentru îmbunătățirea evoluției pacienților.[638-642] | I | A |
| Metode pentru creșterea ratei de recomandare și includere în programe de reabilitare cardică și prevenție ar trebui luate în considerare (spre exemplu programări electronice sau recomandări automate, vizite de legătură și urmărirea structurată de către asistente medicale sau medici, precum și inițirea precoce a programului imediat după externare)[643-646] | IIa | B |
| Programele de reabilitare cardiacă la domiciliu, telemedicina și intervențiile prin servicii mobile de sănătate pot fi luate în considerare pentru a crește nivelul de participare al pacienților și aderența pe termen lung la comportamente sănătoase.[647,648] | IIb | B |

BCV = boală cardiovasculară, IC = insuficiență cardiacă.
[a]Clasă de recomandare;
[b]Nivel de recomandare.

## 4.11 Reabilitare cardică și programe de prevenție

Reabilitarea cardiacă este o intervenție cuprinzătoare și multidisciplinară, care nu include doar exerciții fizice și consiliere privind activitatea fizică, ci și educație privind modificarea factorilor de risc, consiliere nutrițională și terapie vocațională împreună cu suport psihosocial.[358] Programele de prevenție și reabilitare după evenimentes asociate BCV aterosclerotice sau revascularizare reduc spitalizarea de cauză CV, rata de IM, mortalitatea de cauză CV și, în cazul unor anumite programe, mortalitatea de orice cauză.[638,640-642] Pot reduce de asemenea simptomele de depresie sau anxietate.[649] În cazul pacienților cu IC cronică (în special cu IC cu fracție de ejecție redusă), recuperarea cardiacă bazată pe exercițiu poate îmbunătăți mortalitatea de orice cauză, reduce spitalizările și îmbunătăți capacitatea de exercițiu și calitatea vieții.6[39,650] Reabilitarea cardiacă este în general cost-eficientă.[651]

Studiile clinice și registrele sunt foarte heterogene, fapt ce inflențează ghidurile naționale, legislația și rambusarea cheltuielilor.[652,653] Rezultatele studiilor recente susțin cerințe minine pentru reabilitare cardiacă (RC) de succes urmând SCA sau bypass-ul aorto-coronarian:

- RC este o intervenție cuprinzătoare multidisciplinară[466,649,654,655]
- RC este supravegheată și desfășurată de către cadre medicale pregătite adecvat, incluzând medici cardiologi[649]
- RC trebuie sa înceapă cât mai precoce după evenimentul CV inițial[649]
- Recuperarea cardiacă bazată pe exercițiu include exerciții aerobice și de rezistență, care ar trebui prescrise individual, în funcție de evaluarea prealabilă și testul de efort.[656]
- Doza de recuperare cardiacă bazată pe exercițiu (număr de săptămâni de antrenament x numărul mediu de antrenamente pe săptămână x durata medie a unei sesiuni de exerciții exprimată în minute) depășește 1000[638]
- Numărul de sesiuni de recuperare cardiacă bazată pe exercițiu trebuie să depășească 36[641]
- Pe parcursul programului de RC, toți factorii de risc CV cunoscuți trebuie tratați.[642]

Recent, Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă (EAPC) a propus standarde minime și optime

pentru îmbunătățirea prevenției secundare prin programe de RC în Europa.[657]

Deși recomandarea exercițiilor ar trebui să urmeze modelul FITT (frecvență, intesitate, timp, tip de exercițiu), există o variabilitate între clinicieni și apar dezacorduri.[658] Pentru a optimiza antrenamentele fizice, EAPC a introdus un instrument de spijin al deciziei interactiv, digital, numit EXPERT (*Exercise Prescription in Everyday practice & Rehabilitation Training*) (https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/expert-tool)[659] Nicio componentă izolată aexercițiului nu este un predictor semnificativ de mortalitate; doar aderența la întregul program de intervenție îmbunătățește rezultatele.[660]

În ciuda beneficiilor dovedite, ratele de recomandare, participare și implementare sunt scăzute.[653,660,661] Inițierea pare mai scăzută în rândul femeilor, dar o varietate de factori intrapersonali, interpersonali, clinici, logistici, legați de sistemul de sănătate și legați de programul de RC interferează cu participarea și aderența la program.[662] Includerea într-un program de RC este crescută dacă asistentele și cadrele medicale intervin față în față cu pacientul, însă rata aderenței poate fi mai mare dacă se implementează intervenții la distanță (ex. la domiciliu).[643] Programele coordonate de către asistenți medicali pot crește eficacitatea.[644-646] Programele de RC la domiciliu cu sau fără tele-monitorizare pot crește rata de participare și par a fi similare din punct de vedere al eficacității cu cele din centrele medicale.[647] Intervențiile prin telemedicină sunt mai eficiente decât lipsa oricărei intervenții[648] și pot de asemenea să fie complementare RC convenționale. Adițional, serviciile de sănătate accesibile prin intermediul telefoanelor mobile smart pot fi la fel de eficiente precum RC tradițională din cadrul centrelor medicale, sugerând îmbunătățiri semnificative asupra calității vieții legate de sănătate.[663] Aceste noi intervenții pot ajuta pacienții sa mențină comportamentele sănătoase pe pe termen lung după finalizarea programelor specializate de RC.[664]

## 5. Intervenții legislative la nivel de populație

### 5.1 Abordări la nivel de populație privind prevenția bolilor cardiovasculare

Abordările la nivel de populație privind prevenția BCV sunt centrate pe măsuri care necesită intervenții de sănătate publică extinse, care vizează stilul de viață și promovarea monitorizării BCV. Aceste măsuri sunt concepute să se adreseze unei populații întregi și au intenția de a schimba riscul atribuibil al populației țintă. Această abordare este bazată pe paradoxul prevenției descris de Geoffrey Rose în 1981.[665] Riscul atribuibil al unei populații depinde de riscul relativ (RR) și de prevalența factorului de risc în populația generală. Dacă prevalența unui factor de risc relativ semnificativ este mică, atunci riscul atribuibil al populației poate fi nesemnificativ. În schimb, dacă un factor de risc relativ cu impact minor este comun, riscul atribuibil al populației poate fi crescut. Această abordare a prevenției conform paradigmei lui Geoffrey Rose[665,666] susține faptul că schimbări minore al riscului de boală la nivelul întregii populații duc în mod constant la reduceri mai mari ale poverii bolii comparativ cu schimbări majore aduse doar la nivelul unor indivizi cu risc înalt.[667,668] Cu alte cuvinte, mai multe persoane expuse unui risc mic au un potențial mai mare de a genera mai multe afecțiuni, decât un număr mai mic de persoane expuse unui risc evident. Această abordare extinsă asupra întregii populații – spre deosebire de strategiile adresate doar persoanelor cu risc înalt- are avantaje majore la nivel populațional, însă uneori cu beneficii minore la nivel individual, datorită faptului că se adresează sănătății CV a unui număr mare de indivizi pe tot parcursul vieții lor. Trebuie menționat faptul că strategiile de prevenție la nivel de populație și cele țintite pe indivizii cu risc înalt nu se exclud reciproc și ca atare trebuie să coexiste.

Prevalența afecțiunilor cu risc înalt și ratele de incidență ale BCV sunt diferite de la o țară la alta. Multe

**Recomandări privind intervențiile legislative la nivel de populație**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b,c] |
|---|---|---|
| Legislația și abordarea la nivel populațional privind activitatea fizică, dieta, fumatul și consumul de tutun și consumul de alcool în cadrul restricțiilor guvernamentale, mandatelor, media și educației, etichetării și informării, inițiativelor economice, școlilor, mediului de lucru și reglementărilor la nivel de comunitate urmează diferite niveluri de recomandare (vezi *tabelele corespunzătoare în cadrul materialelor suplimentare pentru Secțiunea 5*) | | |
| Punerea în aplicare a unor măsuri privind poluarea atmosferică, incluzând reducerea emisiilor de particule și gaze poluante, reducerea utilizării combustibililor fosili și limitarea emisiilor de dioxid de carbon, sunt recomandate pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea CV. | I | C |

CV = cardiovasculară.
[a]Clasă de recomandare;
[b]Nivel de recomandare;
[c]Nivelul de evidență se aplică mai slab în cazul intervențiilor politice, iar tipul de dovezi empirice variază mult de la o abordare la alta.

din cauzele care stau la baza acestora sunt cunoscute și sunt strâns legate de obiceiurile alimentare, activitatea fizică, fumat, consumul de alcool, rata de angajare, deprivarea socială și de mediu. Obiectivul abordărilor populaționale în prevenția BCV este de a controla determinanții sănătății CV și în acest fel, de a reduce rata de incidență la nivel de populație. Abordarea la nivel de populație poate aduce numeroase beneficii, precum reducerea diferențelor privind inegalitățile din sănătate, prevenția altor patologii cum ar fi cancerul, bolile pulmonare și DZ tip 2, respectiv scăderea costurilor secundare evenimentelor CV evitate și reducerea pensionării precoce datorate problemelor de sănătate.

Comportamentul individual este adoptat în funcție de mediul de proveniență, ce curprinde alegerea individuală, influența familială, culturală și de grup etnic, condițiile de muncă, sistemul de sănătate și politicile la nivel regional, de stat și la nivel global (ex politicile UE și acordurile internaționale de comerț). Scopul acestei secțiuni a ghidului este sa ofere sugestii bazate pe dovezi pentru cele mai eficiente intervenții pentru reducerea riscului CV la nivel de populație, îmbunătățirea sănătății CV și promovarea alegerilor sănătoase la nivel de comunitate, regional și global. Provocările privind sănătatea nu pot fi rezolvate doar de către sistemul de sănătate, ci necesită suport politic. Pentru a susține această cauză, OMS organizează Conferințe Globale privind promovarea Sănătății încă din 1990.

## 5.2 Intervenții privind factori de risc specifici la nivel de populație

Intervențiile la nivel de populație urmăresc schimbarea mediului social, modificarea anumitor factori sociali determinanți ai sănătății și încurajarea schimbărilor comportamentale individuale și expunerea la factori de risc. Determinanții sociali ai sănătății includ statusul socioeconomic (educație, ocupație și venit), ingalitățile privind posibilitățile financiare, domiciliul și organizarea urbanistică și rețelele sociale, acestea fiind doar câteva exemple. Cadrele medicale dețin un rol important în susținerea publică a intervențiilor populaționale cu efecte dovedite. Prin modificarea contextului general, pot fi induse decizii privind sănătatea care pot fi luate ca atare de populații întregi (toate grupele de vârstă și în mod particular cele vulnerabile). Scopul autorităților locale și naționale este de a crea medii sociale care să stabilească standarde mai sănătoase, luând în considerare și educația sanitară a populației.[669,670] Informațiile prezentate aici se bazează pe recenzii recente cuprinzătoare și studii individuale, având în vedere faptul că utilizarea unui RCT pentru a evalua intervențiile la nivel populațional este rar fezabilă (în constrast cu intervențiile la nivel individual)[671,672] Importanța bolilor cardiace la femei a devenit evidentă și diferențele de sex în ceea ce privește prevenția BCV au încurajat dezvoltarea unor campanii de conștientizare cu scopul de a reduce discrepanțele majore legate de sex din cadrul studiilor clinice și a îngrijirilor medicale. Interpretând această secțiune, este important să recunoaștem că există frecvent interese care pot influența deciziile politice asupra promovării sănătății.

Materialul suplimentar privind această secțiune prezintă dovezi pentru strategiile la nivel populațional privind factori de risc specifici, precum intervențiile asupra activității fizice (*Secțiunea 5.2.1*), dieta (*Secțiunea 5.2.2*), fumatul și consumul de produse din tutun (*Secțiunea 5.2.3*) și consumul de alcool (*Secțiunea 5.2.4*). Modificările stilului de viață la nivel de populație necesită un timp îndelungat, pot fi costisitoare și trebuie menținute de-a lungul timpului. Mai mult, beneficiile se pot manifesta tardiv. Totuși, ele persistă pe termen îndelungat și îmbunătățesc calitatea vieții din punct de vedere al sănătății și starea de bine.

### 5.2.1 Activitatea fizică

Vă rugăm accesați *Secțiunea de materiale suplimentare 3.1.*

### 5.2.2 Dieta

Vă rugăm accesați *Secțiunea de materiale suplimentare 3.2.*

### 5.2.3 Fumatul și consumul de produse din tutun

Vă rugăm accesați *Secțiunea de materiale suplimentare 3.3.*

### 5.2.4 Consumul de alcool

Vă rugăm accesați *Secțiunea de materiale suplimentare 3.4.*

## 5.3 Mediul înconjurător, poluarea atmosferică și schimbările climatice

Poluarea atmosferică contribuie la mortalitate și morbiditate. Aceasta crește în mod specific riscul de boli respiratorii și cardiovasculare, mai exact de boală coronariană, IC, aritmii cardiace și stop cardiac, boală cerebrovasculară și trombembolism venos.[158,673,674] Scăderea speranței de viață datorată poluării aerului ambiant este estimată la 2,9 ani, contribuind la un exces estimat al mortalității globale de 8,8 milioane/an.[159] Mecanismele posibile prin care poluarea este legată de BCV includ promovarea proceselor ateroscleorotice, a inflamației, trombozei, disfuncției vasculare

sistemice, fibrozei miocardice, modificări epigenetice și interacțiuni cu factorii de risc tradiționali.[158]

Cele mai importante surse de particule fine sunt reprezentate de traficul rutier, centralele electrice și încălzirea industrială sau a locuințelor folosind ulei, cărbune și lemn. Componentele principale ale poluării exterioare sunt particulele în suspensie (PM) (cu dimensiuni variabile începând de la particule grosiere de 2,5-10 µm, particule fine <2,5 µm (PM 2,5), și particulele ultrafine cu diametrul <0,1 µm) și poluanții gazoși precum ozonul, dioxidul de nitrogen, componentele organice volatile, monoxidul de carbon și dioxidul de sulf, produși în mare parte prin arderea combustibililor fosili.[158,675] Aproape o treime din europenii care locuiesc în zone urbane sunt expuși la niveluri care depășesc standardelor UE privind calitatea aerului. Comisia UE a elaborat un pachet de legi de implementat până în 2030, cu scopul de a reduce emisiile nocive provenite din trafic, centrale electrice și agricultură.

Poluarea interioară și expunerea la zgomote trebuie de asemenea evidențiate. Poluarea locuințelor, spre exemplu cea produsă prin arderea combustibililor vegetali, este resonsabilă de peste 3 milioane de decese la nivel mondial.[38] Conform estimărilor făcute de OMS, 30% din populația europeană este expusă la niveluri nocturne de zgomot ce depășesc 55dB.[161] Aceste niveluri înalte au fost asociate cu hipertensiunea arterială, ateroscleroza, boala coronariană, mortalitatea de cauză CV și accidentele vasculare cerebrale. Trebuie însă menționat faptul că eforturile de reducere a expunerii la zgomote nu au adus încă beneficii asupra sănătății.[161]

Măsura în care modificările de mediu din sol și apă contribuie la BCV a fost stabilită.[157] Sunt necesare intervenții pentru reducerea acestui tip de poluare, incluzând reglementări pentru fabrici și controlul apei potabile.[157]

Organizațiile de pacienți și cadrele medicale dețin un rol important în susținerea educației și a inițiativelor legislative. Sunt necesare informații referitoare la comportamentul pacienților în timpul valurilor de smog. Inițiative economice, precum reducerea taxelor pentru mașinile hybrid și electrice, pot contribui la îmbunătățirea calității aerului, precum și inițiative care să încurajeze utilizarea transportului în comun. Planificarea urbană care să promoveze construcția unor noi locuințe și școli în afara zonelor cu autostrăzi și clădiri industriale trebuie implementată.

Legislația pentru „aer curat" a urmărit promovarea scăderii emisiei de particule, iar încurajarea folosirii mijloacelor de transport în comun ar trebui de asemenea promovată. Urgența acceptării unor sacrificii în detrimentul „confortului" pentru obținerea unor beneficii la distanță asupra sănătății, precum și cheltuielile tranzitorii ridicate pentru reorganizarea întregului sector industial, rămân o dilemă majoră a abordării la nivel de populație. Un exemplu pentru o astfel de legislație este European Green Deal, conform căruia Uniunea Europeană țintește spre a fi neutră din punct de vedere climatic până în 2050.

#### 5.3.1 Schimbările climatice

Schimbările climatice rezultate din utilizarea în creștere a combustibililor fosili, sursă majoră de poluare atmosferică și de gaze cu efect de seră, au devenit un subiect major de îngrijorare privind sănătatea publică și mediul înconjurător. Măsurile la nivel de societate pentru scăderea utilizării acestui tip de combustibili și tranziția către surse regenerabile au devenit absolut necesare pentru a reduce poluarea atmosferică și schimbările climatice.[676] Impactul dietei, mai exact a producției nesustenabile pe termen lung a hranei pe bază de carne, pecum și impactul unui stil de viață sedentar asupra variabilelor climatice, este necesar a fi adresat de către legiferatori.

### 5.4 Implicațiile asupra legilor sănătății publice și promovării la nivel guvernamental și non-guvernamental

Vă rugăm să vizualizați *Secțiunea de materiale suplimentare 3.5*.

## 6. Managementul riscurilor bolilor cardiovasculare specifice

Această secțiune se adresează prevenției BCV în contexte clinice specifice. Un număr semnificativ de pacienți au deja astfel de comorbidități, ceea ce îi supune unui risc suplimentar. Principiile generale privind modificarea stilului de viață și tratamentul factorilor de risc majori sunt prezentate în *Secțiunea 4*. În această secțiune, sunt adăugate doar aspectele specifice bolilor.

### 6.1 Boala arterială coronariană

Managementul specific pentru sindroamele coronariene acute este prezentat în detaliu în ghidurile recente.[677-680]

În ceea ce privește terapia antitrombotică, terapia antiagregantă plachetară dublă menținută pentru 12 luni, preferabil cu prasugrel sau ticagrelor, este standardul pentru tratamentul antitrombotic post-SCA.[681-683] Există date contradictorii în ceea ce privește superioritatea prasugrelului comparativ cu ticagre-

lor.[684,685] O durată a terapiei antiagregante plachetare duble de 6 luni după un SCA este în general prea scurtă[686], însă poate fi luată în considerare la persoanele cu risc de sângerare crescut.

La pacienții cu sindroame coronariene cronice (SCC) care efectuează PCI electiv, durata standard pentru terapia antiplachetară dublă este de 6 luni, însă această perioadă poate fi scurtată la 1-3 luni atunci când riscul de sângerare este foarte înalt.[622] Clopidogrelul este inhibitorul $P2Y_{12}$ de primă intenție, însă prasugrelul și ticagrelorul pot fi luate în considerare după intervenții complexe.[622]

Prelungirea dublei terapii antiagregante plachetare >12 luni secundare PCI, atât pentru SCA cât și pentru SCC, poate fi o opțiune pentru pacienții care tolerează bine tratamentul și au caracteristici de risc ischemic înalt.[687,688] La pacienții cu boală coronariană stabilă, inhibiția dual folosind o doză mică de rivaroxaban (2,5 mg de două ori pe zi) și aspirina a arătat îmbunătățirea rezultatelor CV, cu prețul creșterii numărului de evenimente hemoragice majore, comparativ cu aspirina în monoterapie.[83]

Luând în considerare cele mai sus, și în acord cu Ghidurile SCC[622], adăugarea unui al doilea agent antitrombotic (inhibitor $P2Y_{12}$ sau doză mică de rivaroxaban) la cel cu aspirină pentru prevenția secundară pe termen lung ar trebui luată în considerare pentru pacienții care au risc ischemic înalt și nu au risc mare de sângerare. Poate fi de asemenea luată în considerare la pacienții cu risc ischemic moderat și fără risc mare de sângerare, dar beneficiile în această situație sunt mai mici.[622] Mai multe detalii despre opțiunile de terapie antitrombotică sunt prezentate în Ghidurile ESC pentru SCC.[622]

Managementul dislipidemiei și hipertensiunii arteriale la pacienții cu boală arterială coronariană este discutat în cadrul *Secțiunilor 4.6*, respectiv *4.7*. Pentru IECA (sau BRA) și beta-blocante mergeți la Ghidurile ESC pentru diagnosticul și managementul SCC din 2019.[622]

## 6.2 Insuficiența cardiacă

Managementul IC urmărește îmbunătățirea ratei mortalității, a spitalizărilor și calității vieții.[690] Pentru atingerea acestor scopuri, sunt necesare programe de management multidisciplinar și de urmărire structurată a pacienților prin educarea acestora, optimizarea tratamentului medicamentos, utilizarea facilităților temedicinei, modificarea stilului de viață, suport psihosocial și acces îmbunătățit la îngrijiri medicale.[691-694]

În ceea ce privește managementul factorilor de risc CV, aceleași reguli de bază se aplică celor cu/fără IC. Totuși, pentru cei cu IC, nivelurile scăzute ale colesterolului seric[695,696] și greutatea corporală scăzută sunt asociate cu o creștere a mortalității[697,698]. Inițierea terapiilor de scădere a nivelului colesterolului nu este recomandată la pacienții cu IC în lipsa unor indicații convingătoare pentru utilizarea acestora.[3] În timp ce

**Recomandări pentru pacienții cu boală arterială coronariană**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Aspirina 75-100 mg/zi este recomandată pentru pacienții cu infarct miocardic în antecedente sau revascularizare.[619] | I | A |
| Aspirina 75-100 mg/zi poate fi luată în considerare la pacienții fără istoric de infarct miocardic sau revascularizare, însă cu dovezi imagistice definitive pentru BCV aterosclerotică.[622] | IIb | C |
| În cazul SCA, este recomandată dubla terapie antiagregantă plachetară cu un inhibitor de $P2Y_{12}$ adăugat la aspirină pentru 12 luni, cu excepția situațiilor în care există contraindicații precum un risc crescut de sângerare.[681-683] | I | A |
| La pacienții cu SCC, este recomandată adăugarea de clopidogrel 75 mg/zi la aspirină pentru 6 luni după angioplastia coronariană, indiferent de tipul de stent folosit, cu excepția situației în care este indicată doar pentru 1-3 luni din cauza riscului înalt sau apariției unei hemoragii amenințătoare de viață.[622] | I | A |
| Adăugarea unui al doilea medicament antitrombotic (inhibitor de $P2Y_{12}$ sau doză mică de rivaroxaban) la aspirină pentru prevenția secundară pe termen lung ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc ischemic înalt și în absența riscului hemoragic înalt.[83,622,687-689] | IIa | A |
| Adăugarea unui al doilea medicament antitrombotic la aspirină pentru prevenția secundară pe termen lung poate fi luată în considerare la pacienții cu risc ischemic moderat și în absența riscului hemoragic înalt.[83,622,687-689] | IIb | A |
| IECA (sau BRA) sunt recomandați în situația în care pacientul are alte comorbidități (ex. IC, hipertensiune arterială sau DZ)[622] | I | A |
| Beta-blocantele sunt recomandate pentru pacienții cu disfuncție de VS sau IC sistolică.[622] | I | A |
| Pentru pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită este recomandat tratamentul oral cu agenți hipolipemianți pentru atingerea țintelor de LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) și o reducere ≥50% a LDL-C comparativ cu valoare de bază | I | A |

BCV = boală cardiovasculară, BRA = blocant al receptorilor de angiotensină, DZ = diabet zaharat, IC = insuficiență cardiacă, IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, LDL-C = colesterol LDL, SCA = sindrom coronarian acut, SCC = sindrom coronarian cronic, VS = ventricul stâng.
[a] Clasă de recomandare;
[b] Nivel de recomandare.

**Recomandări privind tratamentul farmacologic și non-farmacologic al pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasele II-IV conform *New York Heart Association*) cu fracție de ejecție scăzută (fracție de ejecție a ventriculului stâng <40%), cu beneficii clinice dovedite, inclusiv asupra morbidității și mortalității cardiovasculare**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Este recomandat ca pacienții cu IC să fie introduși într-un program cuprinzător de RC pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces datorate IC.[c] [691-694] | I | A |
| Recuperarea cardiacă bazată pe exercițiu este recomandată pacienților stabili simptomatici cu IC cu fracție de ejecție redusă pentru a reduce riscurile de spitalizare cauzate de IC.[700,701] | I | A |
| Este recomandat screeningul pacienților cu IC pentru comorbidități CV și non-CV, care dacă sunt prezente, trebuie tratate, dacă există intervenții sigure și eficiente, nu numai cu scopul ameliorării simptomelor, dar și de a îmbunătăți prognosticul.c | I | A |
| IECA sunt recomandați împreună cu un beta-blocant și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces cauzate de IC.[702-705] | I | A |
| Beta-blocantele sunt recomandate împreună cu IECA (sau ARNI) și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă stabilă și simptomatică pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces cauzate de IC.[711-717] | I | A |
| Un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi este recomandat pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă tratați deja cu un IECA (sau BRA) și beta-blocant, pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces cauzate de IC.[718,719] | I | A |
| Sacubitril/Valsartan este recomandat ca înlocuitor pentru IECA pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces cauzate de IC la pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă.[707,730] | I | B |
| Un BRA este recomandat pentru a reduce riscurile de spitalizare cauzată de IC și deces de cauză CV la pacienții simptomatici cu IC cu fracție de ejecție redusă care nu pot tolera un IECA și/sau ARNI (acești pacienți trebuie de asemenea să primească un beta-blocant și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi)[706] | I | B |
| Dapagliflozin sau empagliflozin sunt recomandate, în plus față de terapia optimă cu un IECA (sau ARNI), beta-blocant și antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces cauzate de IC.[600,601,730] | I | A |
| Vericiguatul poate fi luat în considerare la pacienții simptomatici cu IC cu fracție de ejecție redusă care au avut episoade de decompensare a IC în ciuda tratamentului cu IECA (sau ARNI), beta-blocant și antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, pentru a reduce riscurile de spitalizare cauzate de IC și deces de cauză CV.[722] | IIb | B |
| Diureticele sunt recomandate pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă și semne și/sau simptome de congestie pentru a reduce riscul de spitalizare cauzată de IC.[723,724] | I | C |
| Ivabradina ar trebui luată în considerare pentru pacienții simptomatici cu FEVS ≤35%, în ritm sinusal și cu AV în repaus ≥70 b.p.m în ciuda tratamentului cu doza dovedită a fi eficientă de beta-blocant (sau doza maximă tolerată), un IECA (sau ARNI) și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, pentru a reduce riscul de spitalizare cauzată de IC și de deces de cauză CV.[725] | IIa | B |
| Ivabradina ar trebui luată în considerare pentru pacienții simptomatici cu FEVS ≤35%, în ritm sinusal și cu AV de repaus ≥70 b.p.m care nu pot tolera sau au contraindicație de tratament cu beta-blocant, pentru a reduce riscul de spitalizare cauzată de IC și de deces de cauză CV. Acești pacienți trebuie de asemenea să primească tratament cu IECA (sau ARNI) și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi.[726] | IIa | C |
| Hidralazina și isosorbidul dinitrat ar trebui luate în considerare pentru pacienții care se identifică ca făcând parte din rasa neagră, cu FEVS ≤35% sau cu FEVS <45% și un VS dilatat și IC clasa III-IV NYHA, în ciuda tratamentului cu IECA (sau ARNI), beta-blocant și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces cauzate de IC.[731] | IIa | B |
| Hidralazina și isosorbidul dinitrat pot fi luate în considerare la pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă simptomatici care nu pot tolera IECA, BRA sau ARNI (sau dacă acestea sunt contraindicate), pentru a reduce riscul de deces.[728] | IIb | B |
| Digoxinul poate fi luat în considerare pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă simptomatică, în ritm sinusal, în ciuda tratamentului cu IECA (sau ARNI), beta-blocant și antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, pentru a reduce riscul de spitalizare (de toate cauzele și cauzat de IC)[729] | IIb | B |

ARNI = Inhibitor al receptorului de angiotensină și neprilizinei; AV = alura ventriculară; BRA = blocanți ai receptorilor de angiotensină; CV = cardiovascular; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; IC = insuficiență cardiacă; IECA = inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; NYHA = New York Heart Association; RC = reabilitare cardiacă; VS = ventricul stâng.
[a]Clasă de recomandare;
[b]Nivel de evidență;
[c]Se aplică tuturor pacienților cu IC, indiferent de fracția de ejecție a ventriculului stâng.
Pentru recomandările privind implantarea de defibrilator cardiac și terapia de resincronizare cardiacă, vedeți[690].

scăderea involuntară în greutate este asociată cu un prognostic mai prost indiferent de IMC de bază, efectele scăderii intenționate în greutate rămân neclare.

Pe de altă parte, antrenamentele regulate (în mod particular exercițiile aerobice combinate cu cele de rezistență) îmbunătățesc starea clinică la toți pacienții

cu IC.[650,699,700] și îmbunătățesc prognosticul și povara bolii în cazul IC cu fracție de ejecție redusă.[700,701]

Este recomandat screeningul tuturor pacienților cu IC, atât pentru comobiditățile CV, cât și pentru cele non-CV; dacă sunt prezente, acestea trebuie tratate.[690] Patologiile incluse sunt boala coronarină, hipertensiunea arterială, dislipidemiile, DZ, obezitatea, cașexia și sarcopenia, disfuncțiile tiroidiene, BCR, anemia, deficitul de fier și apneea în somn.[690]

Pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă simptomatică, antagoniștii neurohormonali (IECA,[702-705] BRA,[706] ARNI,[707-710] beta-blocantele[711-717] și antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi[718,719]) îmbunătățesc supraviețuirea și reduc riscul spitalizărilor cauzate de IC.[690] Aceste medicamente reduc de asemenea și riscul de evenimente CV la pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă simptomatică.[702-719] Aceste medicamente ar trebui titrate până la doza maximă tolerată, care poate fi diferită pentru femei și bărbați, mai ales la pacienții care au fost recent externați după o spitalizare pentru IC.[690,720,721]

Inhibitorii SGLT2 (în prezent dapagliflozin și empagliflozin) suprapuși terapiilor blocante neurohormonale, reduc riscul de deces de cauză CV și agravările IC la pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă, cu sau fără DZ[600,601], și sunt recomandați tuturor pacienților cu IC cu fracție de ejecție redusă simptomatică tratată deja cu IECA (sau ARNI), un beta-blocant și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi.

Recent, un stimulant solubil al receptorului de guanilat ciclază administrat oral (vericiguat), administrat concomitent cu tratamentul neurohormonal standard la pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă simptomatică cu spitalizare recentă, a arătat reducerea compusă a deceselor de toate cauzele sau a spitalizării cauzate de IC.[722]

Alte medicamente aduc beneficii suplimentare moderate în cazul pacienților selectați cu IC cu fracție de ejecție redusă simptomatică. Diureticele,[723,724] ivabradina,[725,726] și hidralazina[727,728] ar trebui luate în considerare, iar digoxinul[729] poate fi considerat terapie complementară pentru anumiți pacienți cu IC cu fracție de ejecție redusă simptomatică. O parte din aceste tratament reduc morbiditatea și mortalitatea de cauză CV (ex ivabradina).

Suplimentar, pentru pacienții selectați cu IC cu fracție de ejecție redusă simptomatică există indicație de implantare de cardiodefibrilator pentru reducerea riscului de moarte subită de cauză cardiacă și a mortalității de toate cauzele și indicație de terapie de resincronizare cardiacă pentru reducerea morbidității și mortalității (pentru detalii suplimentare mergeti la Ghidul de IC din 2021).[690]

## 6.3 Bolile cerebrovasculare

Intervențiile privind bolile cerebrovasculare depinde de tipul de eveniment, ischemic sau hemoragic[732,733]. Evenimentele ischemice sunt în general cauzate de procesele aterotrombotice, emboliile cardiace sau de boala de vase mici[734]. Alte mecanisme (ex. disecția de aortă, foramenul ovale patent, trombofiliile, bolile genetice) sunt relativ rare. Hemoragiile intracerebrale sunt în general cauzate de angiopatia hipertensivă și/sau angiopatia amiloidă cerebrală[735]. Sângerarea poate fi declanșată de creșteri ale valorilor tensionale, utilizarea anticoagulantelor sau de coagulopatii[733,735].

La pacienții cu AVC ischemic sau AIT, antitromboticele previn evenimentele vasculare viitoare. Ischemia de etiologie cardioembolică, ce se produce mai ales în fibrilația atrială, necesită tratament anticoagulant (vezi *Secțiunile 3.4.3* și *6.6*)[736-742]. În mecanismele non-cardioembolice, administrarea tratamentului de inhibiție plachetară este recomandată[619,620,743-753].

Aspirina este cel mai studiat medicament antitrombotic la AVC-urile ischemice non-cardioembolice. Aspirina în doză de 75-150 mg/zi reduce riscul de recurență a AVC ischemic și a evenimentelor vasculare severe[619,743]. Clopidogrelul a arătat o ușoară superioritate față de aspirină[620]. La pacienții cu AVC ischemic sau AIT și stenoză carotidiană ipsilaterală, ticagrelorul asociat cu aspirina comparativ cu aspirina în monoterapie a redus riscul de AVC și deces la 1 lună, fără creșterea hemoragiilor severe[754]. Asocierea aspirinei la clopidogrel a dus la o reducere nesemnificativă a evenimentelor vasculare majore și la o creștere a riscului de sângerare pe termen lung[747-749]. Totuși, la pacienții cu AVC ischemic minor sau AIT, administrarea pe termen scurt a DAPT cu aspirină și clopidogrel a fost benefică[750,751]. În mod similar, ticagrelor și aspirină vs. aspirină în monoterapie reduce rata de AVC și deces la 30 zile după AVC ischemic sau AIT ușor sau moderat, ce nu au fost tratate prin tromboliză sau trombectomie. Totuși, DAPT cu ticagrelor și aspirină nu a îmbunătățit incidența dizabilităților și a contribuit la apariția sângerărilor severe[755]. DAPT cu dipiridamol plus aspirină a demonstrat de asemenea superioritate față de aspirina singură[744]. La pacienții cu AVC ischemic, totuși, dipiridamolul plus aspirina vs. clopidogrelul în monoterapie a arătat rate similare de AVC recurent, inclusiv hemoragic[745], dar cu mai multe evenimente hemoragice majore. La pacienții cu AVC ischemic non-cardioembolic, antagoniștii orali ai vita-

**Recomandări pentru pacienții cu boală cerebrovasculară**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Se recomandă îmbunătățirea factorilor de risc dependenți de stilul de viață și tratamentul farmacologic corespunzător la pacienții cu evenimente cerebrovasculare[732,733,741] | I | A |
| Se recomandă tratament preventiv antitrombotic la pacienții cu AVC ischemic sau AIT; alegerea antitromboticului depinde de mecanismul evenimentului. Utilizarea unui antiagregant plachetar este recomandată pacienților cu AVC ischemic sau AIT non-cardioembolic, iar utilizarea unui anticoagulant este recomandată pacienților cu AVC ischemic sau AIT cardioembolic.[732,741] | I | A |
| Se recomandă tratament preventiv doar cu aspirină sau dipiridamol plus aspirină sau doar cu clopidogrel la pacienții cu AVC ischemic sau AIT non-cardioembolic[620,743-745]. | I | A |
| Ar trebui luat în considerare tratamentul dublu antiagregant plachetar cu aspirină și clopidogrel sau aspirină și ticagrelor pentru 3 săptămâni după evenimentul acut la pacienții cu AVC ischemic minor[c] sau AIT[750,751,755] | IIa | A |
| Se recomandă scăderea valorilor tensionale la pacienții cu AVC sau AIT ce au TA ≥140/90 mmHg[757,766] | I | A |

AIT = accident ischemic tranzitor; AVC = accident vascular cerebral; TA = tensiune arterială.
[a]Clasă de recomandare;
[b]Nivel de evidență;
[c]Accidentul vascular cerebral minor este definit prin scor pe scala National Institutes of Health Stroke Scale ≤3 sau ≤5, în funcție de trial.

minei K nu sunt superiori aspirinei și se asociază cu un risc hemoragic mai mare[752,753]. În absența unei cauze clare de ischemie, cu o sursă ocultă cardioembolică posibilă (ex. AVC embolic de cauză necunoscută), nici dabigatranul, nici rivaroxabanul nu sunt superioare aspirinei[756,757].

Recomandările privind controlul TA și al lipidelor sunt similare cu recomandările generale menționate în *Secțiunile 4.6* și *4.7.4*. La pacienții cu boală cerebrovasculară ischemică sau hemoragică ce au TA ≥140/90 mmHg, scăderea TA reduce riscul de recurență a AVC[758,759]. Țintele TA și tratamentul medicamentos optim nu sunt clare la acest grup de pacienți[760]. Cele mai multe dovezi sunt disponibile pentru IECA, BRA și diuretice. Comorbiditățile pot orienta alegerea medicamentelor antihipertensive. La pacienții cu AVC lacunar, ținta TAS este <130 mmHg.[761]

La pacienții cu AVC (ischemic sau hemoragic) sau AIT cu un nivel al LDL-C între 100-190 mg/dL, atorvastatina în doză de 80 mg/zi reduce incidența globală a AVC și a evenimentelor cardiovasculare[762]. Un trial recent a susținut o țintă a LDL-C de <1,8 mmol/L (70 mg/dL)[508].

Dovezi ale leziunilor cerebrovasculare (ex. hiperintensități la nivelul substanței albe, lacune, ischemie non-lacunară) în absența unui istoric de AVC este o descoperire relativ comună la examenele imagistice neurologie, mai ales la pacienții vârstnici. Boala cerebrovasculară silențioasă este un semn de risc crescut de AVC[763,764]. Hipertensiunea arterială, DZ și fumatul contribuie la apariția acestor leziuni și ar trebui tratate. Nu există studii cu privire la cele mai bune opțiuni terapeutice pentru ischemia cerebrală silențioasă[765].

## 6.4 Boala arterială a membrelor inferioare

Boala arterială a membrelor inferioare simptomatică sau asimptomatică (IGB ≤0,90) este asociată cu dublarea ratei de evenimente coronariene la 10 ani, a mortalității cardiovasculare și mortalității de toate cauzele.[125] La 5 ani de la diagnosticul BAP, 20% dintre pacienți dezvoltă IMA sau AVC și mortalitatea este de 10-15%.[767]

Toți pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare necesită modificarea stilului de viață și terapie farmacologică. Oprirea fumatului crește distanța de mers și scade riscul de amputație.[2] În cazul pacienților cu diabet zaharat, controlul glicemic îmbunătățește prognosticul membrelor.[768] Statinele oferă un beneficiu modest asupra distanței de mers și scad riscul de evenimente adverse la nivelul membrelor.[769,770] Combinația dintre statine și ezetimib sau inhibitor de PCSK9 are de asemenea efecte benefice.[772]

Medicația antiplachetară este utilizată pentru a preveni evenimentele cardiovasculare generale și pe cele de la nivelul membrelor. Strategia optimă antiplachetară rămâne neclară.[773] Dubla terapie antiagregantă plachetară (DAPT) se recomandă în mod curent numai după o intervenție (indiferent de tipul stentului), pentru cel puțin o lună.

În trialul COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*), rivaroxaban în doză mică adăugat la aspirină pacienților cu boli cardiovasculare cu un IGB <0,90 a redus atât evenimentele asociate BCV aterosclerotice, cât și evenimentele majore la nivelul membrelor, inclusiv amputația (HR 0,54), cu costul unui risc hemoragic mai mare.[774] Aceste rezultate, alături de beneficiile similare ale

**Recomandări pentru pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare: cea mai bună terapie medicală**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Încetarea fumatului este recomandată tuturor pacienților cu boală arterială a membrelor inferioare.[29,781] | I | B |
| Dieta sănătoasă și activitatea fizică sunt recomandate tuturor pacienților cu boală arterială a membrelor inferioare | I | C |
| Pentru pacienții cu claudicație intermitentă:<br>• Este recomandat antrenamentul fizic supravegheat[782-784] | I | A |
| • Antrenamentul fizic nesupravegheat este recomandat când antrenamentul fizic supravegheat nu este fezabil sau disponibil. | I | C |
| Terapia antiplachetară este recomandată pacienților cu boală arterială a membrelor inferioare simptomatică.[c] | I | C |
| Pentru pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare și hipertensiune arterială este recomandată menținerea TA <140/90 mmHg.[776,785,786] | I | A |
| Pentru pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare și DZ este recomandat controlul glicemic strict.[768] | I | A |
| IECA sau BRA ar trebui considerați ca terapie de primă linie pentru pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare și hipertensiune arterială[d].[575,787] | IIa | B |
| Pentru pacienții cu DZ și boală arterială a membrelor inferioare simptomatică fără risc mare de sângerare, poate fi luată în considerare o combinație cu rivaroxaban în doză mică (2,5 mg de 2 ori pe zi) și aspirină (100 mg o dată pe zi).[774] | IIb | B |

IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanți ai receptorilor angiotensinei; TA = tensiune arterială; BCC = blocante canale de calciu; DZ = diabet zaharat.
[a]Clasa de recomandare;
[b]Nivelul de evidență;
[c]Dovezile nu sunt disponibile pentru toate localizările. Când dovezile sunt disponibile, sunt prezentate recomandări specifice pentru localizările vasculare în secțiunile corespunzătoare;
[d]BCC ar trebui propuși indivizilor negri.

rivaroxaban vs. aspirină în monoterapie, sugerează un beneficiu al anticoagulantelor în boală arterială a membrelor inferioare Totuși, sunt necesare studii în plus în acest sens. Terapia antitrombotică optimă este abordată mai detaliat în Ghidul ESC/Societății Europene de Chirurgie Vasculară din 2017.[775] Este important faptul că pacienților cu boală arterială a membrelor inferioare izolată asimptomatică (ex. IGB scăzut) nu le este recomandată terapia antitrombotică.[775]

Recomandările privind managementul TA și al lipidelor sunt aceleași cu recomadările generale din *Secțiunile 4.6* și *4.7*. Țintele tratamentului hipertensiunii arteriale sunt bazate în principal pe datele din studiul INVEST (*International VErapamil-SR/Trandolapril STudy*).[776] O TAS sub 110-120 mmHg poate crește evenimentele cardiovasculare la pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare.[776] IECA și BRA reduc evenimentele cardiovasculare la pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare,[575,777] și sunt preferați (ca monoterapie sau ca parte dintr-un regim medicamentos combinat).[778] Beta-blocantele nu sunt contraindicate în boala arterială a membrelor inferioare ușoară-moderată deoarece acestea nu afectează capacitatea de mers sau evenimentele adverse la nivelul membrelor,[779] și reduc semnificativ evenimentele coronariene.[780] Cu toate acestea, beta-blocantele ar trebui luate în considerare cu atenție în caz de ischemie critică amenințătoare de membru.

## 6.5 Boala cronică de rinichi

Boala cronică de rinichi severă este asociată cu un risc cardiovascular foarte mare și este considerată un echivalent de risc pentru boala arterială coronariană (a se vedea *Secțiunea 3.2*). Pe măsură ce RFG scade, apar factori de risc netradiționali și crește riscul evenimentelor cardiovasculare non-aterosclerotice.[204] Studiile exclud adesea pacienții cu eRFG <30 mL/min/1,73 m$^2$. La pacienții dializați, sindroamele coronariene pot avea o prezentare atipică și echivalentele de angină – cum ar fi dispneea sau fatigabilitatea – sunt frecvente.[788] Managementul standard al riscului cardiovascular este eficient la pacienții dializați, dar sindroamele unice specifice hemodializei (ex. hipotensiunea în cursul dializei și siderarea miocardului) asociate cu mortalitatea complică tratamentul și modifică evoluția.

Clasificarea riscului pacienților cu diferite grade de BCR este rezumată în Tabelul 4. Tratamentul cu o statină sau combinația statină/ezetimib este recomandată pacienților cu BCR cu risc cardiovascular suficient de mare, dar nu și acelora aflați pe terapie de substituție renală. Această recomandare se bazează pe rezultate din studiul SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), care a demonstrat reducerea evenimentelor aterosclerotice majore.[525] Statinele ar trebui să fie dozate în regim moderat-intensiv, bazat pe experiența limitată și ținând cont de riscurile asociate cu regimurile foarte intensive.[543] Analiza de subgrup dintr-un studiu recent cu inhibitori de PCSK9 a arătat că beneficiile se pot extinde și pentru pacienții cu stadii mai precoce de BCR (60-90 și 30-60 mL/min/1,73 m$^2$).[789]

Tratamentul cu un IECA sau un BRA este recomandat pacienților cu DZ, hipertensiune arterilă și albu-

**Recomandări pentru pacienții cu boală cronică de rinichi: cea mai bună terapie medicală[a]**

| Recomandări | Clasa[b] | Nivel[c] |
|---|---|---|
| Tratamentul cu un IECA sau un BRA este recomandat la pacienții cu DZ, hipertensiune arterială și albuminurie. Aceste medicamente ar trebui titrate până la doza maximă tolerată. | I | B |
| Un inhibitor de SGLT2 cu beneficii dovedite asupra evoluției ar trebui luat în considerare pentru prevenția deteriorării renale și a mortalității la pacienții cu BCR.[599] | IIa | B |
| Tratamentul combinat cu IECA și BRA nu este recomandat. | III | C |

IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanți de receptori de angiotensină; BCR= boală cronică de rinichi; DZ = diabet zaharat; SGLT2 = co-transportorul de sodiu-glucoză 2.
[a]Recomandări privind managementul BCR la pacienții cu DZ se găsește în *Secțiunea 4.8*.
[b]Clasa de recomandare.
[c]Nivelul de evidență.

minurie. Aceste medicamente ar trebui titrate până la doza maximă tolerată (*Kidney Disease Improving Global Outcomes grading 1B*).

Sunt recomandate în paralel ținte individualizate ale HbA1c, între 6,5% până la <8% pacienților cu DZ și BCR non-dependentă de dializă. Rolul inhibitorilor de SGLT2 și agoniștilor de receptori de GLP1 în BCR asociată cu DZ este abordat în *Secțiunea 4.8*. Dapagliflozinul a prezentat efecte promițătoare reno- și cardioprotectoare,[599] și se derulează mai multe studii care investighează inhibitorii de SGLT2 la pacienții cu BCR fără DZ.[790]

Per ansamblu, managementul bolii arteriale coronariene la pacienții cu BCR ar trebui ghidat atât de modificarea prezentării clinice în BCR, cât și de comorbidități și de riscul de efecte adverse ale tratamentului. Tratamentul factorilor de risc stabiliți este adesea suboptim la pacienții cu BCR.

## 6.6 Fibrilația atrială

Simpla abordare holistică '*Atrial fibrillation Better Care*' (ABC) ('A' = Anticoagulation/Avoid stroke = Anticoagularea/Evitarea AVC; 'B' = Better symptom management = Gestionarea mai bună a simptomatologiei; 'C' = Cardiovascular and Comorbidity optimization = Optimizarea cardiovasculară și a comorbidităților) eficientizează îngrijirea integrată a pacienților cu FA.[215] Calea ABC scade riscul de mortalitate de toate cauzele și compozitul de AVC, sângerare majoră, deces cardiovascular sau de primă spitalizare[791] și scade frecvența evenimentelor cardiovasculare[792,793] și costurile pentru sănătate.[794]

Componenta 'C' din calea ABC se referă la identificarea și managementul afecțiunilor concomitente, a factorilor de risc cardiometabolic și a factorilor nesănătoși ai stilului de viață. Tratamentul afecțiunilor subiacente îmbunătățește controlul ritmului în FA persistentă și IC.[216] În cazul pacienților obezi, scăderea în greutate previne recurențele și simptomele FA.[795-802] Ținând cont de faptul că hipertensiunea arterială precipită FA, tratamentul hipertensiunii este obligatoriu. Excesul de alcool este un factor de risc pentru FA depistată incidental[803,804], iar abstinența a redus recurențele FA la consumatorii constanți.[798] Multiple studii au demonstrat efecte benefice ale exercițiului fizic/activității fizice moderate.[805,807] Totuși, incidența FA pare să fie mai mare la atleții de performanță, acest lucru fiind legat în principal de sporturile de anduranță.[808,811] Pacienții ar trebui încurajați să practice exerciții fizice de intensitate moderată și să rămână activi din punct de vedere fizic pentru a preveni apariția sau recurența FA, dar să evite exercițiile fizice excesive de anduranță. Reabilitarea cardiacă este un program recomandat universal pentru pacienții cu SCA și/sau

**Recomandări privind intervențiile asupra stilului de viață și managemantul factorilor de risc și a afecțiunilor concomitente la pacienții cu fibrilație atrială[215]**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Identificarea și managementul factorilor de risc și afecțiunilor concomitente sunt recomandate ca parte integrantă a tratamentului.[795] | I | B |
| Modificarea stilului de viață nesănătos și terapia țintită a bolilor intercurente este recomandată pentru a reduce povara FA și severitatea simptomelor.[216,795-802] | I | B |
| Este recomandat controlul atent al TA la pacienții cu FA și HTA pentru a reduce recurențele FA și riscul de AVC și sângerare.[800,801] | I | B |
| La pacienții obezi cu FA, scăderea în greutate alături de managementul altor factori de risc ar trebui luate în considereare pentru a reduce incidența, progresia și recurențele FA, dar și simptomele.[795-797] | IIa | B |
| Sfatul și managementul evitării alcoolului în exces ar trebui luate în considerare pentru prevenția FA și la pacienții candidați la terapia antocoagulantă orală.[798,803,804] | IIa | B |
| Activitatea fizică ar trebui luată în considerare pentru a ajuta la prevenirea apariției sau recurenței FA, cu excepția exercițiilor de anduranță excesive, care pot provoca FA.[805-812] | IIa | C |
| Managementul optim al apneei obstructive în somn ar putea fi luat în considerare pentru a reduce incidența, progresia, recurențele FA, dar și simptomele.[813-816] | IIb | C |

FA = fibrilație atrială; HTA = hipertensiune arterială; AVC = accident vascular cerebral.
[a]Clasa de recomandare;
[b]Nivelul de evidență.

revascularizare și pentru pacienții cu IC.[639,640,655] Beneficiile recuperării cardiace bazate pe exercițiu sunt mai incerte la pacienții cu FA, dar RC este în continuare recomandată pacienților cu indicațiile menționate mai sus.[812] CPAP poate îmbunătăți controlul ritmului și poate diminua recurențele FA la pacienții cu apnee obstructivă în somn.[813,816] Controlul glicemic intensiv nu afectează frecvența episoadelor de FA *de novo*.[817] Controlul glicemic optim de-a lungul a 12 luni înainte de ablație reduc, totuși, riscul de recurență a FA după ablație.[818] Toți pacienții cu IC și FA ar trebui să primească tratament conform ghidului de IC.[819]

## 6.7 Multimorbiditatea

Populația vârstnică este în rapidă creștere, iar supraviețuirea după un eveniment CV acut s-a îmbunătățit,[820] ceea ce duce la creșterea numărului pacienților vârstnici cu BCV și morbidități multiple.[821,822] Această dezvoltare este asociată cu costuri mai mari pentru sistemul de sănătate,[823,824] prognostic mai nefavorabil, rate mai mari ale reinternărilor,[825] și mortalitate.[826]

Până la 70% dintre pacienții cu vârste ≥70 ani au cel puțin o BCV și două treimi dezvoltă, de asemenea, comorbidități non-CV. Multimorbiditatea este importantă la pacienții cu BCV.[823]

Afecțiunile cele mai prevalente la pacienții cu vârste peste 60 ani sunt HTA, dislipidemia, boala cardiacă ischemică, aritmiile, DZ și boala arterială coronariană.[823] Alte comorbidități frecvente includ anemia și artrita. Tulburările de vedere, problemele spatelui și gâtului, osteoartrita, BPOC, depresia și cancerul sunt cele mai frecvente comorbidități non-CV la pacienții cu BCV. Majoritatea studiilor nu au evidențiat diferențe între cele două sexe în ceea ce privește numărul comorbidităților. În orice caz, bărbații prezintă mai multe comorbidități CV, iar femeile prezintă mai multe comorbidități non-CV (în special, mai multă depresie).[822,826,827]

Până acum, ghidurile pentru tratamentul BCV s-a concentrat în principal doar pe bolile cardiovasculare. La pacienții cu multiple comorbidități, aplicarea unui singur ghid pentru o BCV cel mai adesea nu este fezabilă, ținând cont de faptul că prevalența competiției terapeutice este foarte mare (22,6%)[820] și tratamentul pentru o afecțiune poate agrava afecțiunile coexistente. Provocările în gestionarea BCV și multimorbiditatea sunt interacțiunile boală-boală, boală-medicament și medicament-medicament.[820] În plus, farmacocinetica poate fi diferită la pacienții cu comorbidități, iar speranța de viață trebuie luată în considerare când se începe o nouă medicație. O abordare bazată pe valorile pacientului ar trebui întotdeauna discutată și propusă, pe cât posibil.[820] Beneficiul incremental al medicației, atunci când este adăugată la un regim deja complex, este adesea incert.[828] În plus, îngrijirea pacienților cu BCV și comorbidități este adesea fragmentată și oferită de mai mulți medici, complicând luarea deciziilor și aderența la medicația recomandată.[820]

Pacienții cu BCV și comorbidități au fost subreprezentați în majoritatea studiilor clinice care stau la baza ghidurilor. Trialurile clinice care includ pacienți cu multimorbidități și obiective care contează pentru pacienți, trialurile pragmatice și utilizarea de registre ar putea ajuta la elucidarea tratamentului și îngrijirii optime la pacienții cu BCV și multimorbidități.[820]

Există o pledoarie pentru schimbarea de paradigmă de la îngrijirea centrată pe boală la îngrijirea centrată pe pacient pentru pacienții cu BCV și multimorbidități, având în prim-plan obiectivele de îngrijire ale pacienților.[828] „Ce contează pentru tine?" ar trebui să fie întrebarea centrală, în loc de „Care e problema?".

Îngrijirea centrată pe pacient ar trebui să includă evaluarea preferințelor pacientului, interpretarea dovezilor și aplicabilitatea acestora la specificul fiecărui pacient, calcularea prognosticului general, inclusiv speranța de viață, statusul funcțional, calitatea vieții și fezabilitatea clinică. Aderența la tratament, apariția reacțiilor adverse ale medicației, povara economică și stresul experimentat de către cei care îi îngrijesc ar trebui luate în considerare atunci când se optimizează terapiile și planurile de îngrijire, când aderența la medicația esențială este importantă, iar medicamentele non-esențiale sunt oprite.[828] În plus, planurile de îngrijire avansată ar trebui inițiate precoce. Este necesară existența echipelor multidisciplinare și colaborarea strânsă între medicii de medicină primară și specialiști. În final, sistemele automate de suport a deciziilor pentru multimorbiditate și BCV ar putea ajuta la alinierea dovezilor relevante și luarea deciziilor adecvate.[829]

# 7. Mesaje cheie

### Factorii de risc și statificarea riscului

- Principalii factori de risc pentru BCV aterosclerotică sunt colesterolul, TA, fumatul de țigarete, DZ și obezitatea.
- Factorii de risc sunt tratați într-o manieră etapizată pentru a atinge scopurile finale ale tratamentului la persoanele aparent sănătoase, pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită și pacienții cu DZ.
- Riscul CV la 10 ani este estimat la persoanele

aparent sănătoase cu vârste între 40-69 ani prin intermediul SCORE2 și la persoanele cu vârste ≥70 ani prin intermediul SCORE2-OP.
- Pragurile de risc CV la 10 ani specifice vârstelor – alături de luarea în considerare a modificatorilor de risc, fragilității, comorbidităților, a riscul CV pe termen lung, a beneficiilor tratamentului, polipragmaziei și preferințelor pacientului – ghidează deciziile în legătură cu tratamentul dislipidemiilor și hipertensiunii arteriale.
- Sunt diverse opțiuni de a comunica riscul (rezidual) CV și acestea ar trebui adaptate fiecărui pacient.

## Modificatorii riscului

- Stresul psihosocial este asociat cu risc de BCV aterosclerotică.
- Scorurile de risc actuale pot sub- sau supraestima riscul CV la diferite grupuri etnice minoritare.
- Scorul de calciu coronarian este cea mai bună metodă imagistică consacrată care îmbunătățește stratificarea riscului CV.
- Fragilitatea este un factor de risc funcțional de morbiditate și mortalitate atât CV, cât și non-CV.
- Evaluarea fragilității nu este o metodă de a determina eligibilitatea pentru un anumit tratament, dar mai degrabă ajută la construirea unui plan de îngrijire individualizat cu priorități predefinite.
- Istoricul familial ar trebui interogat de rutină și descoperirea unui istoric familial pozitiv de BCV aterosclerotică prematură ar trebui urmată de evaluarea cuprinzătoare a riscului CV.
- Datele curente nu susțin utilizarea scorurilor genomice de risc în evaluarea riscului CV pentru prevenția primară.
- Dezvoltarea și prognosticul BCV aterosclerotice sunt legate de modificările mediului social.
- Poluarea aerului este puternic asociată cu BCV aterosclerotică.
- Biomarkerii adiționali circulanți și urinari nu ar trebui dozați de rutină.
- Evaluați riscul CV la persoanele obeze.

## Afecțiuni clinice

- BCR este un factor de risc independent pentru BCV aterosclerotică, iar BCV aterosclerotică este principala cauză de deces în BCR.
- Reducerea pe termen scurt a albuminuriei cu aproximativ 30% la începerea inhibiției SRAA este asociată cu ameliorarea prognosticului CV și a rezultatelor renale.
- Similar, inhibitorii de SGLT2 sunt asociați cu beneficii pe termen lung asupra riscurilor CV și renale.
- FA este asociată cu un risc crescut de deces și cu un risc CV crescut.
- IC ischemică constituie cea mai avansată manifestare clinică a aterosclerozei la nivelul miocardului.
- Diagnosticul IC evidente și al disfuncției de VS asimptomatice, cresc riscul de evenimente CV (infarct miocardic, AVC ischemic, deces CV).
- Există o suprapunere între factorii de risc pentru cancer și cei pentru BCV; riscul CV la pacienții cu cancer depinde atât de toxicitatea CV a tratamentelor cât și de factorii legați de pacient.
- Semnele și simptomele de disfuncție cardiacă ar trebui monitorizate înainte, periodic în timpul și după tratament.
- Exercițiul fizic ar trebui puternic recomandat, în special exercițiile aerobice, pentru a preveni cardiotoxicitatea.
- BPOC este un factor de risc major pentru BCV, în special BCV aterosclerotică, AVC și IC.
- Pacienții cu BPOC sunt susceptibili la apariția aritmiilor (FA și tahicardie ventriculară) și moarte cardiacă subită.
- Toți pacienții cu BPOC ar trebui evaluați pentru BCV.
- Medicația frecvent folosită pentru BPOC este de obicei sigură în ceea ce privește efectele adverse CV.
- Afecțiunile inflamatorii cronice cresc riscul CV.
- Infecția cu HIV este asociată cu un risc crescut de boală arterială a membrelor inferioare și boală arterială coronariană.
- Există o asociere între gripă și parodontită și BCV aterosclerotică.
- Migrena, în special migrena cu aură, este un factor de risc independent pentru AVC și boala cardiacă ischemică.
- Riscul de AVC ischemic la persoanele cu migrenă cu aură este crescut de utilizarea contraceptivelor orale combinate și fumatul de țigarete.
- Somnul neodihnitor și durata somnului care variază semnificativ peste sau sub optimul de 7 ore sunt asociate cu risc CV crescut.

- Bolile mentale sunt frecvente în populația generală (prevalență la 12 luni de 27%) și sunt asociate cu exces de mortalitate.
- Debutul BCV crește riscul de boli mentale de 2,2 ori, ceea ce determină un prognostic mai nefavorabil.
- Unele boli mentale – chiar simptome de anxietate și depresie – sunt asociate cu dezvoltarea BCV și cu un prognostic mai nefavorabil la cei cu BCV existente (boală coronariană, HTA, FA, IC).
- Excesul de mortalitate este în principal cauzat de factorii de risc comportamentali (ex. dependența de fumat) și afectarea capacității de autoîngrijire (ex. aderența la tratament).
- Boala ficatului gras non-alcoolic este asociată cu alți factori de risc cardiometabolici.
- Pacienții cu boala ficatului gras non-alcoolic ar trebui evaluați și pentru alți factori de risc cardiometabolici.
- Afecțiuni specifice sexului:
  - Preeclampsia și hipertensiunea legată de sarcină sunt asociate cu un risc CV mai crescut.
  - Sindomul ovarelor polichistice conferă un risc semnificativ de dezvoltare a DZ în viitor.
  - Disfuncția erectilă este asociată cu evenimente viitoare CV și mortalitate la bărbați.
  - Riscul CV ar trebui evaluat la bărbații cu disfuncție erectilă.
  - Interogarea despre disfuncția erectilă ar trebui să fie o procedură standard în evaluarea de rutină a riscului CV la bărbați.

## Factori de risc și intervenții la nivel individual

- Exercițiul fizic regulat este un pilon principal în prevenția BCV aterosclerotice.
- Exercițiul fizic aerobic în combinație cu exercițiile de rezistență și reducerea petrecerii timpului într-o manieră sedentară sunt recomandate pentru toți adulții.
- O dietă sănătoasă reduce riscul de BCV și de alte boli cronice.
- O schimbare de la un model de alimentație mai degrabă animal spre o dietă bazată pe plante poate reduce riscul CV.
- Obținerea și menținerea unei greutăți sănătoase prin intermediul modificărilor stilului de viață au efecte favorabile asupra factorilor de risc (TA, lipide, metabolismul glucozei) și reduce riscul CV.
- Când modificările din dietă și exercițiu fizic – de asemenea și alte intervenții convenționale non-invazive – sunt fără succes, ar trebui luată în considerare chirurgia bariatrică la indivizii cu risc foarte înalt.
- Medicamentele anti-obezitate cu efecte protectoare asupra BCV aterosclerotice pot fi, de asemenea, luate în considerare.
- Pacienții cu boli mentale prezintă factori de risc comportamentali care necesită recunoaștere și tratament.
- Îngrijirea sănătății mentale îmbunătățește simptomele stresului și calitatea vieții, reduce riscul de suicid și poate ameliora rezultatele CV.
- Tratamentul pacienților cu BCV aterosclerotică și boli mentale necesită comunicare și cooperare interdisciplinară.
- Oprirea rapidă a fumatului reduce riscul CV și este cea mai eficientă strategie cost-eficientă pentru prevenția BCV aterosclerotice.
- Există dovezi puternice pentru intervențiile asistate medical: terapia de substituție a nicotinei, bupropion, vareniclina și combinații ale acestora. Cea mai eficientă este asistența pe durata terapiei medicale și suportul ulterior.
- Cu cât mai mic, cu atât mai bine („*Lower is better*"): efectul LDL-C asupra riscului CV pare să fie determinat atât de nivelul de bază cât și de durata totală de expunere la LDL-C.
- Reducerea nivelului LDL-C cu statine, ezetimib și – dacă e necesar și cost-eficient – inhibitori de PCSK9, scade riscul de BCV aterosclerotică proporțional cu reducerea absolută obținută a LDL-C.
- Dacă țintele LDL-C în funcție de nivelul de risc nu pot fi atinse, scopul este de a reduce LDL-C cu ≥50% și apoi strădurea de a diminua alți factori de risc ca parte a procesului de luare a deciziilor împreună cu pacientul.
- Dacă se suspectează HTA, diagnosticul ar trebui confirmat prin măsurători repetate în cabinetul medical la diferite vizite sau prin MATA sau MDTA.
- Intervențiile asupra stilului de viață sunt indicate la toți pacienții cu HTA și pot întârzia necesitatea tratamentului medical sau pot avea un efect complementar asupra reducerii TA alături de tratamentul medical.
- Tratamentul medicamentos antihipertensiv este recomandat multor adulți dacă TA în cabinetul medical este ≥140/90 mmHg și tuturor adulților dacă TA≥160/100 mmHg.

- Țintele tratamentului HTA sunt mai mici decât cele din ghidul anterior ESC de prevenție pentru toate grupele de pacienți, inclusiv pacienții vârstnici independenți.
- Utilizarea pe scară largă a combinațiilor medicamentoase într-o singură pastilă este recomandată pentru a reduce aderența slabă la tratamentul antihipertensiv.
- Un algoritm simplu de medicație ar trebui folosit pentru a trata majoritatea pacienților, bazat pe combinații ale unor blocante ale sistemului renină-angiotensină cu un blocant al canalelor de calciu sau diuretic tiazidic/tiazidic-like sau toate trei. Beta-blocantele pot fi de asemenea folosite dacă există o indicație conform ghidului.
- Mulți pacienți cu HTA vor fi la un risc suficient de a necesita tratament cu statină pentru prevenție primară. Terapia antiplachetară e indicată pentru prevenția secundară.
- O abordare multifactorială, inclusiv modificarea stilului de viață, are o importanță critică la persoanele cu DZ tip 2.
- Managementul hiperglcemiei reduce riscul de complicații microvasculare și, într-o mai mică măsură, riscul de BCV. Țintele glicemice ar trebui relaxate la pacienții vârstnici și indivizii fragili.
- Noile medicamente hipoglicemiante sunt în special importante pentru persoanele cu DZ tip 2 cu BCV aterosclerotică coexistentă și (risc crescut de) IC sau boală renală, în linii mari indiferent de nivelurile glicemiei.

## Diabetul zaharat tip 1

- Managementul intensiv al hiperglicemiei în DZ reduce riscul de complicații micro- și macrovasculare și mortalitate prematură: o țintă de 6,5-7,5% (45-58 mmol/mol) a HbA1c este recomandată.
- Metformin nu este recomandat în DZ tip 1 pentru a reduce riscul CV.
- Dapaglifozinul a fost recomandat în utilizarea la pacienții cu DZ tip 1, deși există un risc crescut de cetoacidoză diabetică cu aceste terapii.
- Țintirea altor factori de risc, în special fumatul, hipertensiunea și colesterolul, rămâne o modalitate importantă de a reduce riscul CV la pacienții cu DZ tip 1.
- Toți pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită necesită o formă de terapie antitrombotică. =
- Terapia antiinflamatorie este o stategie promițătoare în prevenția BCV.
- Pacienții după SCA și/sau bypass aorto-coronarian/PCI sau cu IC cu FEVS redusă, ar trebui să participe cât mai devreme posibil la programe structurate, multidisciplinare de recuperare cardiacă bazate pe exercițiu și programe de prevenție.
- Programele de recuperare cardiacă bazate pe exercițiu ar trebui să întrunească anumite standarde de calitate și să fie individualizate profilului fiecărui pacient.
- Participarea și aderența pe termen lung la aceste programe trebuie să fie încurajate și crescute. Telereabilitatea și mHealth ar putea ajuta la atingerea acestei ținte.

## Abordări la nivel populațional pentru prevenția bolilor cardiovasculare

### Activitatea fizică

- Un procent semnificativ al populației globului, în special populația europeană, prezintă frecvent comportament sedentar și inactivitate fizică.
- Procentul acelora care fac exercițiu fizic regulat este mai mare în rândul bărbaților decât al femeilor.
- Progresul global de a crește activitatea fizică a fost lent, în principal din cauza lipsei de conștientizare și de investiție.
- Doza optimă a diferitelor tipuri de activitate fizică pentru prevenție generală și a BCV este încă controversată și subiectul a frecvente actualizări. Creșterea activității fizice moderat-intense și reducerea timpului petrecut în șezut este totuși benefică, și orice nivel de activitate fizică este mai bun decât deloc.
- Activitatea fizică pentru promovarea sănătății ar trebui implementată de către medici în același mod ca prescrierea de medicamente și ar trebui promovată și de alți profesioniști în domeniul sănătății.
- Intervențiile bazate pe populație sunt eficiente în promovarea activității fizice pentru grupuri în funcție de vârstă, sex și rasă, pentru populații cu venit mic, mediu și mare și în diferite medii (ex. grădiniță, școli, săli de fitness, companii și locuri de muncă în general).

- Activitatea fizică la școală ar trebui practicată pentru cel puțin 3 ore/săptămână și preferabil 60 minute/zi.
- Abordările bazate pe populație sunt complementare intervențiilor centrate pe individ.
- Dieta
- Măsurile structurale, cum ar fi schimbările în lanțul de furnizori din agricultură și din industria alimentară, reformularea produselor, limitări în marketingul (digital) asupra copiilor, taxe asupra alimentelor/nutrienților nesănătoși și etichetarea nutrițională într-o manieră accesibilă consumatorului vor îmbunătăți alegerea alimentelor sănătoase.
- Mediile sănătoase în comunitate, în transportul public, la școală și la locurile de muncă vor stimula un stil de viață mai sănătos.
- Planul de Acțiune Global al OMS pentru Prevenția și Controlul Bolilor Netransmisibile 2013-2020 extins la 2025 recomandă dezvoltarea de scopuri în agendele globale, regionale și naționale. Printre cele 10 ținte intenționate a fi atinse în 2025 este și reducerea relativă cu 30% a aportului de sodiu/sare al populației.[830]

### Fumatul și utilizarea tutunului

- Adolescența e cea mai vulnerabilă perioadă pentru începerea fumatului, cu consecințe pe toată viața.
- Campaniile anterioare de prevenție au redus utilizarea tutunului mai mult în rândul fetelor decțât al băieților.
- Adolescenții ar trebui informați că fumatul nu ajută la controlul greutății.
- Cea mai eficientă măsură de a reduce începerea fumatului de către tineri este reprezentată de taxele mari pe toate produsele cu tutun.
- Ar trebui să existe restricții asupra tutunului consumat prin alte metode decât fumatul (smokeless tabacco) din cauza dovezilor puternice ale efectelor dăunătoare.
- De asemenea, ar trebui să existe restricții asupra e-cigarettes din cauza dovezilor de prejudicii.
- Pachetele simple sunt eficiente în reducerea atracției față de produsele din tutun.
- Ar trebui să existe restricții legate de reclamăe, promoții și sponsorizări în industria tutunului.
- Un scop ar fi să se ajungă la o decizie comună europeană, de a obține o Europă fără tutun până în anul 2030.

### Alcoolul

- Aportul de alcool este asociat cu mortalitate CV crescută, iar utilizarea alcoolului este principalul factor de risc pentru deces prematur și dizabilitate printre persoanele de 15-49 ani.
- Intervențiile pentru a adresa utilizarea dăunătoare a alcoolului sunt cost-eficiente, cu o recompensă bună (ex. creșterea prețului minim per unitate de băutură alcoolică și taxele pe accize, restricția accesului la băuturi alcoolice și implementarea de restricții comprehensive și interdicția reclamelor și promoțiilor la băuturi alcoolice).
- Profesioniștii din sănătate pot întreba despre consumul de alcool la fiecare evaluare medicală și ar trebui să informeze pacienții că alcoolul are un conținut ridicat de energie: acesta aduce un aport de 7 kcal/g, fără nutrienți.

### Mediul înconjurător, poluarea atmosferică și modificările climatice

- Poluarea atmosferică contribuie la mortalitate și morbiditate și crește în mod specific riscul de boli respiratorii și CV.
- Expunerea ambientală a devenit o nouă urgență, pe măsură ce poluarea atmosferică, în plus față de efectele asupra sănătății, este considerată a fi un contribuitor major la modificările climatice, în special prin arderea combustibililor fosili ce determină emisii în creștere de dioxid de carbon.

## Gestionarea riscului de boală cardiovasculară specifică

### Boala arterială coronariană

- Prevenția multidimensională este crucială asupra rezultatelor pe termen scurt și lung ale bolii coronariene.

### Insuficiența cardiacă

- Pacienții cu IC beneficiază de programe de management de îngrijire multidisciplinară.
- Câțiva antagoniști neurohormonali, de asemenea și molecule noi, ameliorează rezultatele clinice la pacienții simptomatici cu IC cu FEVS redusă.

### Bolile cerebrovasculare

- Evenimentele ischemice sunt în principal cauzate de aterotromboză, cardioembolie și boală microvasculară, în timp ce hemoragia intracerebrală este în principal determinată de angiopatia hipertensivă sau angiopatia amiloidă cerebrală.
- Antiagregantele plachetare sunt recomandate pentru evenimentele non-cardioembolice și anticoagulantele pentru evenimentele cardioembolice.
- La pacienții cu AVC sau AIT în antecedente și TA mari, reducerea TA reduce riscul de recurență.
- La pacienții cu AVC sau AIT, statinele previn BCV și evenimentele cerebrovasculare.
- Boala arterială a membrelor inferioare
- Boala arterială a membrelor inferioare este asociată cu un risc CV crescut.
- Terapia antiplachetară (singură sau în combinație cu un anticoagulant oral în doză mică) reduce riscul de evenimente adverse asupra membrelor și riscul CVglobal la pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare
- Oprirea fumatului și controlul altor factori de risc CV ameliorează prognosticul.

### Boala renală cronică

- HTA, dislipidemia și DZ sunt prevalente în rândul pacienților cu BCR și necesită o strategie de abordare a tratamentului pentru risc înalt.
- Managementul riscului include stilul de viață, oprirea fumatului, nutriția, blocarea eficientă a SRAA, controlul TA, managementul lipidelor și – în BCV stabilită – aspirina.
- Se pune o mare valoare pe programele de educare a auto-îngrijirii și îngrijirea integrată la pacienții cu DZ, BCR și BCV.

### Fibrilația atrială

- Managementul holistic al pacienților cu FA ameliorează prognosticul și reduce costurile pentru sănătate.
- Modificarea comprehensivă a factorilor de risc și țintirea afecțiunilor subiacente reduce povara și recurența FA.

### Multimorbiditatea

- Numărul pacienților cu multiple comorbidități CV și non-CV este în rapidă creștere.
- Competiția terapeutică ar trebui luată în considerare la pacienții cu multiple comorbidități, întrucât tratamentul unei afecțiuni poate agrava o altă afecțiune coexistentă.
- Este recomandată o schimbare a paradigmei de la centrarea pe boală la centrarea pe pacient la pacienții cu BCV și multiple comorbidități.

## 8. Lacune în dovezi

### Clasificarea riscului CV

- Algoritmi specifici pentru fiecare țară în cazul pacienților cu BCV stabilită și persoanelor cu DZ.
- Comparație formală a eficacității și cost-eficienței tratamentului ghidat de riscul CV vs. tratamentul ghidat de nivelul factorilor de risc.
- Comparație a preciziei modelelor de risc CV ajustate în funcție de riscul concurent vs. modelele standard de risc CV.
- Includerea potențialilor markeri de risc în modelele de risc convenționale, cum ar fi statusul socioeconomic și etnia.
- Comparație a strategiei de tratament ghidată de beneficii vs. strategie ghidată de risc în reducerea nivelului factorilor de risc și a riscului CV.
- Managementul riscului CV la persoanele vârstnice (>85 ani) cu fragilitate marcată, pentru care nu există date pentru moment.
- Comparația diferitelor metode pentru estimarea riscului CV pe termen lung și beneficiul pe termen lung al tratării factorilor de risc.

### Modificatorii de risc

### Factorii psihosociali

- Mai multe dovezi asupra faptului că factorii psihosociali îmbunătățesc predicția riscului dincolo de modelele bazate pe factori de risc clasici.

### Etnia

- Dacă recalibrarea factorilor pentru etnie este omogenă pentru diferitele țări europene.
- Riscurile asociate cu alte fonduri etnice.

### Fragilitatea

- Un consens asupra metodei de screening clinic pentru fragilitate ce poate fi aplicat asupra întregului spectru de BCV aterosclerotice.
- Contribuția cantitativă a fragilității la schema de predicție a riscului CV global.
- La ce nivel al fragilității tratamentul factorilor de risc specifici ar trebui să fie mai puțin agresiv.

### Istoricul familial

- Clarificarea rolului (genetic, socioeconomic etc.) și mecanismelor prin care istoricul familial influențează riscul CV.

### Genetica

- Potențialul scorurilor de risc poligenic de a complementa scorurile de risc existente.

### Determinanții socioeconomici

- Mai multe dovezi din diferite regiuni de risc că includerea factorilor socioeconomici îmbunătățește predicția riscului dincolo de modelele clasice de factori de risc, atât la bărbați cât și la femei.

### Expunerea din mediul înconjurător

- Dacă poluarea atmosferică reclasifică riscul pacienților, în mod individual.

### Biomarkeri

- Valoarea adăugată a biomarkerilor în stratificarea riscului.

### Afecțiuni clinice

### Boala renală cronică

- Identificarea unui biomarker bun, în afară de albuminurie, și probabil utilizarea scorului de calciu coronarian pentru a subclasifica riscul CV în BCR.
- Identificarea precoce și precisă a BCR progresive cu ajutorul unor noi biomarkeri care sunt mai sensibili decât eRFG și albuminuria.

### Fibrilația atrială

- Evaluarea efectului intervențiilor care vizează reducerea rezultatelor dincolo de AVC.
- Este FA un factor cauzator pentru creșterea morbidității și mortalității CV?
- Predicția riscului de AVC pentru pacienții cu FA cu risc scăzut.
- Dovezi în curs de dezvoltare sugerează că AVC poate apărea la pacienții cu FA chiar după ce ritmul sinusal este recuperat.

### Insuficiența cardiacă

- Rămâne necunoscut dacă pacienții cu IC cu FEVS redusă de cauză ischemică ar trebui să aibă ținte ale nivelurilor LDL-C diferite decât cele recomandate pentru prevenția secundară la indivizii fără IC.

### Cancerul

- Trialuri randomizate controlate care să utilizeze terapii de prevenție pentru a demonstra un efect clar asupra prevenției evenimentelor CV.

### Bronhopneumopatia obstructivă cronică

- Deși este probabilă existența unor căi fiziopatologice comune între BPOC și BCV, acestea sunt neclare.

### Afecțiunile inflamatorii

- Modalitatea optimă de a integra informația privind afecțiunile inflamatorii cronice asupra evaluării riscului CV.
- Efectul medicamentelor antiinflamatorii moderne asupra riscului CV [ex. anti-factor de necroză tumorală (TNF), interleukina (IL)-1, IL-17, IL-23].

### Infecțiile

- Studii pe scară largă pentru a evalua eficacitatea vaccinării antigripale sau tratamentului parodontitei în prevenția BCV.
- Asocierea infecției cu HIV și riscul total CV.

### Migrena

- Nu există date pentru a permite identificarea sigură a subgrupelor de pacienți cu migrenă care sunt în mod particular la risc înalt (ex. migrenă activă, aure cu frecvență crescută, pacienți tineri, femei).
- Rolul comorbidităților (ex. foramen ovale patent, factori trombofilici) este neclar și la acest moment nu există o indicație de screening sau management al acestor factori.

### Tulburări de somn

- Lipsesc dovezile asupra faptului că includerea somnului îmbunătățește predicția riscului.
- Sunt necesare trialuri de evaluare a căilor complexe ce leagă tulburările de somn cu BCV.

### Afecțiunile psihice

- Mecanismul exact prin care bolile psihice cresc riscul CV rămâne neclar.
- În ce mod luarea în calcul a bolilor psihice îmbunătățește modelele de risc CV.

### Boala ficatului gras non-alcoolic

- Dacă boala ficatului gras non-alcoolic crește riscul CV dincolo de factorii de risc tradiționali.

### Afecțiuni specifice sexului

- Gradul în care riscul CV crescut asociat cu anumite afecțiuni specifice femeilor apare independent de factorii de risc convenționali de BCV, deși datele la femei sunt încă reduse comparativ cu bărbații.
- Informații dacă includerea afecțiunilor specifice femeii îmbunătățește stratificarea riscului.
- Sunt date insuficiente pentru a trage concluzii asupra posibilului risc crescut de HTA sau DZ în caz de menopauză prematură.
- Studiile asupra aspectelor specifice ale BCV la populația transgender sunt rare.

### Disfuncția erectilă

- Beneficiul screeningului de rutină pentru disfuncția erectilă și cea mai eficientă metodă de evaluare sunt încă neclare.
- Beneficiul evaluării bolii vasculare subclinice la bărbații cu disfuncție erectilă și risc CV moderat-scăzut este neclar.

### Factorii de risc și intervențiile la nivel individual

Activitatea fizică și exercițiul

- Cunoștințele asupra importanței relative a variatelor caracteristici ale exercițiului fizic aerobic și de rezistență sau combinarea acestora, asupra mortalității de toate cauzele, respectiv incidenței și mortalității CV
- Înțelegerea modului în care sexul, vârsta, greutatea, rasa/etnia, ocupația și statutul socioeconomic pot modifica asocierile dintre activitatea fizică și rezultatele asupra sănătății.
- Implementarea de strategii pentru a obține aderența pe termen lung la activitate fizică.
- Evaluarea efectelor instrumentelor eHealth în promovarea activității fizice.

Nutriția

- Strategii eficiente pentru a încuraja oamenii să își schimbe dieta, să le facă plăcere și să mențină o dietă sănătoasă.

Greutatea corporală

- Cunoașterea și implementarea unui stil de viață eficient și strategii asistate medical pentru a obține pierderea în greutate și pentru a menține pe termen lung o greutate corporală sănătoasă.

Sănătatea mentală și intervențiile psihosociale

- Eficiența sănătății mentale pentru prevenția evenimentelor CV majore.
- Modul în care se pot implementa eficient măsurile pentru prevenția BCV în acest subgrup de pacienți cu boli psihice, care se află la risc înalt.

Intervenții asupra fumatului

- O înțelegere mai bună a modului în care se poate include în practica clinică oprirea eficientă a fumatului.

Lipidele

- Dovezi directe empirice derivate din trialuri clinice randomizate privind abordarea etapizată și intensificarea tratamentului. Fezabilitatea și efectele atingerii nivelurilor LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) necesită investigări viitoare, în special în îngrijirea primară.
- În special printre persoanele cu risc CV moderat-scăzut, persoane vârstnice și pentru intervenții mai noi, sunt necesare mai multe dovezi ale efectelor tratamentelor hipolipemiante asupra mortalității generale, sub formatul urmăririi pe termen lung după finalizarea trialurilor randomizate controlate.
- Cost-eficiența utilizării riscului CV pe termen lung și a scorurilor mai precise de risc CV pentru a influența intervențiile necesită studii suplimentare.
- Valoarea nivelurilor trigliceridelor sau a HDL-C ca țintă pentru terapie.
- Dacă scăderea lipoproteinei(a) sub tratament de fond reprezentat de statine, ezetimib și terapia cu inhibitori de PCSK9 poate reduce riscul de BCV aterosclerotică.
- Dacă alimentele funcționale și suplimentele alimentare cu un efect hipolipemiant pot redue în siguranță riscul CV.

Tensiunea arterială

- Care e beneficiul incremental, în plus față de calculatoarele riscului CV, a măsurătorilor AOTMH în reclasificarea riscului CV a pacienților cu HTA?
- Dovezi directe empirice din trialuri randomizate controlate pentru trecerea de la abordarea etapizată la intensificarea tratamentului.
- Care sunt beneficiile tratamentului TA pentru pacienții cu valori ale TA normal-crescute?
- Mai multe date asupra beneficiilor tratamentului TA la persoanele foarte în vârstă și influența fragilității.
- Efectul strategiilor cu pastilă unică vs. tratament multimedicamentos asupra aderenței la tratament, controlului TA și rezultatelor clinice.
- Eficiența tratamentului antihipertensiv în prevenția disfuncției cognitive sau a demenței.
- Eficacitatea și cost-eficiența procedurilor invazive și dispozitivelor pentru tratamentul HTA.
- Pragurile tratamentului TA specifice pentru femei și bărbați.

Diabetul zaharat

- Este necesar un efort suplimentar pentru a dezvolta scoruri de risc pentru evenimente adverse majore cardiace și IC la pacienții cu DZ tip 2.
- Dacă tratamentul combinat cu inhibitori de SGLT2 și agoniști ai receptorului GLP-1 reduce rata evenimentelor adverse majore cardiace și a altor evenimente, comparativ cu tratamentul separat cu aceste medicamente
- Siguranța pe termen lung a noilor clase de medicamente trebuie evaluată

Terapia antitrombotică

- Rolul terapiei antitrombotice în prevenția primară la indivizii la risc (foarte) înalt rămâne a fi stabilit.

Programele de reabilitare cardiacă și prevenție

- Efectul și metoda optimă de efectuare a recuperării cardiace bazate pe exercițiu la femei, pacienți vârstnici/fragili, pacienți cu dispozitive electronice cardiace implantabile, după transplantul cardiac sau înlocuire valvulară și la pacienții cu FA, AVC, IC cu FEVS păstrată, boală arterială a membrelor inferioare sau multiple comorbidități.
- Alternativele și modelele cost-eficiente de reabilitare cardiacă necesare pentru a asigura participarea globală, inclusiv în țările cu venituri mici și medii.
- Sunt necesare trialuri randomizate controlate mari care să investigheze efectele pe termen lung ale telereabilitării la domiciliu și mHealth.

Mediul înconjurător, poluarea atmosferică și schimbările climatice

- Studii privind nivelul de expunere individuală sunt necesare pentru a specifica mai clar efectul măsurilor.

Managementul riscului bolilor cardiovasculare specifice

Boala arterială coronariană

- Eficacitatea și siguranța aspirinei sau altor terapii antitrombotice la pacienții fără manifestări clinice de boală arterială coronariană– dar cu boală aterosclerotică identificată imagistic, cum ar fi Angio-CT coronarian – necesită evaluare suplimentară
- Terapia antitrombotică optimă pe termen lung la pacienții cu risc crescut de evenimente ischemice este nesigură.
- Studii clinice care compară eficacitatea și siguranța inhibitorilor de $P2Y_{12}$ vs. rivaroxaban în doză mică sau alți inhibitori de factor Xa, în combinație cu aspirina sunt necesare pentru a determina care subgrupuri o să aibă un beneficiu clinic mai mare cu fiecare strategie.

Insuficiența cardiacă

- Pentru pacienții cu IC cu FEVS păstrată, nicio farmacoterapie specifică sau dispozitiv implantabil nu a evidențiat modificarea riscului vreunui rezultat CV.
- Dozarea mai mică a tratamentelor pentru IC la femei cu IC cu FEVS redusă trebuie să fie studiată, deoarece femeile au fost subreprezentate în multe studii pentru IC.

Boala cerebrovasculară

- Selecția optimă a pacienților pentru o cură scurtă de dublă antiagregare plachetară.
- Regimul antihipertensiv optim și ținta TA.
- Ținta optimă a LDL-C.
- Tratamentul optim pentru pacienții cu boală cerebrovasculară silențioasă.

Boala arterială a membrelor inferioare

- Tipul și potența optimă a terapiei antitrombotice la pacienții cu diverse manifestări de boală arterială a membrelor inferioare simptomatică sau asimptomatică sunt parțial neclare.

Boala renală cronică

- Puține studii clinice privind BCV s-au concentrat pe pacienții cu BCR, în special pe aceia cu BCR avansată.
- Studii prospective suplimentare care să se concentreze pe diagnosticul, prevenția și tratamentul bolii arteriale coronariene și BCV sunt necesare în BCR.

Fibrilația atrială

- Efectele diverșilor factori de risc CV și comorbidităților în FA.
- Tratamentul optim al apneei obstructive în somn și efectele acesteia asupra progresiei și simptomelor FA.

Multimorbiditatea

- Efectul diferitelor grupuri sau combinații de comorbidități CV și non-CV asupra evenimentelor CV.
- Strategii de tratament optim, pragmatic la pacienții cu comorbidități CV și non-CV, în special concentrarea asupra aderenței la tratament și competiției terapeutice.

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| **Recomandări privind evaluarea riscului cardiovascular** | | |
| Este recomandată evaluarea sistematică globală a riscului CV la persoane cu orice factor de risc vascular major (ex. istoric familial de BCV prematură, HF, factori de risc CV cum ar fi fumatul, hipertensiunea arterială, DZ, nivelul crescut al lipidelor, obezitatea sau comorbidități ce cresc riscul CV). | I | C |
| Nu se recomandă evaluarea sistematică a riscului CV la bărbați <40 ani sau femei <50 ani fără factori de risc CV cunoscuți | III | C |
| **Recomandări privind estimarea riscului cardiovascular** | | |
| La pacienții aparent sănătoși <70 de ani fără BCV aterosclerotică stabilită, DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA este recomandată estimarea riscului CV de evenimente fatale și non-fatale la 10 ani folosind algoritmul SCORE2 | I | B |
| La pacienții aparent sănătoși cu vârsta de ≥70 de ani fără BCV aterosclerotică stabilită, DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA este recomandată estimarea riscului CV de evenimente fatale și non-fatale la 10 ani folosind algoritmul SCORE2-OP | I | B |
| Pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită și/sau DZ și/sau boală renală moderat-severă și/sau cu boli genetice/rare ale metabolismului lipidic sau ale TA sunt considerați a avea risc CV înalt sau foarte înalt | I | A |
| Este recomandat să se realizeze o intensificare treptată a terapiei țintită pe tratamentul intensiv al factorilor de risc la pacienții aparent sănătoși care prezintă risc CV înalt sau foarte înalt, dar și la pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită și/sau DZ, luând în considerare riscul CV, beneficiul tratamentului, modificatorii de risc, comorbiditățile și preferințele pacienților | I | B |
| Tratamentul factorilor de risc asociați BCV aterosclerotice este recomandat la pacienții aparent sănătoși fără DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA, care prezintă risc CV foarte înalt (SCORE2 ≥7,5% pentru vârsta de sub 50 de ani; SCORE2 ≥10% la vârsta de 50-69 de ani; SCORE2-OP≥15% pentru vârsta de ≥70 de ani). | I | C |
| **Recomandări privind comunicarea riscului cardiovascular** | | |
| Este recomandată o discuție informată cu pacientul privind riscul CV și beneficiile tratamentului, adaptată nevoilor pacientului. | I | C |
| **Recomandări privind modificatorii riscului cardiovascular** | | |
| Evaluarea de rutină a altor potențiali modificatori cum ar fi scoruri de risc genetic, markeri plasmatici sau urinari, teste vasculare sau metode imagistice (altele decât CAC sau ecografia carotidiană pentru evaluarea plăcilor de aterom), nu este recomandată. | III | B |
| **Recomandări privind modificatorii riscului cardiovascular** | | |
| Evaluarea de rutină a altor potențiali modificatori cum ar fi scoruri de risc genetic, markeri plasmatici sau urinari, teste vasculare sau metode imagistice (altele decât CAC sau ecografia carotidiană pentru evaluarea plăcilor de aterom) nu este recomandată. | III | B |
| **Recomandări privind evaluarea bolilor cardiovasculare în afecțiuni clinice specifice** | | |
| Este recomandat screeningul BVC aterosclerotice și al progresiei bolii renale, inclusiv monitorizarea modificărilor albuminuriei, la toți pacienții cu BCR, cu sau fără DZ | I | C |
| Este recomandată monitorizarea disfuncției cardiace utilizând tehnici imagistice și biomarkeri înainte, în timpul și după tratamentul cancerului | I | B |
| Este recomandat screeningul factorilor de risc ai BCV aterosclerotice și optimizarea profilului de risc CV la pacienții aflați în tratament oncologic | I | C |
| Este recomandat ca toți pacienții cu BPOC să fie evaluați în vederea diagnosticării BCV aterosclerotice și pentru identificarea factorilor de risc CV | I | C |
| La pacienții cu BCV aterosclerotică, obezitate și hipertensiune, screening-ul regulat pentru somnul neodihnitor este indicat (de exemplu prin întrebarea: „de câte ori aveți dificultăți în a adormi sau a menține somnul, sau dormiți prea mult?"). | I | C |
| Dacă este identificată o problemă semnificativă a somnului care nu răspunde la măsuri de igienă a somnului în 4 săptămâni, este recomandată evaluarea de către un specialist | I | C |
| Este recomandat ca afecțiunile psihice asociate fie cu disfuncție funcțională severă, fie cu acces limitat la serviciile de sănătate, să fie considerate drept factor cu impact asupra riscului CV total | I | C |
| Este recomandat pentru adulții de toate vârstele să încerce să efectueze cel puțin 150-300 minute/săptămână de efort de intensitate moderată sau 75-150 minute/ săptămână de activitate fizică intensă aerobică, sau un echivalent prin combinația acestora, pentru a reduce mortalitatea de orice cauză, mortalitatea CV și morbiditatea. | I | A |
| Este recomandat ca adulții care nu pot efectua 150 minute/ săptămână de activitate fizică de intensitate moderată să rămână cât mai activi posibil, în funcție de abilitățile și starea lor de sănătate | I | B |
| Este recomandată reducerea sedentarismului prin efectuarea cel puțin a unor activitaăți ușoare pe parcursul zilei pentru a reduce mortalitatea de orice cauză, mortalitatea CV și morbiditatea | I | B |
| O dietă sănătoasă este recomandată ca element esențial pentru prevenția BCV la toții pacienții. | I | A |
| Se recomandă adoptarea unei diete mediteraneene sau similară acesteia pentru scăderea riscului CV | I | A |

| | | |
|---|---|---|
| Se recomandă înlocuirea grăsimilor staturate cu grăsimi nesaturate pentru scăderea riscului CV | I | A |
| Se recomandă reducerea aportului de sare pentru scăderea TA și a riscului CV | I | A |
| Se recomandă alegerea alimentelor pe bază de plante, bogate în fibre, care includ cerealele, fructele, legumele, leguminoasele și nucile. | I | B |
| Se recomandă restricția consumului de alcool la maxim 100g pe săptămână | I | B |
| **Recomandări privind greutatea corporală** | | |
| Este recomandat ca pacienții supraponderali și obezi să își propună o reducere a greutății pentru reducerea TA, dislipidemiei și a riscului de DZ tip 2 și astfel să își îmbunătățească profilul de risc CV | I | A |
| În timp ce o varietate de diete sunt eficiente pentru scăderea în greutate, se recomandă o dietă sănătoasă din punct de vedere a riscului CV care să fie menținută pe termen lung | I | A |
| **Recomandări privind sănătatea psihică și intervențiile psihosociale la nivel individual** | | |
| Pacienții cu boli psihice necesită atenție sporită și suport pentru creșterea aderenței la modificările stilului de viață și la tratamentul medicamentos. | I | C |
| Se recomandă asistența sănătății psihice bazată pe dovezi și cooperare interdisciplinară la pacienții cu BCV aterosclerotică și boli psihice | I | B |
| La pacienții cu IC și depresie majoră, ISRS, IRSN și antidepresivele triciclice nu sunt recomandate | III | B |
| **Recomandări pentru strategii de intervenție împotriva fumatului** | | |
| Fumatul produselor din tutun ar trebui întrerupt, întrucât fumatul este o cauză importantă și independentă pentru BCV aterosclerotică | I | A |
| Se recomandă întreruperea fumatului indiferent de creșterea în greutate, deoarece creșterea în greutate nu scade beneficiile obținute prin oprirea fumatului asupra BCV aterosclerotice | I | B |
| **Recomandări privind țintele LDL-C** | | |
| O abordare de intensificare treptată a tratamentului este recomandată pentru persoanele aparent sănătoase cu risc cardiovascular înalt sau foarte înalt, dar și pacienților cu BCV aterosclerotică și/sau DZ, luând în considerare riscul CV, beneficiile tratamentului, modificatorii riscului, comorbiditățile și preferințele pacientului | I | C |
| **Recomandări privind tratamentul medicamentos la pacienți cu hipertrigliceridemie** | | |
| Tratamentul cu statine este recomandat ca medicație de primă intenție pentru reducerea riscului CV la persoane cu hipertrigliceridemie și risc înalt [trigliceride >2,3 mmol/L (200 mg/dL)] | I | A |
| **Recomandări privind tratamentul dislipidemiilor la vârstnici (≥70 ani)** | | |
| Tratamentul cu statine este recomandat pentru persoane vârstnice cu BCV aterosclerotică la fel ca la pacienții mai tineri | I | A |
| Se recomandă ca tratamentul cu statină să fie început cu o doză mică dacă există insuficiență renală semnificativă și/sau risc de interacțiuni medicamentoase. | I | C |
| **Recomandări privind tratamentul dislipidemiilor la pacienți cu diabet zaharat** | | |
| La pacienții cu DZ tip 2 cu risc foarte înalt (BCV aterosclerotică stabilită și/sau AOT severă[c]) se recomandă tratament hipolipemiant intensiv, cu o țintă finală[d] de reducere a LDL-C ≥50% și nivel seric al LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) | I | A |
| La pacienții cu DZ tip 2 >40 ani cu risc înalt, se recomandă tratament hipolipemiant cu o țintă finală de reducere a LDL-C ≥50% și nivel seric al LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) | I | A |
| **Recomandările privind managementul dislipidemiilor la pacienți cu boală cronică de rinichi moderat-severă (stadiile 3-5 conform *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)** | | |
| Utilizarea statinelor sau a combinației statină-ezetimib este recomandată pacienților cu BCR stadiile 3-5 ce nu sunt dependenți de dializă | I | A |
| La pacienții cu BCR dependenți de dializă fără BCV ateroscleroică, inițierea tratamentului cu statină nu este recomandată | III | A |
| **Rezumatul recomandărilor pentru managementul clinic al hipertensiunii arteriale** | | |
| ***Clasificarea hipertensiunii arteriale*** | | |
| Este recomandată clasificarea TA în optimă, normală, normal înaltă, sau hipertensiune grad 1-3, în funcție de valorile TA din cabinet | I | C |
| ***Diagnosticul hipertensiunii arteriale*** | | |
| Este recomandat ca diagnosticul de hipertensiune să se bazeze pe:<br>• Determinări repetate ale TA în cabinetul medical, cu ocazia unor vizite diferite, exceptând situația în care HTA este severă (ex. grad 3 și în special la pacienții cu risc înalt)<br>sau | I | C |
| • Determinarea TA în afara cabinetului folosind MATA și/sau MDTA când este fezabil | I | C |

| | | |
|---|---|---|
| ***Evaluarea AOTMH*** | | |
| Pentru evalurea AOTMH se recomandă măsurarea creatininei serice, eRFG, electroliților și RAC la toți pacienții. Se recomandă efectuarea unei ECG la toți pacienții, iar ecocardiografia este recomandată celor cu anomalii ECG sau semne/simptome de disfuncție de VS. Fundoscopia sau imagistica retinei sunt recomandate pacienților cu hipertensiune arterială grad 2 sau 3 și tututor pacienților hipertensivi cu DZ | I | B |
| ***Praguri pentru inițierea tratamentului medicamentos al hipertensiunii arteriale*** | | |
| Se recomandă inițierea tratamentului la pacienții cu hipertensiune arterială grad 1 în funcție de riscul CV absolut, beneficiul global estimat și prezența AOTMH | I | C |
| Se recomandă inițierea tratamentului pentru hipertensiunea arterială grad 2 sau 3 | I | A |
| ***Valori țintă ale TA măsurată în cabinet la pacienții hipertensivi*** | | |
| Se recomandă ca primul obiectiv al tratamentului să fie scăderea TA <140/90 mmHg la toți pacienții, iar obiectivele ulterioare să fie adaptate vârstei și comorbidităților specifice | I | A |
| La pacienții cu vârste între 18-69 ani aflați în tratament, se recomandă ca TAS să fie într-un final redusă la un interval țintă între 120-130 mmHg la majoritatea pacienților. | I | A |
| La pacienții cu vârstă ≥70 ani aflați în tratament, se recomandă ca TAS să fie în general scăzută <140 mmHg până la 130 mmHg, în funcție de toleranță | I | A |
| La toți pacienții aflați în tratament, se recomandă scăderea TAD <80 mmHg | I | A |
| ***Tratamentul hipertensiunii arteriale: modificări ale stilului de viață*** | | |
| Modificări ale stilului de viață sunt recomandate persoanelor cu tensiune arterială normal înaltă sau mai mare | I | A |
| ***Tratamentul hipertensiunii arteriale: tratamentul farmacologic*** | | |
| Se recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv cu o combinație de două medicamente la majoritatea pacienților, preferabil într-o singură pastilă. Excepție fac pacienții vârstnici fragili și cei cu hipertensiune arterială grad 1 și risc scăzut (mai ales dacă TAS <150 mmHg) | I | B |
| Se recomandă utilizarea preferențială a unei combinații dintre un blocant al SRA (inhibitor al ECA sau sartan) cu un BCC sau diuretic, dar orice altă combinație a celor 5 clase mari poate fi utilizată (inhibitor al ECA, sartan, beta-blocant, BCC, diuretic tiazidic/tiazidic-like) | I | A |
| Este recomandat ca, dacă TA nu este controlată cu combinația dublă, tratamentul să fie intensificat la triplă combinație, de obicei un blocant SRA împreună cu un BCC și un diuretic, preferabil într-o singură pastilă | I | A |
| Este recomandat ca, dacă TA nu este controlată cu tripla combinație, tratamentul să fie intensificat prin adăugarea spironolactonei sau, dacă nu este tolerată, cu alt diuretic cum ar fi amiloridul sau doze crescute de alt diuretic, un beta-blocant sau alfa- blocant sau clonidină. | I | B |
| Nu este recomandată combinația dintre doi blocanți ai SRA | III | A |
| **Recomandări privind tratamentul pacienților cu diabet zaharat** | | |
| ***Stil de viață*** | | |
| Sunt recomandate modificările stilului de viață care includ renunțarea la fumat, o dietă săracă în grăsimi saturate și bogată în fibre și activitatea fizică de tip aerobic și antrenamente de forță. | I | A |
| Este recomandată reducerea aportului energetic în vederea scăderii în greutate sau a prevenției respectiv reducerii creșterii în greutate. | I | B |
| ***Țintele parametrilor glicemici*** | | |
| Este recomandată o țintă a HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) pentru a reduce riscul CV și complicațiile microvasculare ale DZ, la majoritatea adulților cu DZ tip 1 sau 2. | I | A |
| ***Tratamentul hiperglicemiei și a BCV aterosclerotice/riscurilor cardio-renale*** | | |
| Metforminul este recomandat ca terapie de primă linie, după evaluarea funcției renale, la majoritatea pacienților fără BCV aterosclerotică în antecendente, BCR sau IC. | I | B |
| În cazul persoanelor cu DZ tip 2 și BCV aterosclerotică, utilizarea agoniștilor receptorului GLP-1 sau a inhibitorilor SGLT2 cu beneficii dovedite este recomandată pentru reducerea evenimentelor CV și/sau cardio-renale viitoare. | I | A |
| În cazul pacienților cu DZ tip 2 și BCR, utilizarea unui inhibitor de SGLT2 este recomandată pentru prevenirea evenimentelor CV și/sau cardio-renale viitoare. | I | A |
| În cazul pacienților cu DZ tip 2 și IC cu fracție de ejecție redusă, utilizarea unui inhibitor de SGLT2 cu beneficii dovedite este recomandată pentru a scădea spitalizările datorate IC și decesele de cauză CV. | I | A |
| **Recomandări privind tratamentul antitrombotic** | | |
| Aspirina în doză de 75-100 mg pe zi este recomandată pentru prevenția secundară a BCV. | I | A |
| Clopidogrelul în doză de 75 mg pe zi este recomandat ca alternativă la aspirină în prevenția secundară, în caz de intoleranță la aspirină. | I | B |

| | | |
|---|---|---|
| Utilizarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni este recomandată pacienților care urmează terapie antiplachetară și au risc înalt de hemoragie gastrointestinală. | I | B |
| Terapia antiplachetară nu este recomandată persoanelor cu risc CV scăzut sau moderat din cauza riscului crescut de hemoragie majoră. | III | A |
| **Recomandări privind reabilitarea cardiacă** | | |
| Participarea într-un program de prevenție și de recuperare cardiacă bazată pe exercițiu supravegheat medical, structurat, cuprinzător și multidisciplinar a pacienților care au suferit evenimente asociate BCV aterosclerotice și/sau proceduri de revascularizare și pentru pacienții cu IC (în special IC cu fracție de ejecție redusă), este recomandată pentru îmbunătățirea evoluției pacienților. | I | A |
| **Recomandări privind intervențiile legislative la nivel de populație** | | |
| Punerea în aplicare a unor măsuri privind poluarea atmosferică, incluzând reducerea emisiilor de particule și gaze poluante, reducerea utilizării combustibililor fosili și limitarea emisiilor de dioxid de carbon, sunt recomandate pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea CV. | I | C |
| **Recomandări pentru pacienții cu boală arterială coronariană** | | |
| Aspirina 75-100 mg/zi este recomandată pentru pacienții cu infarct miocardic în antecedente sau revascularizare miocardică | I | A |
| În cazul SCA, este recomandată dubla terapie antiagregantă plachetară cu un inhibitor de $P2Y_{12}$ adăugat la aspirină pentru 12 luni, cu excepția situațiilor în care există contraindicații precum un risc crescut de sângerare. | I | A |
| La pacienții cu SCC, este recomandată adăugarea de clopidogrel 75 mg/zi la aspirină pentru 6 luni după angioplastia coronariană, indiferent de tipul de stent folosit, cu excepția situației în care este indicată doar pentru 1-3 luni din cauza riscului înalt sau apariției unei hemoragii amenințătoare de viață. | I | A |
| IECA (sau BRA) sunt recomandați în situația în care pacientul are alte comorbidități (ex. IC, hipertensiune arterială sau DZ) | I | A |
| Beta-blocantele sunt recomandate pentru pacienții cu disfuncție de VS sau IC sistolică. | I | A |
| Pentru pacienții cu BCV aterosclerotică stabilită este recomandat tratamentul oral cu agenți hipolipemianți pentru atingerea țintelor de LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) și o reducere ≥50% a LDL-C comparativ cu valoare de bază | I | A |
| **Recomandări privind tratamentul farmacologic și non-farmacologic al pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasele II-IV conform *New York Heart Association*) cu fracție de ejecție scăzută (fracție de ejecție a ventriculului stâng <40%), cu beneficii clinice dovedite, inclusiv asupra morbidității și mortalității cardiovasculare** | | |
| Este recomandat ca pacienții cu IC să fie introduși într-un program cuprinzător de RC pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces datorate IC. | I | A |
| Recuperarea cardiacă bazată pe exercițiu este recomandată pacienților stabili simptomatici cu IC cu fracție de ejecție redusă pentru a reduce riscurile de spitalizare cauzate de IC. | I | A |
| Este recomandat screeningul pacienților cu IC pentru comorbidități CV și non-CV, care dacă sunt prezente, trebuie tratate, dacă există intervenții sigure și eficiente, nu numai cu scopul ameliorării simptomelor, dar și de a îmbunătăți prognosticul. | I | A |
| IECA sunt recomandați împreună cu un beta-blocant și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces cauzate de IC. | I | A |
| Beta-blocantele sunt recomandate împreună cu IECA (sau ARNI) și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă stabilă și simptomatică pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces cauzate de IC. | I | A |
| Un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi este recomandat pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă tratați deja cu un IECA (sau BRA) și beta-blocant, pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces cauzate de IC. | I | A |
| Sacubitril/Valsartan este recomandat ca înlocuitor pentru IECA pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces cauzate de IC la pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă. | I | B |
| Un BRA este recomandat pentru a reduce riscurile de spitalizare cauzată de IC și deces de cauză CV la pacienții simptomatici cu IC cu fracție de ejecție redusă care nu pot tolera un IECA și/sau ARNI (acești pacienți trebuie de asemenea să primească un beta-blocant și un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi) | I | B |
| Dapagliflozin sau empagliflozin sunt recomandate, în plus față de terapia optimă cu un IECA (sau ARNI), beta-blocant și antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă pentru a reduce riscurile de spitalizare și deces cauzate de IC. | I | A |
| Diureticele sunt recomandate pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă și semne și/sau simptome de congestie pentru a reduce riscul de spitalizare cauzată de IC. | I | C |
| **Recomandări pentru pacienții cu boală cerebrovasculară** | | |
| Se recomandă îmbunătățirea factorilor de risc dependenți de stilul de viață și tratamentul farmacologic corespunzător la pacienții cu evenimente cerebrovasculare | I | A |
| Se recomandă tratament preventiv antitrombotic la pacienții cu AVC ischemic sau AIT; alegerea antitromboticului depinde de mecanismul evenimentului. Utilizarea unui antiagregant plachetar este recomandată pacienților cu AVC ischemic sau AIT non-cardioembolic, iar utilizarea unui anticoagulant este recomandată pacienților cu AVC ischemic sau AIT cardioembolic. | I | A |

| | | |
|---|---|---|
| Se recomandă tratament preventiv doar cu aspirină sau dipiridamol plus aspirină sau doar cu clopidogrel la pacienții cu AVC ischemic sau AIT non-cardioembolic | I | A |
| Se recomandă scăderea valorilor tensionale la pacienții cu AVC sau AIT ce au TA ≥140/90 mmHg | I | A |
| **Recomandări pentru pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare: cea mai bună terapie medicală** | | |
| Încetarea fumatului este recomandată tuturor pacienților cu boală arterială a membrelor inferioare. | I | B |
| Dieta sănătoasă și activitatea fizică sunt recomandate tuturor pacienților cu boală arterială a membrelor inferioare | I | C |
| Pentru pacienții cu claudicație intermitentă:<br>• Este recomandat antrenamentul fizic supravegheat | I | A |
| • Antrenamentul fizic nesupravegheat este recomandat când antrenamentul fizic supravegheat nu este fezabil sau disponibil. | I | C |
| Terapia antiplachetară este recomandată pacienților cu boală arterială a membrelor inferioare simptomatică. | I | C |
| Pentru pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare și hipertensiune arterială este recomandată menținerea TA <140/90 mmHg. | I | A |
| Pentru pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare și DZ este recomandat controlul glicemic strict. | I | A |
| **Recomandări pentru pacienții cu boală cronică de rinichi: cea mai bună terapie medicală** | | |
| Tratamentul cu un IECA sau un BRA este recomandat la pacienții cu DZ, hipertensiune arterială și albuminurie. Aceste medicamente ar trebui titrate până la doza maximă tolerată. | I | B |
| Tratamentul combinat cu IECA și BRA nu este recomandat. | III | C |
| **Recomandări privind intervențiile asupra stilului de viață și managemantul factorilor de risc și a afecțiunilor concomitente la pacienții cu fibrilație atrială** | | |
| Identificarea și managementul factorilor de risc și afecțiunilor concomitente sunt recomandate ca parte integrantă a tratamentului. | I | B |
| Modificarea stilului de viață nesănătos și terapia țintită a bolilor intercurente este recomandată pentru a reduce povara FA și severitatea simptomelor. | I | B |
| Este recomandat controlul atent al TA la pacienții cu FA și HTA pentru a reduce recurențele FA și riscul de AVC și sângerare. | I | B |

## Referințe


1. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Cifkova R, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Gotcheva N, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lionis C, Mancas S, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogosova N, Reiner Z, Vulic D, Wood D. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. Eur J Prev Cardiol 2020:2047487320908698.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:23152381.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111188.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:30213104.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa- Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41:255323.
6. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. BMJ 2014;348:g3617.
7. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD001561.
8. Kennedy O, Su F, Pears R, Walmsley E, Roderick P. Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: a quasi-randomised controlled trial. BMJ Open 2019;9:e029420.
9. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD009009.
10. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract 2014;64:e47-53.

11. Patel R, Barnard S, Thompson K, Lagord C, Clegg E, Worrall R, Evans T, Carter S, Flowers J, Roberts D, Nuttall M, Samani NJ, Robson J, Kearney M, Deanfield J, Waterall J. Evaluation of the uptake and delivery of the NHS Health Check programme in England, using primary care data from 9.5 million people: a crosssectional study. BMJ Open 2020;10:e042963.
12. Mehta S, Wells S, Grey C, Riddell T, Kerr A, Marshall R, Ameratunga S, Harrison J, Kenealy T, Bramley D, Chan WC, Thornley S, Sundborn G, Jackson R. Initiation and maintenance of cardiovascular medications following cardiovascular risk assessment in a large primary care cohort: PREDICT CVD-16. Eur J Prev Cardiol 2014;21:192202.
13. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. BMJ 2010;340:c1693.
14. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. Lancet 2017;390:22562265.
15. Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004;11:239243.
16. Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NP, Egstrup K, Larsen ML, Mickley H, Diederichsen AC. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. J Thorac Imaging 2012;27:202206.
17. Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jorgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. Scand J Public Health 2015;43:102110.
18. Jorgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader AM, Thomsen T, Glumer C, Ibsen H, Mortensen EL. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. Prev Med 2009;48:242246.
19. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Smith N, Webber E, Perdue LA, Bigler KD, Whitlock EP. Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD); 2014.
20. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:24592472.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:16701681.
22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581590.
23. Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, Vasan RS, Navar AM, Peterson ED, Pencina MJ, Sniderman AD. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. J Am Coll Cardiol 2019;74:7079.
24. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009;302:19932000.
25. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB consortium, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almoguera B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimaki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J 2015;36:539550.
26. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burtt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, Konig IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. Lancet 2012;380:572580.
27. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. JAMA 2008;299:25242532.
28. HPS3/TIMI55REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. N Engl J Med 2017;377:12171227.
29. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD, 3rd, Hoy D, Hu

H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA, 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:22242260.

30. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:19031913.
31. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, Nasir K, Szklo M, Blumenthal RS, Blaha MJ. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. JAMA Cardiol 2020;5:10111018.
32. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, Sayer AA, Bakra E, Ben-Shlomo Y, Benzeval M, Brunner E, Cooper R, Kivimaki M, Kuh D, Muniz-Terrera G, Hardy R. Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts. PLoS Med 2011;8:e1000440.
33. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, Claggett B, Merz CNB, Cheng S. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. Circulation 2021;143:761763.
34. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, Cheng S. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. JAMA Cardiol 2020;5:1926.
35. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004;328:1519.
36. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ 1998;316:10431047.
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;378:12971305.
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;392:19231994.
39. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, Xu Y. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2015;199:106115.
40. Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of Coronary Heart Disease Among Smokeless Tobacco Users: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Global Data. Nicotine Tob Res 2019;21:2531.
41. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:22152222.
42. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. Lancet 2014;383:19731980.
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;390:26272642.
44. Sun YQ, Burgess S, Staley JR, Wood AM, Bell S, Kaptoge SK, Guo Q, Bolton TR, Mason AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Vie GA, Bjorngaard JH, Kinge JM, Chen Y, Mai XM. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. BMJ 2019;364:l1042.
45. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keeffe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participantdata meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet 2016;388:776786.
46. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. BMJ 2016;353:i2156.
47. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet 2011;377:10851095.
48. World Health Organization. Gender and health. https://www.who.int/healthtopics/ gender#tab=tab_1 (4 June 2021).
49. Global Health 50/50. Gender and global health. https://globalhealth5050.org/gen der-and-global-health (4 June 2021).
50. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, De Vries GJ, Epperson CN, Govindan R, Klein SL, Lonardo A, Maki PM, McCullough LD, Regitz-Zagrosek V, Regensteiner JG, Rubin JB, Sandberg K, Suzuki A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. Lancet 2020;396:565582.
51. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. Circulation 2019;139:10251035.
52. Lee CMY, Mnatzaganian G, Woodward M, Chow CK, Sitas F, Robinson S, Huxley RR. Sex disparities in the management of coronary heart disease in general practices in Australia. Heart 2019;105:18981904.
53. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, Jimenez MC, Lewey J, McSweeney JC, Newby LK, Poudel R, Reynolds HR, Rexrode KM, Sims M, Mosca LJ, American Heart Association. Ten-Year Differences

in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report From the American Heart Association. Circulation 2021;143:e239e248.
54. Pelletier R, Khan NA, Cox J, Daskalopoulou SS, Eisenberg MJ, Bacon SL, Lavoie KL, Daskupta K, Rabi D, Humphries KH, Norris CM, Thanassoulis G, Behlouli H, Pilote L, GENESIS-PRAXY Investigators. Sex Versus Gender-Related Characteristics: Which Predicts Outcome After Acute Coronary Syndrome in the Young? J Am Coll Cardiol 2016;67:127135.
55. Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, Tannenbaum C, Rochon PA, Regitz- Zagrosek V, Miller VM, Day D, Asselbergs FW, den Ruijter HM. Adverse Drug Reactions to Guideline-Recommended Heart Failure Drugs in Women: A Systematic Review of the Literature. JACC Heart Fail 2019;7:258266.
56. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. Handb Exp Pharmacol 2012:322.
57. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? Eur Heart J 2020;41:12491257.
58. Chung AK, Das SR, Leonard D, Peshock RM, Kazi F, Abdullah SM, Canham RM, Levine BD, Drazner MH. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. Circulation 2006;113:15971604.
59. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, Kunadian V, Laan E, Lambrinoudaki I, Maclaran K, Panay N, Stevenson JC, van Trotsenburg M, Collins P. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. Eur Heart J 2021;42:967984.
60. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. BMJ 1995;311:13561359.
61. Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, Wassink AM, Paynter NP, Steyerberg EW, van der Graaf Y, Cook NR. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. BMJ 2011;343:d5888.
62. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and endstage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet 2012;380:16621673.
63. Robbins JM, Strauss G, Aron D, Long J, Kuba J, Kaplan Y. Mortality rates and diabetic foot ulcers: is it time to communicate mortality risk to patients with diabetic foot ulceration? J Am Podiatr Med Assoc 2008;98:489493.
64. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, Thompson MM, de Lusignan S, Ray KK, Hinchliffe RJ. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:588597.
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 (4 June 2021).
66. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanes C, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: Combination therapy vs a stepwise approach. Diabetes Obes Metab 2018;20:497507.
67. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:3037.
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;42:24392454.
69. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. Am J Geriatr Cardiol 2002;11:101107.
70. Wolbers M, Koller MT, Witteman JC, Steyerberg EW. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. Epidemiology 2009;20:555561.
71. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. J Am Geriatr Soc 2010;58:783787.
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;42:24552467.
73. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. www.who. int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en (4 June 2021).
74. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, Sweeting M, Zhao X, White I, Burgess S, Willeit P, Bolton T, Moons KGM, van der Schouw YT, Selmer R, Khaw KT, Gudnason V, Assmann G, Amouyel P, Salomaa V, Kivimaki M, Nordestgaard BG, Blaha MJ, Kuller LH, Brenner H, Gillum RF, Meisinger C, Ford I, Knuiman MW, Rosengren A, Lawlor DA, Volzke H, Cooper C, Marin Ibanez A, Casiglia E, Kauhanen J, Cooper JA, Rodriguez B, Sundstrom J, Barrett-Connor E, Dankner R, Nietert PJ, Davidson KW, Wallace RB, Blazer DG, Bjorkelund C, Donfrancesco C, Krumholz HM, Nissinen A, Davis BR, Coady S, Whincup PH, Jorgensen T, Ducimetiere P, Trevisan M, Engstrom G, Crespo CJ, Meade TW, Visser M, Kromhout D, Kiechl S, Daimon M, Price JF, Gomez de la Camara A, Wouter Jukema J, Lamarche B, Onat A, Simons LA, Kavousi M, Ben-Shlomo Y, Gallacher J, Dekker JM, Arima H, Shara N, Tipping RW, Roussel R, Brunner EJ, Koenig W, Sakurai M, Pavlovic J, Gansevoort RT, Nagel D, Goldbourt U, Barr ELM, Palmieri L, Njolstad I, Sato S, Monique Verschuren WM, Varghese CV, Graham I, Onuma O, Greenland P, Woodward M, Ezzati M, Psaty BM, Sattar N, Jackson R, Ridker PM, Cook NR, D'Agostino RB, Thompson SG, Danesh J, Di Angelantonio E, Emerging Risk Factors Collaboration. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. Eur Heart J 2019;40:621631.
75. Berkelmans GFN, Gudbjornsdottir S, Visseren FLJ, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, Davis BR, Poulter NR, Spijkerman AM, Woodward M, Pressel SL, Gupta AK, van der Schouw YT, Svensson AM, van der Graaf Y, Read SH, Eliasson B, Dorresteijn JAN. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. Eur Heart J 2019;40:28992906.
76. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, van der Schouw YT, Wareham NJ, Khaw KT, Geisel MH, Lehmann N, Erbel R, Jockel KH, van der Graaf Y, Verschuren WMM, Boer JMA, Nambi V, Visseren FLJ, Dorresteijn JAN. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. Eur Heart J 2020;41:11901199.
77. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB, Sr., Massaro JM, van der Graaf Y, Cramer MJM, Kappelle LJ, de Borst GJ, Steg PG, Visseren FLJ. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model. J Am Heart Assoc 2018;7:e009217.
78. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy- Cudraz E, Cobain M, Piepoli MF, Visseren FL, Dendale P. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA)

and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). Eur J Cardiovasc Nurs 2019;18:534544.
79. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. Circ Res 2019;124:10451060.
80. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, Ference TB, Guo Q, Laufs U, Ruff CT, Cupido A, Hovingh GK, Danesh J, Holmes MV, Smith GD, Ray KK, Nicholls SJ, Sabatine MS. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. JAMA 2019;322:13811391.
81. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, Amarenco P, LaRosa JC, Cramer MJ, Westerink J, Kappelle LJ, de Borst GJ, Visseren FL. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. Circulation 2016;134:14191429.
82. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, Gotcheva N, Fras Z, Pogosova N, Mirrakhimov E, Lehto S, Jernberg T, Kotseva K, Ryden L, Wood D, EUROASPIRE IV and V National Coordinators. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. Eur J Prev Cardiol 2020:[Online ahead of print].
83. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez- Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp- Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusoff K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;377:13191330.
84. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Jr., Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM, REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:1122.
85. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hessen MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL, LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. N Engl J Med 2020;383:18381847.
86. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, Lopez-Sendon J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Gregoire JC, Lavoie MA, Dube MP, Rhainds D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N Engl J Med 2019;381:24972505.
87. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. Circulation 2019;139:22282237.
88. Kaasenbrood L, Poulter NR, Sever PS, Colhoun HM, Livingstone SJ, Boekholdt SM, Pressel SL, Davis BR, van der Graaf Y, Visseren FL, CARDS, ALLHAT, and ASCOT Investigators. Development and Validation of a Model to Predict Absolute Vascular Risk Reduction by Moderate-Intensity Statin Therapy in Individual Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, and Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2016;9:213221.
89. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, Chalmers J, Colagiuri S, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Neal B, Woodward M, ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011;18:393398.
90. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond) 2001;101:671679.
91. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. Lancet 2018;392:477486.
92. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzen S, McGuire DK, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. Circulation 2019;139:19001912.
93. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, Cleland S, Leese GP, McKnight J, Morris AD, Pearson DW, Peden NR, Petrie JR, Philip S, Sattar N, Sullivan F, Colhoun HM. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. PLoS Med 2012;9:e1001321.
94. Spiegelhalter D, Pearson M, Short I. Visualizing uncertainty about the future. Science 2011;333:13931400.
95. Zipkin DA, Umscheid CA, Keating NL, Allen E, Aung K, Beyth R, Kaatz S, Mann DM, Sussman JB, Korenstein D, Schardt C, Nagi A, Sloane R, Feldstein DA. Evidence-based risk communication: a systematic review. Ann Intern Med 2014;161:270280.
96. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD006887.
97. Damman OC, Vonk SI, van den Haak MJ, van Hooijdonk CMJ, Timmermans DRM. The effects of infographics and several quantitative versus qualitative formats for cardiovascular disease risk, including heart age, on people's risk understanding. Patient Educ Couns 2018;101:14101418.
98. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I, SCORE and FINRISK investigators. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. Heart 2012;98:941946.
99. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. Eur Heart J 2010;31:23512358.
100. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, Kindermann I, Kollner V, Leithauser B, Marx N, Meesmann M, Michal M, Ronel J, Scherer M, Schrader V, Schwaab B, Weber CS, Herrmann-Lingen C. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018 : Position paper of the German Cardiac Society. Clin Res Cardiol 2019;108:11751196.
101. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gyntelberg F, Gronbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. Eur Heart J 2015;36:13851393.
102. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, Kim SY, Kim JW, Lee HJ, Lee JY, Kim SW, Shin IS, Kim MC, Shin HY, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPACS study. Psychol Med 2020:111.
103. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018;320:281297.
104. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart 2012;98:177184.
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.
106. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. JAMA Intern Med 2013;173:664671.
107. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, Thijs A, Sattar N, Smulders YM. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. Circulation 2011;124:741745.
108. Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2018;15: 215229.
109. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. J Am Coll Cardiol 2014;64:100110.
110. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res 2016;90:1032.
111. Steinberg ML, Williams JM, Li Y. Poor Mental Health and Reduced Decline in Smoking Prevalence. Am J Prev Med 2015;49:362369.
112. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S, INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:953962.
113. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, Koller A, Manfrini O, Milicic D, Padro T, Pries AR, Quyyumi AA, Tousoulis D, Trifunovic D, Vasiljevic Z, de Wit C, Bugiardini R, ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. Eur Heart J 2020;41:16871696.
114. Albus C, Barkhausen J, Fleck E, Haasenritter J, Lindner O, Silber S. The Diagnosis of Chronic Coronary Heart Disease. Dtsch Arztebl Int 2017;114:712719.
115. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2019;73:18271845.
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;282:17371744.
117. Celano CM, Suarez L, Mastromauro C, Januzzi JL, Huffman JC. Feasibility and utility of screening for depression and anxiety disorders in patients with cardiovascular disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:498504.
118. MacGregor KL, Funderburk JS, Pigeon W, Maisto SA. Evaluation of the PHQ-9 Item 3 as a screen for sleep disturbance in primary care. J Gen Intern Med 2012;27:339344.
119. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2009;2:404411.
120. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJR, Williams MC. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med 2018;379:924933.
121. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intimamedia thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. JAMA 2012;308:796803.
122. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima- Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:93111; quiz 189-190.
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;55:13181327.
124. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. Ann Intern Med 2002;136:873883.
125. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. JAMA 2008;300:197208.
126. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. J Am Coll Cardiol 2014;63:747762.
127. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J 2014;35:17261731.
128. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, Tanaka M, Kanazawa N, Chiba Y, Iizuka A, Kaito S, Tanaka J, Sugie M, Nishimura T, Kanemaru A, Shimoji K, Hirano H, Furuta K, Kitamura A, Seino S, Shinkai S, Harada K, Kyo S, Ito H, Araki A. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. BMC Geriatr 2018;18:264.
129. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, Choksi V, Ravindranathan S, Hanno R, Jamal O, Abdo A, Abi Rafeh N. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: A systematic review. Int J Cardiol 2016;215:487493.
130. Higueras-Fresnillo S, Cabanas-Sanchez V, Lopez-Garcia E, Esteban-Cornejo I, Banegas JR, Sadarangani KP, Rodriguez-Artalejo F, Martinez-Gomez D. Physical Activity and Association Between Frailty and All-Cause and Cardiovascular Mortality in Older Adults: Population-Based Prospective Cohort Study. J Am Geriatr Soc 2018;66:20972103.
131. Vaes B, Depoortere D, Van Pottelbergh G, Mathei C, Neto J, Degryse J. Association between traditional cardiovascular risk factors and mortality in the oldest old: untangling the role of frailty. BMC Geriatr 2017;17:234.
132. Vigorito C, Abreu A, Ambrosetti M, Belardinelli R, Corra U, Cupples M, Davos CH, Hoefer S, Iliou MC, Schmid JP, Voeller H, Doherty P. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. Eur J Prev Cardiol 2017;24:577590.
133. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. Circulation 2012;125:30923098.
134. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013;33:22612266.
135. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, Guiducci C, Perola M, Jula A, Sinisalo J, Lokki ML,

Nieminen MS, Melander O, Salomaa V, Peltonen L, Kathiresan S. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. Lancet 2010;376:13931400.
136. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. Heart 2010;96:19851989.
137. Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancia G, Cesana G, Ferrario MM. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. Prev Med 2014;64:7580.
138. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA 2012;308:788795.
139. Antiochos P, Marques-Vidal P, McDaid A, Waeber G, Vollenweider P. Association between parental history and genetic risk scores for coronary heart disease prediction: The population-based CoLaus study. Atherosclerosis 2016;244:5965.
140. van Dis I, Geleijnse JM, Kromhout D, Boer J, Boshuizen H, Verschuren WM. Do obesity and parental history of myocardial infarction improve cardiovascular risk prediction? Eur J Prev Cardiol 2013;20:793799.
141. Merry AH, Boer JM, Schouten LJ, Ambergen T, Steyerberg EW, Feskens EJ, Verschuren WM, Gorgels AP, van den Brandt PA. Risk prediction of incident coronary heart disease in The Netherlands: re-estimation and improvement of the SCORE risk function. Eur J Prev Cardiol 2012;19:840848.
142. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of Common, Complex Coronary Artery Disease. Cell 2019;177:132145.
143. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. Nat Rev Genet 2018;19:581590.
144. Lambert SA, Gil L, Jupp S, Ritchie SC, Xu Y, Buniello A, McMahon A, Abraham G, Chapman M, Parkinson H, Danesh J, MacArthur JAL, Inouye M. The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation. Nat Genet 2021;53:420425.
145. Wand H, Lambert SA, Tamburro C, Iacocca MA, O'Sullivan JW, Sillari C, Kullo IJ, Rowley R, Dron JS, Brockman D, Venner E, McCarthy MI, Antoniou AC, Easton DF, Hegele RA, Khera AV, Chatterjee N, Kooperberg C, Edwards K, Vlessis K, Kinnear K, Danesh JN, Parkinson H, Ramos EM, Roberts MC, Ormond KE, Khoury MJ, Janssens A, Goddard KAB, Kraft P, MacArthur JAL, Inouye M, Wojcik GL. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. Nature 2021;591:211219.
146. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. Hum Mol Genet 2019;28:R133R142.
147. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, Ye S, Webb TR, Rutter MK, Tzoulaki I, Patel RS, Loos RJF, Keavney B, Hemingway H, Thompson J, Watkins H, Deloukas P, Di Angelantonio E, Butterworth AS, Danesh J, Samani NJ, UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. J Am Coll Cardiol 2018;72:18831893.
148. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellinor PT, Kathiresan S. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet 2018;50:12191224.
149. Sun L, Pennells L, Kaptoge S, Nelson CP, Ritchie SC, Abraham G, Arnold M, Bell S, Bolton T, Burgess S, Dudbridge F, Guo Q, Sofianopoulou E, Stevens D, Thompson JR, Butterworth AS, Wood A, Danesh J, Samani NJ, Inouye M, Di Angelantonio E. Polygenic risk scores in cardiovascular risk prediction: A cohort study and modelling analyses. PLoS Med 2021;18:e1003498.
150. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, Chadeau-Hyam M, Evangelou E, Moons KGM, Dehghan A, Muller DC, Elliott P, Tzoulaki I. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease. JAMA 2020;323:636645.
151. Mosley JD, Gupta DK, Tan J, Yao J, Wells QS, Shaffer CM, Kundu S, Robinson- Cohen C, Psaty BM, Rich SS, Post WS, Guo X, Rotter JI, Roden DM, Gerszten RE, Wang TJ. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. JAMA 2020;323:627635.
152. Levin MG, Rader DJ. Polygenic Risk Scores and Coronary Artery Disease: Ready for Prime Time? Circulation 2020;141:637640.
153. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, Quyyumi AA, Taylor HA, Gulati M, Harold JG, Mieres JH, Ferdinand KC, Mensah GA, Sperling LS. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. Circulation 2018;137:21662178.
154. de Mestral C, Stringhini S. Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: an Update. Curr Cardiol Rep 2017;19:115.
155. Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, McEvoy M, Thakkinstian A. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: A systematic review and metaanalysis. Eur J Prev Cardiol 2017;24:10321042.
156. Kivimaki M, Pentti J, Ferrie JE, Batty GD, Nyberg ST, Jokela M, Virtanen M, Alfredsson L, Dragano N, Fransson EI, Goldberg M, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvonen A, Luukkonen R, Oksanen T, Rugulies R, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen S, Theorell T, Vaananen A, Vahtera J, Westerholm PJM, Westerlund H, Zins M, Strandberg T, Steptoe A, Deanfield J, IPD-Work consortium. Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:705713.
157. Burroughs Pena MS, Rollins A. Environmental Exposures and Cardiovascular Disease: A Challenge for Health and Development in Low- and Middle-Income Countries. Cardiol Clin 2017;35:7186.
158. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, Forastiere F, Franchini M, Franco OH, Graham I, Hoek G, Hoffmann B, Hoylaerts MF, Kunzli N, Mills N, Pekkanen J, Peters A, Piepoli MF, Rajagopalan S, Storey RF, ESC Working Group on Thrombosis, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, ESC Heart Failure Association. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. Eur Heart J 2015;36:8393b.
159. Lelieveld J, Pozzer A, Poschl U, Fnais M, Haines A, Munzel T. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. Cardiovasc Res 2020;116:19101917.
160. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, Coelho M, Saldiva PHN, Lavigne E, Matus P, Valdes Ortega N, Osorio Garcia S, Pascal M, Stafoggia M, Scortichini M, Hashizume M, Honda Y, Hurtado-Diaz M, Cruz J, Nunes B, Teixeira JP, Kim H, Tobias A, Iniguez C, Forsberg B, Astrom C, Ragettli MS, Guo YL, Chen BY, Bell ML, Wright CY, Scovronick N, Garland RM, Milojevic A, Kysely J, Urban A, Orru H, Indermitte E, Jaakkola JJK, Ryti NRI, Katsouyanni K, Analitis A, Zanobetti A, Schwartz J, Chen J, Wu T, Cohen A, Gasparrini A, Kan H. Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. N Engl J Med 2019;381:705715.
161. Argacha JF, Mizukami T, Bourdrel T, Bind MA. Ecology of the cardiovascular system: Part II - A focus on non-air related pollutants. Trends Cardiovasc Med 2019;29:274282.
162. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. Circ Res 2012;110:658662.
163. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB, Sr., Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham

NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. JAMA 2012;307:24992506.

164. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. J Am Coll Cardiol 2013;61:11461156.
165. Natriuretic Peptides Studies Collaboration, Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA, Pennells L, Gao P, Burgess S, Freitag DF, Sweeting M, Wood AM, Cook NR, Judd S, Trompet S, Nambi V, Olsen MH, Everett BM, Kee F, Arnlov J, Salomaa V, Levy D, Kauhanen J, Laukkanen JA, Kavousi M, Ninomiya T, Casas JP, Daniels LB, Lind L, Kistorp CN, Rosenberg J, Mueller T, Rubattu S, Panagiotakos DB, Franco OH, de Lemos JA, Luchner A, Kizer JR, Kiechl S, Salonen JT, Goya Wannamethee S, de Boer RA, Nordestgaard BG, Andersson J, Jorgensen T, Melander O, Ballantyne Ch M, DeFilippi C, Ridker PM, Cushman M, Rosamond WD, Thompson SG, Gudnason V, Sattar N, Danesh J, Di Angelantonio E. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participantdata meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:840849.
166. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, Ford I, Trompet S, Stott DJ, Kearney PM, Mooijaart SP, Kiechl S, Di Angelantonio E, Sattar N. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First- Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. J Am Coll Cardiol 2017;70:558568.
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;72:655661.
168. Ma WQ, Sun XJ, Wang Y, Han XQ, Zhu Y, Liu NF. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis. Obes Rev 2018;19:12361247.
169. Mahajan R, Stokes M, Elliott A, Munawar DA, Khokhar KB, Thiyagarajah A, Hendriks J, Linz D, Gallagher C, Kaye D, Lau D, Sanders P. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart 2020;106:5868.
170. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. J Am Coll Cardiol 2015;65:101102.
171. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, Gutierrez OM, Hosseinpanah F, Iseki K, Kenealy T, Klein B, Kronenberg F, Lee BJ, Li Y, Miura K, Navaneethan SD, Roderick PJ, Valdivielso JM, Visseren FLJ, Zhang L, Gansevoort RT, Hallan SI, Levey AS, Matsushita K, Shalev V, Woodward M, CKD Prognosis Consortium (CKD-PC). Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. BMJ 2019;364:k5301.
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;395:709733.
173. Celutkiene J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Ceponiene I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli- Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2020;22:15041524.
174. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). J Am Coll Cardiol 2013;61:23552362.
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;49:29002909.
176. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Sodergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalan C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76:1728.
177. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2015;74:326332.
178. Hung YM, Chang WP, Wei JC, Chou P, Wang PY. Midlife Ankylosing Spondylitis Increases the Risk of Cardiovascular Diseases in Males 5 Years Later: A National Population-Based Study. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3596.
179. Adelborg K, Szepligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horvath-Puho E, Henderson VW, Sorensen HT. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. BMJ 2018;360:k96.
180. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, Mohsen A, Abuzaid A, Mansoor H, Mojadidi MK, Elgendy IY. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. BMJ Open 2018;8:e020498.
181. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, Carolei A. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Neurol 2015;22:10011011.
182. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: casecontrol study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. BMJ 1999;318:1318.
183. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, Jamieson DJ. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. Am J Obstet Gynecol 2017;216:489 e481489 e487.
184. Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. Eur J Epidemiol 2011;26:157163.
185. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. Hypertension 2009;53:944951.
186. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, Irgens LM, Vikse BE, Vatten LJ, Lie RT. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. BMJ 2012;345:e7677.
187. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. BMJ 2003;326:845.
188. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009;373:17731779.

189. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2010;16:347363.
190. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:32513260.
191. Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:754756.
192. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. Circulation 2011;124:28392846.
193. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. BJOG 2010;117:274281.
194. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Nephrol Dial Transplant 2019;34:18031805.
195. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national agesex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017;390:11511210.
196. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet 2013;382:339352.
197. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with allcause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375:20732081.
198. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. J Am Coll Cardiol 2003;41:4755.
199. Dzaye O, Dudum R, Reiter-Brennan C, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos- Achirica M, Blaha MJ. Coronary artery calcium scoring for individualized cardiovascular risk estimation in important patient subpopulations after the 2019 AHA/ACC primary prevention guidelines. Prog Cardiovasc Dis 2019;62:423430.
200. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, Zhang X, Roy JA, Lustigova E, Nessel L, Ford V, Raj D, Porter AC, Soliman EZ, Wright JT, Jr., Wolf M, He J, CRIC Investigators. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. JAMA Cardiol 2017;2:635643.
201. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas SE, Peralta CA, Woodward M, Kramer HJ, Jacobs DR, Sarnak MJ, Coresh J. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. J Am Soc Nephrol 2015;26:439447.
202. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. J Am Soc Nephrol 2005;16:507513.
203. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER, 3rd, Lash J, Yang W, Rosen L, Glenn M, Teal V, Feldman HI, CRIC Study Investigators. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. Am J Kidney Dis 2011;58:519526.
204. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. Lancet 2016;388:276284.
205. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 354:i4482.
206. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odutayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. BMJ 2016;532:h7013.
207. Lane DA, Skjoth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. J Am Heart Assoc 2017;6:e005155.
208. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. Nat Rev Cardiol 2016;13:321332.
209. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). Circ Arrhythm Electrophysiol 2018;11:e006350.
210. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB, BiomarCaRE Consortium. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). Circulation 2017;136:15881597.
211. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? J Am Coll Cardiol 2014;63:17151723.
212. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. Thromb Haemost 2017;117:837850.
213. Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc 2018;7:e009884.
214. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. BMJ 2018;361:k1453.
215. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42:373498.
216. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brugemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkie R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC, RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. Eur Heart J 2018;39:29872996.
217. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif JC, Greiss I, Rivard L, Roux JF, Gula L, Nault I, Novak P, Birnie D, Ha A, Wilton SB, Mangat I, Gray C, Gardner M, Tang ASL. Effect of Aggressive Blood Pressure Control on the Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). Circulation 2017;135:17881798.
218. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996;27:17601764.

219. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 2013;158:338346.
220. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. Eur Heart J 2013;34:10611067.
221. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2019;5:3542.
222. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail 2021;23:352380.
223. Chew DS, Heikki H, Schmidt G, Kavanagh KM, Dommasch M, Bloch Thomsen PE, Sinnecker D, Raatikainen P, Exner DV. Change in Left Ventricular Ejection Fraction Following First Myocardial Infarction and Outcome. JACC Clin Electrophysiol 2018;4:672682.
224. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. J Clin Oncol 2005;23:85978605.
225. Patnaik JL, Byers T, DiGuiseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Breast Cancer Res 2011;13:R64.
226. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. BMJ 2003;326:256257.
227. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2013;368:987998.
228. Dahlen T, Edgren G, Lambe M, Hoglund M, Bjorkholm M, Sandin F, Sjalander A, Richter J, Olsson-Stromberg U, Ohm L, Back M, Stenke L, Swedish CML Group, Swedish CML Register Group. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population- Based Cohort Study. Ann Intern Med 2016;165:161166.
229. Pudil R, Mueller C, Celutkiene J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Sterba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hagler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:19661983.
230. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storas TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. Eur Heart J 2016;37:16711680.
231. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaiye A, Domchek S, DeMichele A, Clark A, Matro J, Bradbury A, Fox K, Carver JR, Ky B. Noninvasive Measures of Ventricular-Arterial Coupling and Circumferential Strain Predict Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging 2016;9:11311141.
232. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2014;63:27512768.
233. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. Heart 2016;102:425430.
234. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A, Los M, Smit WM, Nieboer P, Smorenburg CH, Mandigers CM, van der Wouw AJ, Kessels L, van der Velden AW, Ottevanger PB, Smilde T, de Boer J, van Veldhuisen DJ, Kema IP, de Vries EG, Schellens JH. Angiotensin IIReceptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2016;2:10301037.
235. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. J Clin Oncol 2017;35:870877.
236. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, Kwan ML, Quesenberry CP, Jr., Scott J, Sternfeld B, Yu A, Kushi LH, Caan BJ. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2016;34:27432749.
237. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. J Clin Oncol 2016;34:11221130.
238. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2015;3:631639.
239. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. Lancet Respir Med 2016;4:911924.
240. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. Respir Med 2008;102:12431247.
241. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005;2:811.
242. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Newby DE, Pragman AA, Vestbo J, Yates JC, Niewoehner DE, SUMMIT Investigators. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:5157.
243. Rothnie KJ, Connell O, Mullerova H, Smeeth L, Pearce N, Douglas I, Quint JK. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Am Thorac Soc 2018;15:935946.
244. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005;128:26402646.
245. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In

Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. COPD 2016;13:399406.
246. Wang LY, Zhu YN, Cui JJ, Yin KQ, Liu SX, Gao YH. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Respir Med 2017;123:1827.
247. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, Vestbo J, Lomas DA, Calverley PM, Wouters E, Crim C, Yates JC, Silverman EK, Coxson HO, Bakke P, Mayer RJ, Celli B, Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. PLoS One 2012;7:e37483.
248. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet Respir Med 2016;4:138148.
249. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, Hancox RJ. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. Thorax 2011;66:764768.
250. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinnes C, Deans A, Newby DE, Mills NL, MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. Thorax 2011;66:769774.
251. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. Respir Med 2015;109:13711380.
252. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, Franssen FM, Glaser S, Holle R, Karch A, Koch A, Magnussen H, Obst A, Schulz H, Spruit MA, Wacker ME, Welte T, Wouters EF, Vogelmeier C, Watz H. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:189197.
253. Terzikhan N, Lahousse L, Verhamme KMC, Franco OH, Ikram AM, Stricker BH, Brusselle GG. COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. ERJ Open Res 2018;4:[eCollection].
254. Ambrosino P, Lupoli R, Cafaro G, Iervolino S, Carone M, Pappone N, Di Minno MND. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies. Ann Med 2017;49:513524.
255. Xiong J, Wu Z, Chen C, Guo W. Chronic obstructive pulmonary disease effect on the prevalence and postoperative outcome of abdominal aortic aneurysms: A meta-analysis. Sci Rep 2016;6:25003.
256. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Cardiol 2015;199:264273.
257. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. Eur Respir J 2003;21:10121016.
258. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. J Cardiol 2017;69:699705.
259. Konecny T, Somers KR, Park JY, John A, Orban M, Doshi R, Scanlon PD, Asirvatham SJ, Rihal CS, Brady PA. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. Heart Rhythm 2018;15:832838.
260. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. Trends Cardiovasc Med 2016;26:606613.
261. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte J, Romero M, Tognoni G. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. Eur Respir J 2012;39:5158.
262. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, Jr., She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol 2006;16:6370.
263. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008;32:962969.
264. Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019;14:799808.
265. Singh S, Singh H, Loftus EV, Jr., Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:382393 e381: quiz e322.
266. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. Nat Rev Cardiol 2019;16:745759.
267. Sinha A, Feinstein MJ. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. Can J Cardiol 2019;35:270279.
268. Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, So-Armah K, Butt AA, Goetz MB, Tindle HA, Sico JJ, Tracy RP, Justice AC, Freiberg MS. Association of Human Immunodeficiency Virus Infection and Risk of Peripheral Artery Disease. Circulation 2018;138:255265.
269. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med 2004;351:26112618.
270. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA 2013;310:17111720.
271. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. Circulation 2008;117:16681674.
272. Carrizales-Sepulveda EF, Ordaz-Farias A, Vera-Pineda R, Flores-Ramirez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. Heart Lung Circ 2018;27:13271334.
273. Ryden L, Buhlin K, Ekstrand E, de Faire U, Gustafsson A, Holmer J, Kjellstrom B, Lindahl B, Norhammar A, Nygren A, Nasman P, Rathnayake N, Svenungsson E, Klinge B. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. Circulation 2016;133:576583.
274. Qi J, Zihang Z, Zhang J, Park YM, Shrestha D, Jianling B, Merchant AT. Periodontal Antibodies and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. J Dent Res 2020;99:5159.
275. Lee YL, Hu HY, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis decreases the risk of acute myocardial infarction: a nationwide population-based study in Taiwan. Clin Interv Aging 2015;10:175182.
276. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor Response to Periodontal Treatment May Predict Future Cardiovascular Disease. J Dent Res 2017;96:768773.
277. Park SY, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Lee HJ, Yun PY, Youn TJ, Chae IH. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. Eur Heart J 2019;40:11381145.
278. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basanez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabe E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D,

Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fevre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leon FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:21632196.

279. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ 2016;353:i2610.
280. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2009;339:b3914.
281. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep 2014;16:524.
282. Sacco S, Merki-Feld GS, KL AE, Bitzer J Canonico M, Kurth T, Lampl C, Lidegaard O, Anne MacGregor E, MaassenVanDenBrink A, Mitsikostas DD, Nappi RE, Ntaios G, Sandset PM, Martelletti p, European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). J Headache Pain 2017;18:108.
283. Ornello R, Canonico M, Merki-Feld GS, Kurth T, Lidegaard O, MacGregor EA, Lampl C, Nappi RE, Martelletti P, Sacco S. Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research. Expert Rev Neurother 2020;20:313317.
284. Badran M, Yassin BA, Fox N, Laher I, Ayas N. Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences. Can J Cardiol 2015;31:873879.
285. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2014;21:5764.
286. Ge L, Guyatt G, Tian J, Pan B, Chang Y, Chen Y, Li H, Zhang J, Li Y, Ling J, Yang K. Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Sleep Med Rev 2019;48:101215.
287. Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, Peng X, Peng Z, Yu K, Bao W, Yang W, Chen X, Liu L. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. J Am Heart Assoc 2017;6:e005947.
288. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. Sleep Med 2017;30:229239.
289. Remi J, Pollmacher T, Spiegelhalder K, Trenkwalder C, Young P. Sleep-Related Disorders in Neurology and Psychiatry. Dtsch Arztebl Int 2019;116:681688.
290. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, Tran KM, Anderson JR, Roth T, Drake CL. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. Nat Sci Sleep 2018;10:193201.
291. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, Goldberg AN, Long C, Gerstenfeld EP, Yeghiazarians, Y. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. J Am Heart Assoc 2019;8:e010440.
292. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS, SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med 2016;375:919931.
293. Collen J, Lettieri C, Wickwire E, Holley A. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, a story of confounders! Sleep Breath 2020;24:12991313.
294. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S, INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. Circulation 2017;136:18401850.
295. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Tousoulis D. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. J Hypertens 2014;32:22792280.
296. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:655679.
297. Krupchanka D, Mlada K, Winkler P, Khazaal Y, Albanese E. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study. Lancet Public Health 2018;3:e289e295.
298. Starace F, Mungai F, Baccari F, Galeazzi GM. Excess mortality in people with mental illness: findings from a Northern Italy psychiatric case register. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2018;53:249257.
299. John U, Rumpf HJ, Hanke M, Meyer C. Mental disorders and total mortality after 20 years in an adult general population sample. Eur Psychiatry 2020;63:e30.
300. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Aus-

tralia: retrospective analysis of population based registers. BMJ 2013;346:f2539.
301. Scott KM, de Jonge P, Alonso J, Viana MC, Liu Z, O'Neill S, Aguilar-Gaxiola S, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, Stein DJ, de Girolamo G, Florescu SE, Hu C, Taib NI, Lepine JP, Levinson D, Matschinger H, Medina-Mora ME, Piazza M, Posada-Villa JA, Uda H, Wojtyniak BJ, Lim CC, Kessler RC. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression. Int J Cardiol 2013;168:52935299.
302. Harter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Hofler M, Bengel J, Wittchen HU. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. Psychother Psychosom 2007;76:354360.
303. Dar T, Radfar A, Abohashem S, Pitman RK, Tawakol A, Osborne MT. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2019;21:23.
304. Zhang WY, Nan N, Song XT, Tian JF, Yang XY. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2019;9:e026445.
305. Petersen BD, Stenager E, Mogensen CB, Erlangsen A. The association between heart diseases and suicide: a nationwide cohort study. J Intern Med 2020;287:558568.
306. Duflou J. Psychostimulant use disorder and the heart. Addiction 2020;115:175183.
307. Schnyder N, Panczak R, Groth N, Schultze-Lutter F. Association between mental health-related stigma and active help-seeking: systematic review and metaanalysis. Br J Psychiatry 2017;210:261268.
308. Knaak S, Mantler E, Szeto A. Mental illness-related stigma in healthcare: Barriers to access and care and evidence-based solutions. Healthc Manage Forum 2017;30:111116.
309. Henderson C, Noblett J, Parke H, Clement S, Caffrey A, Gale-Grant O, Schulze B, Druss B, Thornicroft G. Mental health-related stigma in health care and mental health-care settings. Lancet Psychiatry 2014;1:467482.
310. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. Br J Psychiatry 2011;199:441442.
311. Cunningham R, Poppe K, Peterson D, Every-Palmer S, Soosay I, Jackson R. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: A cohort study. PLoS One 2019;14:e0221521.
312. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hoes A, Lochen ML, Matrone B, Redon J, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol 2020;27:181205.
313. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, Pasqua A, Lapi F, Rijnbeek P, Mosseveld M, Avillach P, Egger P, Dhalwani NN, Kendrick S, Celis-Morales C, Waterworth DM, Alazawi W, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. BMJ 2019;367:l5367.
314. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. Heart 2019;105:16561660.
315. Dam V, Onland-Moret NC, Verschuren WMM, Boer JMA, Benschop L, Franx A, Moons KGM, Boersma E, van der Schouw YT, CREW-consortium. Cardiovascular risk model performance in women with and without hypertensive disorders of pregnancy. Heart 2019;105:330336.
316. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, Smith GN, Gore GC, Ray JG, Nerenberg K, Platt RW. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. Circulation 2019;139:10691079.
317. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Igland J, Nygard O, Iversen AC, Daltveit AK. Association Between Gestational Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease Among 617 589 Norwegian Women. J Am Heart Assoc 2018;7:e008337.
318. Grandi SM, Reynier P, Platt RW, Basso O, Filion KB. The timing of onset of hypertensive disorders in pregnancy and the risk of incident hypertension and cardiovascular disease. Int J Cardiol 2018;270:273275.
319. Timpka S, Markovitz A, Schyman T, Mogren I, Fraser A, Franks PW, Rich- Edwards JW. Midlife development of type 2 diabetes and hypertension in women by history of hypertensive disorders of pregnancy. Cardiovasc Diabetol 2018;17:124.
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;62:905914.
321. Claesson R, Ignell C, Shaat N, Berntorp K. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. Prim Care Diabetes 2017;11:4651.
322. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017;8:9635196358.
323. Liu J, Wu Q, Hao Y, Jiao M, Wang X, Jiang S, Han L. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. Hum Reprod 2021;36:11081119.
324. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:12761284.
325. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol 2016;1:767776.
326. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. Oncotarget 2018;9:87568764.
327. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, Ohrr H. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. Maturitas 2007;56:411419.
328. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, Liu F. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. Oncotarget 2016;7:3371533721.
329. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Menopause 2012;19:10811087.
330. DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying Risk Factors in the Management of Erectile Dysfunction: A Review. World J Mens Health 2016;34:89100.
331. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. BJU Int 2019:[Online ahead of print].
332. Ibrahim A, Ali M, Kiernan TJ, Stack AG. Erectile Dysfunction and Ischaemic Heart Disease. Eur Cardiol 2018;13:98103.
333. Miner M, Nehra A, Jackson G, Bhasin S, Billups K, Burnett AL, Buvat J, Carson C, Cunningham G, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hackett G, Kloner RA, Kostis JB, LaFlamme KE, Montorsi P, Ramsey M, Rosen R, Sadovsky R, Seftel A, Shabsigh R, Vlachopoulos C, Wu F. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. Am J Med 2014;127:174182.
334. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. Eur Urol 2006;50:721731.

335. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:99109.
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;25:13071311.
337. Chrysant SG. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. Curr Opin Cardiol 2015;30:383390.
338. Fan Y, Hu B, Man C, Cui F. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. World J Urol 2018;36:16811689.
339. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual Dysfunction, Cardiovascular Risk and Effects of Pharmacotherapy. Curr Vasc Pharmacol 2018;16:130142.
340. Osondu CU, Vo B, Oni ET, Blaha MJ, Veledar E, Feldman T, Agatston AS, Nasir K, Aneni EC. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Vasc Med 2018;23:920.
341. Raheem OA, Su JJ, Wilson JR, Hsieh TC. The Association of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease: A Systematic Critical Review. Am J Mens Health 2017;11:552563.
342. Gowani Z, Uddin SMI, Mirbolouk M, Ayyaz D, Billups KL, Miner M, Feldman DI, Blaha MJ. Vascular Erectile Dysfunction and Subclinical Cardiovascular Disease. Curr Sex Health Rep 2017;9:305312.
343. Shah NP, Cainzos-Achirica M, Feldman DI, Blumenthal RS, Nasir K, Miner MM, Billups KL, Blaha MJ. Cardiovascular Disease Prevention in Men with Vascular Erectile Dysfunction: The View of the Preventive Cardiologist. Am J Med 2016;129:251259.
344. Gerbild H, Larsen CM, Graugaard C, Areskoug Josefsson K. Physical Activity to Improve Erectile Function: A Systematic Review of Intervention Studies. Sex Med 2018;6:7589.
345. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. Eur Heart J 2013;34:20342046.
346. Rachamin Y, Grischott T, Rosemann T, Meyer MR. Inferior control of lowdensity lipoprotein cholesterol in women is the primary sex difference in modifiable cardiovascular risk: A large-scale, cross-sectional study in primary care. Atherosclerosis 2021;324:141147.
347. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2014;113:16111615.
348. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, Deswal A, Bozkurt B, Ballantyne CM, Petersen LA. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2015;115:2126.
349. Xia S, Du X, Guo L, Du J, Arnott C, Lam CSP, Huffman MD, Arima H, Yuan Y, Zheng Y, Wu S, Guang X, Zhou X, Lin H, Cheng X, Anderson CS, Dong J, Ma C. Sex Differences in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in China. Circulation 2020;141:530539.
350. Hyun KK, Redfern J, Patel A, Peiris D, Brieger D, Sullivan D, Harris M, Usherwood T, MacMahon S, Lyford M, Woodward M. Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. Heart 2017;103:492498.
351. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. Circulation 2011;124:21452154.
352. Wandell PE, de Waard AM, Holzmann MJ, Gornitzki C, Lionis C, de Wit N, Sondergaard J, Sonderlund AL, Kral N, Seifert B, Korevaar JC, Schellevis FG, Carlsson AC. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: A systematic review. Fam Pract 2018;35:383398.
353. Astin F, Lucock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. Heart 2019;105:881888.
354. Lee WW, Choi KC, Yum RW, Yu DS, Chair SY. Effectiveness of motivational interviewing on lifestyle modification and health outcomes of clients at risk or diagnosed with cardiovascular diseases: A systematic review. Int J Nurs Stud 2016;53:331341.
355. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, Brown-Johnson CG, Schwartz R, Tierney AA, Zionts DL, Safaeinili N, Fischer M, Thadaney Israni S, Asch SM, Verghese A. Practices to Foster Physician Presence and Connection With Patients in the Clinical Encounter. JAMA 2020;323:7081.
356. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. Am Psychol 2009;64:527537.
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.
358. Ambrosetti M, Abreu A, Corra U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, Iliou MC, Pedretti RF, Schmid JP, Vigorito C, Voller H, Wilhelm M, Piepoli MF, Bjarnason- Wehrens B, Berger T, Cohen-Solal A, Cornelissen V, Dendale P, Doehner W, Gaita D, Gevaert AB, Kemps H, Kraenkel N, Laukkanen J, Mendes M, Niebauer J, Simonenko M, Zwisler AO. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol 2020:2047487320913379.
359. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. Am J Med 2012;125:882887 e881.
360. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. Am J Med Sci 2016;351:387399.
361. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013;34:29402948.
362. Arlt AD, Nestoriuc Y, Rief W. Why current drug adherence programs fail: addressing psychological risk factors of nonadherence. Curr Opin Psychiatry 2017;30:326333.
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;27:223231.
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;25:7883.
365. Schneider APH, Gaedke MA, Garcez A, Barcellos NT, Paniz VMV. Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Clin Pract 2018;72:[Epub].
366. Albarqouni L, Doust J, Glasziou P. Patient preferences for cardiovascular preventive medication: a systematic review. Heart 2017;103:15781586.
367. Hennein R, Hwang SJ, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, Ma J. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. Intern Med J 2018;48:414421.
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;11:547559.
369. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018;6:CD012675.
370. Guerriero C, Cairns J, Roberts I, Rodgers A, Whittaker R, Free C. The costeffectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. Eur J Health Econ 2013;14:789797.
371. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, Troiano RP, Sprow K, Torres A, Piercy KL, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. Med Sci Sports Exerc 2019;51:12701281.
372. Powell KE, King AC, Buchner DM, Campbell WW, DiPietro L, Erickson KI, Hillman CH, Jakicic JM, Janz KF, Katzmarzyk PT,

Kraus WE, Macko RF, Marquez DX, McTiernan A, Pate RR, Pescatello LS, Whitt-Glover MC. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. J Phys Act Health 2018:111.

373. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a metaanalysis. Circulation 2011;124:789795.
374. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard JC, Oriol M, Gaspoz JM, Barthelemy JC, Edouard P. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged >/=60 years: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med 2015;49:12621267.
375. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, Whincup P, Diaz KM, Hooker SP, Chernofsky A, Larson MG, Spartano N, Vasan RS, Dohrn IM, Hagstromer M, Edwardson C, Yates T, Shiroma E, Anderssen SA, Lee IM. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. BMJ 2019;366:l4570.
376. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sa TH, Smith AD, Sharp SJ, Edwards P, Woodcock J, Brage S, Wijndaele K. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. Eur J Epidemiol 2018;33:811829.
377. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;162:123132.
378. Liu Y, Lee DC, Li Y, Zhu W, Zhang R, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Associations of Resistance Exercise with Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality. Med Sci Sports Exerc 2019;51:499508.
379. Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, Olson TP, Somers VK, Bonikowske AR, Prokop LJ, Vinciguerra M, Lopez-Jimenez F. The association of resistance training with mortality: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2019;26:16471665.
380. Cradock KA, OL G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KA. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Int J Behav Nutr Phys Act 2017;14:18.
381. Howlett N, Trivedi D, Troop NA, Chater AM. Are physical activity interventions for healthy inactive adults effective in promoting behavior change and maintenance, and which behavior change techniques are effective? A systematic review and meta-analysis. Transl Behav Med 2019;9:147157.
382. Brickwood KJ, Watson G, O'Brien J, Williams AD. Consumer-Based Wearable Activity Trackers Increase Physical Activity Participation: Systematic Review and Meta-Analysis. JMIR Mhealth Uhealth 2019;7:e11819.
383. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, Veerman JL, Delwiche K, Iannarone ML, Moyer ML, Cercy K, Vos T, Murray CJ, Forouzanfar MH. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. BMJ 2016;354:i3857.
384. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, Kaur A, Friedemann Smith C, Wilkins E, Rayner M, Roberts N, Scarborough P. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc 2016;5:e002495.
385. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. PLoS Med 2012;9:e1001335.
386. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, Keadle SK, Arem H, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Adami HO, Blair CK, Borch KB, Boyd E, Check DP, Fournier A, Freedman ND, Gunter M, Johannson M, Khaw KT, Linet MS, Orsini N, Park Y, Riboli E, Robien K, Schairer C, Sesso H, Spriggs M, Van Dusen R, Wolk A, Matthews CE, Patel AV. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. JAMA Intern Med 2016;176:816825.
387. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, Campbell PT, Freedman M, Weiderpass E, Adami HO, Linet MS, Lee IM, Matthews CE. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. JAMA Intern Med 2015;175:959967.
388. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J 2021;42:1796.
389. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP, American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc 2011;43:13341359.
390. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, Sprow K, Torres A, Piercy KL, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Association between Bout Duration of Physical Activity and Health: Systematic Review. Med Sci Sports Exerc 2019;51:12131219.
391. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Jr., Tudor- Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. Med Sci Sports Exerc 2011;43:15751581.
392. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. Med Sci Sports Exerc 2001;33:S364369; discussion S419-320.
393. Ortega FB, Silventoinen K, Tynelius P, Rasmussen F. Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants. BMJ 2012;345:e7279.
394. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR, Jr., Jackson AW, Sjostrom M, Blair SN. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. BMJ 2008;337:a439.
395. Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. Eur J Intern Med 2015;26:303310.
396. Chastin SFM, De Craemer M, De Cocker K, Powell L, Van Cauwenberg J, Dall P, Hamer M, Stamatakis E. How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with metaanalysis of experimental and observational studies. Br J Sports Med 2019;53:370376.
397. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major noncommunicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet 2012;380:219229.
398. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Med Sci Sports Exerc 2019;51:12271241.
399. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, Lewis CE, Owen N, Perry CK, Siddique J, Yong CM, Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Stroke Council. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. Circulation 2016;134:e262-279.
400. Yates T, Edwardson CL, Celis-Morales C, Biddle SJH, Bodicoat D, Davies MJ, Esliger D, Henson J, Kazi A, Khunti K, Sattar N,

Sinclair AJ, Rowlands A, Velayudhan L, Zaccardi F, Gill JMR. Metabolic Effects of Breaking Prolonged Sitting With Standing or Light Walking in Older South Asians and White Europeans: A Randomized Acute Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2020;75:139146.

401. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. Nutrients 2013;5:36463683.
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 (21 July 2020).
403. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010;92:11891196.
404. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Fito M, Gea A, Hernan MA, Martinez-Gonzalez MA, PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra- Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med 2018;378:e34.
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 (21 July 2020).
406. Guasch-Ferre M, Satija A, Blondin SA, Janiszewski M, Emlen E, O'Connor LE, Campbell WW, Hu FB, Willett WC, Stampfer MJ. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Red Meat Consumption in Comparison With Various Comparison Diets on Cardiovascular Risk Factors. Circulation 2019;139:18281845.
407. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. Am J Clin Nutr 2016;104:12091217.
408. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, Sampson L, Rexrode KM, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. J Am Coll Cardiol 2015;66:15381548.
409. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV, American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation 2017;136:e1e23.
410. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020;75:632647.
411. Willett W, Rockstrom J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, Garnett T, Tilman D, DeClerck F, Wood A, Jonell M, Clark M, Gordon LJ, Fanzo J, Hawkes C, Zurayk R, Rivera JA, De Vries W, Majele Sibanda L, Afshin A, Chaudhary A, Herrero M, Agustina R, Branca F, Lartey A, Fan S, Crona B, Fox E, Bignet V, Troell M, Lindahl T, Singh S, Cornell SE, Srinath Reddy K, Narain S, Nishtar S, Murray CJL. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. Lancet 2019;393:447492.
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 (21 July 2020).
413. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, 2nd, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Grioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulou A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. Lancet 2018;391:15131523.
414. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, Bennett DA, Chen Y, Dong C, Hu R, Zhou G, Yu B, Jia W, Parish S, Clarke R, Davey Smith G, Collins R, Holmes MV, Li L, Peto R, Chen Z, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. Lancet 2019;393:18311842.
415. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, Prieto-Merino D, Dehghan A, Trompet S, Wong A, Cavadino A, Drogan D, Padmanabhan S, Li S, Yesupriya A, Leusink M, Sundstrom J, Hubacek JA, Pikhart H, Swerdlow DI, Panayiotou AG, Borinskaya SA, Finan C, Shah S, Kuchenbaecker KB, Shah T, Engmann J, Folkersen L, Eriksson P, Ricceri F, Melander O, Sacerdote C, Gamble DM, Rayaprolu S, Ross OA, McLachlan S, Vikhireva O, Sluijs I, Scott RA, Adamkova V, Flicker L, Bockxmeer FM, Power C, Marques-Vidal P, Meade T, Marmot MG, Ferro JM, Paulos-Pinheiro S, Humphries SE, Talmud PJ, Mateo Leach I, Verweij N, Linneberg A, Skaaby T, Doevendans PA, Cramer MJ, van der Harst P, Klungel OH, Dowling NF, Dominiczak AF, Kumari M, Nicolaides AN, Weikert C, Boeing H, Ebrahim S, Gaunt TR, Price JF, Lannfelt L, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Malyutina S, Voevoda MI, Tamosiunas A, Maitland-van der Zee AH, Norman PE, Hankey GJ, Bergmann MM, Hofman A, Franco OH, Cooper J, Palmen J, Spiering W, de Jong PA, Kuh D, Hardy R, Uitterlinden AG, Ikram MA, Ford I, Hypponen E, Almeida OP, Wareham NJ, Khaw KT, Hamsten A, Husemoen LL, Tjonneland A, Tolstrup JS, Rimm E, Beulens JW, Verschuren WM, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wannamethee SG, Whincup PH, Morris R, Vicente AM, Watkins H, Farrall M, Jukema JW, Meschia J, Cupples LA, Sharp SJ, Fornage M, Kooperberg C, LaCroix AZ, Dai JY, Lanktree MB, Siscovick DS, Jorgenson E, Spring B, Coresh J, Li YR, Buxbaum SG, Schreiner PJ, Ellison RC, Tsai MY, Patel SR, Redline S, Johnson AD, Hoogeveen RC, Hakonarson H, Rotter JI, Boerwinkle E, de Bakker PI, Kivimaki M, Asselbergs FW, Sattar N, Lawlor DA, Whittaker J, Davey Smith G, Mukamal K, Psaty BM, Wilson JG, Lange LA, Hamidovic A, Hingorani AD, Nordestgaard BG, Bobak M, Leon DA, Langenberg C, Palmer TM, Reiner AP, Keating BJ, Dudbridge F, Casas JP, InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. BMJ 2014;349:g4164.
416. Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J, Cheung K, Bala MM, Valli C, Rabassa M, Sit D, Milio K, Sadeghirad B, Agarwal A, Zea AM, Lee Y, Han MA, Vernooij RWM, Alonso-Coello P, Guyatt GH, El Dib R. Effect of Lower Versus Higher Red Meat Intake on Cardiometabolic and Cancer Outcomes: A Systematic Review of Randomized Trials. Ann Intern Med 2019;171:721731.
417. Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, Carnethon MR, Ning H, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM, Allen NB. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All- Cause Mortality. JAMA Intern Med 2020;180:503512.

418. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. Public Health Nutr 2012;15:725737.
419. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, Fagherazzi G, Mancini FR, Boutron-Ruault MC, Kuhn T, Kaaks R, Boeing H, Aleksandrova K, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Weiderpass E, Skeie G, Parr CL, Quiros JR, Agudo A, Sanchez MJ, Amiano P, Cirera L, Ardanaz E, Khaw KT, Tong TYN, Schmidt JA, Trichopoulou A, Martimianaki G, Karakatsani A, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Verschuren WMM, Boer JMA, Vermeulen R, Ramne S, Sonestedt E, van Guelpen B, Holgersson PL, Tsilidis KK, Heath AK, Muller D, Riboli E, Gunter MJ, Murphy N. Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. JAMA Intern Med 2019;179:14791490.
420. World Health Organization. Guideline: sugars intake for adults and children. https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028 (21 July 2020).
421. Sundfor TM, Svendsen M, Heggen E, Dushanov S, Klemsdal TO, Tonstad S. BMI modifies the effect of dietary fat on atherogenic lipids: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr 2019;110:832841.
422. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. N Engl J Med 2006;354:16011613.
423. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH, DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl JMed 2001;344:310.
424. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusoff K, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JF, Anand SS, Teo K, Yusuf S, PURE, EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. Lancet 2016;388:465475.
425. Cappuccio FP, Campbell NR. Population Dietary Salt Reduction and the Risk of Cardiovascular Disease: A Commentary on Recent Evidence. J Clin Hypertens (Greenwich) 2017;19:45.
426. He FJ, Ma Y, Campbell NRC, MacGregor GA, Cogswell ME, Cook NR. Formulas to Estimate Dietary Sodium Intake From Spot Urine Alter Sodium- Mortality Relationship. Hypertension 2019;74:572580.
427. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. BMJ 2013;346:f1378.
428. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE, VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2019;380:3344.
429. Huang T, Afzal S, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, Millwood IY, Walters RG, Chen Y, Chen N, Gao R, Chen J, Clarke R, Chen Z, Ellervik C, Nordestgaard BG, Lv J, Li L, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Vitamin D and causespecific vascular disease and mortality: a Mendelian randomisation study involving 99,012 Chinese and 106,911 European adults. BMC Med 2019;17:160.
430. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;347:f6879.
431. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. Eur J Epidemiol 2013;28:119130.
432. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol 2014;29:7988.
433. Giacco R, Costabile G, Della Pepa G, Anniballi G, Griffo E, Mangione A, Cipriano P, Viscovo D, Clemente G, Landberg R, Pacini G, Rivellese AA, Riccardi G. A whole-grain cereal-based diet lowers postprandial plasma insulin and triglyceride levels in individuals with metabolic syndrome. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:837844.
434. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. BMJ 2014;349:g4490.
435. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. Lancet 2006; 367:320326.
436. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. J Nutr 2006;136:25882593.
437. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2014;100:256269.
438. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2014;100:278288.
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/limit-red-processed-meat (21 July 2020).
440. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. BMJ 2014;348:g1903.
441. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012;308:10241033.
442. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018;7:CD003177.
443. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R, Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. JAMA Cardiol 2018;3: 225234.
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:e013543.
445. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Ridker PM, Ray KK, Katona BG, Himmelmann A, Loss LE, Rensfeldt M, Lundstrom T, Agrawal R, Menon V, Wolski K, Nissen SE. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA 2020;324:22682280.
446. Tverdal A, Selmer R, Cohen JM, Thelle DS. Coffee consumption and mortality from cardiovascular diseases and total mortality: Does the brewing method matter? Eur J Prev Cardiol 2020; 27:19861993.
447. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. BMJ 2017;359:j5024.

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;112:214219.
449. Peng D, Fong A, Pelt AV. Original Research: The Effects of Red Yeast Rice Supplementation on Cholesterol Levels in Adults. Am J Nurs 2017;117:4654.
450. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2016;17:10011011.
451. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, Hazuda HP, Knowler WC, Pownall HJ, Unick J, Wadden T, Wagenknecht L, Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study Group. Association of Weight Loss Maintenance and Weight Regain on 4-Year Changes in CVD Risk Factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Clinical Trial. Diabetes Care 2016;39:13451355.
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:E608E612.
453. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, Kiflen R, Quadri K, Kwon HY, Karamouzian M, Adams-Webber T, Ahmed W, Damanhoury S, Zeraatkar D, Nikolakopoulou A, Tsuyuki RT, Tian J, Yang K, Guyatt GH, Johnston BC. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. BMJ 2020;369:m696.
454. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:968979.
455. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2017;19:12231232.
456. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, Sharma P, Fraser C, MacLennan G. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ 2017;359:j4849.
457. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. Am J Med 2016;129:407415 e404.
458. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Cesari F, Gori AM, Sereni A, Becatti M, Fiorillo C, Marcucci R, Casini A. Low-Calorie Vegetarian Versus Mediterranean Diets for Reducing Body Weight and Improving Cardiovascular Risk Profile: CARDIVEG Study (Cardiovascular PreventionWith Vegetarian Diet). Circulation 2018;137:11031113.
459. Huang RY, Huang CC, Hu FB, Chavarro JE. Vegetarian Diets and Weight Reduction: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Gen Intern Med 2016;31:109116.
460. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet 2019;393:434445.
461. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspry KE, Soffer DE, Willard KE, Maki KC. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. J Clin Lipidol 2019;13:689711 e681.
462. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. Lancet Public Health 2018;3:e419e428.
463. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. Nutrients 2019;11:2442.
464. Kane JA, Mehmood T, Munir I, Kamran H, Kariyanna PT, Zhyvotovska A, Yusupov D, Suleman UJ, Gustafson DR, McFarlane SI. Cardiovascular Risk Reduction Associated with Pharmacological Weight Loss: A Meta-Analysis. Int J Clin Res Trials 2019;4:131.
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.
466. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD002902.
467. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). Arch Intern Med 2011;171:134140.
468. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:2532.
469. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, Watkins L, Mabe S, Kraus WE, Ingle K, Miller P, Hinderliter A. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized, Clinical Efficacy Trial. Circulation 2016;133:13411350.
470. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, Mezzetti A, Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. Am J Cardiol 2011;107:972979.
471. Kim JM, Stewart R, Lee YS, Lee HJ, Kim MC, Kim JW, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2018;320:350358.
472. He W, Zhou Y, Ma J, Wei B, Fu Y. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev 2020;25:919926.
473. Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Bohm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:26832693.
474. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and metaanalysis. BMJ 2014;348:g1151.
475. Prochaska JJ, Hall SE, Delucchi K, Hall SM. Efficacy of initiating tobacco dependence treatment in inpatient psychiatry: a randomized controlled trial. Am J Public Health 2014;104:15571565.
476. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, McMurdo M, Mead GE. Exercise for depression. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD004366.
477. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, Jacka FN. Dietary recommendations for the prevention of depression. Nutr Neurosci 2017;20:161171.
478. Palmer VJ, Lewis M, Stylianopolous V, Furler J. Primary care prevention of the cardiovascular health crisis for people with severe mental illnesses: The elephant in the room. Aust J Gen Pract 2018;47:846850.
479. Druss BG, von Esenwein SA, Compton MT, Rask KJ, Zhao L, Parker RM. A randomized trial of medical care management for community mental health settings: the Primary Care Access, Referral, and Evaluation (PCARE) study. Am J Psychiatry 2010;167:151159.
480. Osborn D, Burton A, Walters K, Atkins L, Barnes T, Blackburn R, Craig T, Gilbert H, Gray B, Hardoon S, Heinkel S, Holt R, Hunter R, Johnston C, King M, Leibowitz J, Marston L, Michie S, Morris R, Morris S, Nazareth I, Omar R, Petersen I, Peveler R, Pinfold V, Ste-

venson F, Zomer E. Primary care management of cardiovascular risk for people with severe mental illnesses: the Primrose research programme including cluster RCT. Southampton (UK); 2019.
481. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, van Schaik DJ, Penninx BJ. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. J Psychosom Res 2015;78:123129.
482. Gilsanz P, Kubzansky LD, Tchetgen Tchetgen EJ, Wang Q, Kawachi I, Patton KK, Fitzpatrick AL, Kop WJ, Longstreth WT, Jr., Glymour MM. Changes in Depressive Symptoms and Subsequent Risk of Stroke in the Cardiovascular Health Study. Stroke 2017;48:4348.
483. Smolderen KG, Buchanan DM, Gosch K, Whooley M, Chan PS, Vaccarino V, Parashar S, Shah AJ, Ho PM, Spertus JA. Depression Treatment and 1-Year Mortality After Acute Myocardial Infarction: Insights From the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). Circulation 2017;135:16811689.
484. Smolderen KG, Spertus JA, Gosch K, Dreyer RP, D'Onofrio G, Lichtman JH, Geda M, Beltrame J, Safdar B, Bueno H, Krumholz HM. Depression Treatment and Health Status Outcomes in Young Patients With Acute Myocardial Infarction: Insights From the VIRGO Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). Circulation 2017;135:17621764.
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:e009128.
486. Honkola J, Hookana E, Malinen S, Kaikkonen KS, Junttila MJ, Isohanni M, Kortelainen ML, Huikuri HV. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. Eur Heart J 2012;33:745751.
487. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003;290:8697.
488. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142:233239.
489. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2018;5:CD000146.
490. HughesJR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD000031.
491. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016:CD006103.
492. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2019;4:CD013308.
493. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2012;110:968970.
494. Suissa K, Lariviere J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, Joseph L, Reynier PM, Filion KB. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2017;10:e002458.
495. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Sun Q. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. N Engl J Med 2018;379:623632.
496. Mons U, Muezzinler A, Gellert C, Schottker B, Abnet CC, Bobak M, de Groot L, Freedman ND, Jansen E, Kee F, Kromhout D, Kuulasmaa K, Laatikainen T, O'Doherty MG, Bueno-de-Mesquita B, Orfanos P, Peters A, van der Schouw YT, Wilsgaard T, Wolk A, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H, CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. BMJ 2015;350:h1551.
497. Gellert C, Schottker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2012;172:837844.
498. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, De Bacquer D, De Backer G, Perier MC, Empana JP, Reiner Z, Fras Z, Jennings C, Kotseva K, Wood D, Keil U, EUROASPIRE Study Group. Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. Eur J Prev Cardiol 2015;22:12121219.
499. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. Addiction 2014;109:14141425.
500. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I, Iskander A, Lauzon C, Srivastava N, Clarke A, Cassavar D, Dion D, Haught H, Mehta SR, Baril JF, Lambert C, Madan M, Abramson BL, Dehghani P, EVITA Investigators. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. Circulation 2016;133:2130.
501. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016;387:25072520.
502. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Anthenelli RM. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2018;178:622631.
503. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Butler AR, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2020;10:CD010216.
504. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. N Engl J Med 2019;380:629637.
505. Li J, Hajek P, Pesola F, Wu Q, Phillips-Waller A, Przulj D, Myers Smith K, Bisal N, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz ML, McRobbie H, Parrott S. Costeffectiveness of e-cigarettes compared with nicotine replacement therapy in stop smoking services in England (TEC study): a randomized controlled trial. Addiction 2020;115:507517.
506. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, Panagiotakos D, Prescott EB, Tiberi M, Vassiliou VS, Lochen ML. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur J Prev Cardiol 2020:2047487320941993.
507. European Heart Network. Electronic cigarettes and cardiovascular disease an update from the European Heart Network http://www.ehnheart.org/compo nent/attachments/attachments.html?task=attachment&id=3093 (21 July 2020).
508. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bejot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeanu C, Kim YJ, Lapergue B, Lavallee PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touze E, Varenne O, Vicaut E, Yelles N, Bruckert E, Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. N Engl J Med 2020;382:9.
509. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg- Hansen A, Watts GF, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011;32:13451361.

510. Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and nonfasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. Clin Biochem 2018;52:6166.
511. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, Sethi A, Fleming JK, Otvos JD, Meeusen JW, Delaney SR, Jaffe AS, Shamburek R, Amar M, Remaley AT. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. JAMA Cardiol 2020;5:540548.
512. Penson P, Martin SS, Henney NC, Banach M. Comparison of LDL-C calculation by friedewald and martin/hopkins methods in 12,243 adults from the United States of America [abstract]. Eur Heart J 2020;41(Suppl 2):2932.
513. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM, Jr., Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. JAMA 2012;307:13021309.
514. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Mackay DF, Lewsey J, Mark PB, Gray SR, Ferguson LD, Anderson JJ, Lyall DM, Cleland JG, Jhund PS, Gill JMR, Pell JP, Sattar N, Welsh P. Comparison of Conventional Lipoprotein Tests and Apolipoproteins in the Prediction of Cardiovascular Disease. Circulation 2019;140:542552.
515. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:23872397.
516. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;376:17131722.
517. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018;379:20972107.
518. Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP, Santos RD, Wei C, Revkin J, Yunis C, Tardif JC, Shear CL, Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Investigators. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. J Clin Lipidol 2018;12:958965.
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;37:10791081.
520. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376.
521. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network metaanalysis involving more than 65,000 patients. J Am Coll Cardiol 2008;52:17691781.
522. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385:13971405.
523. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA, ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol 2015;9:758769.
524. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA, GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:15801590.
525. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R, SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:21812192.
526. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of Anti-PCSK9 Antibodies in the Treatment of Patients with Statin Intolerance. Curr Med Chem 2018;25:15381548.
527. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet 2016;388:25322561.
528. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitziel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, Konig I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JI, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardissino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. N Engl J Med 2014;371:20722082.
529. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study. Cardiovasc Drugs Ther 2016;30:297304.
530. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP, ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med 2020;382:15071519.
531. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010;375:16341639.
532. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos

DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Z, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablik M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. Nutr Rev 2017;75:731767.

533. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. Circulation 2018;138:770781.
534. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. Pharmacol Ther 2010;126:314345.
535. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC, Jr., Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:15631574.
536. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M, FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:18491861.
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;396:16441652.
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;393:407415.
539. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, Braunwald E, Giugliano RP, Sabatine MS. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2020;396:16371643.
540. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117125.
541. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keeffe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Haheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuiman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svardsudd K, van der Harst P, Bjorkelund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D'Agostino RB, Sr., Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Leening M, Rosengren A, Dorr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstrom J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njolstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engstrom G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. JAMA 2015;314:5260.
542. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Circulation 2018;137:15711582.
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;85:13031309.
544. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellstrom B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:829839.
545. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M, Lipid and Blood Pressure Meta- Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy–a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. Pharmacol Res 2013;72:3544.
546. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E, German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353:238248.
547. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F, AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009;360:13951407.
548. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA 2004;292:23432349.
549. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010;31:883891.
550. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:945960.
551. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009;20:18131821.
552. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957967.
553. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;162:184191.
554. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview,

meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. J Hypertens 2014;32:22852295.
555. SPRINT Research Group, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Jr., Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood- Pressure Control. N Engl J Med 2015;373:21032116.
556. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829840.
557. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT, Jr., Pajewski NM, SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged >/=75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:26732682.
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;34:613622.
559. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:15751585.
560. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122:290300.
561. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. Hypertension 2012;59:11241131.
562. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. Eur Heart J 2018;39:36543661.
563. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, Jaffe MG, Patel A, Rodgers A. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressurelowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens 2019;37:17681774.
564. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, Beech A, Maresova V, Topham PS, Stanley A, Thurston H, Smith PR, Horne R, Widimsky J, Keavney B, Heagerty A, Samani NJ, Williams B, Tomaszewski M. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. Hypertension 2017;70:10421048.
565. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, Ford I, Sever P, Mackenzie IS, Padmanabhan S, McCann GP, Salsbury J, McInnes G, Brown MJ, British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. J Am Heart Assoc 2017;6:e006986.
566. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895906.
567. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:24172428.
568. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G, HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2016;374:20322043.
569. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T, Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. J Hypertens 2011;29:16491659.
570. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ, 3rd, Graff A, Shojaee A, Waverczak WF, Qian C, Jones CJ, Neutel JM. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil þ/- hydrochlorothiazide. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011;13:404412.
571. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. Clin Drug Investig 2012;32:649664.
572. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salsbury J, Brown MJ, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:464475.
573. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:15401550.
574. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, Mill JG, Lotufo PA, Amodeo C, Batista MC, Bodanese LC, Carvalho ACC, Castro I, Chaves H, Costa EAS, Feitosa GS, Franco RJS, Fuchs FD, Guimaraes AC, Jardim PC, Machado CA, Magalhaes ME, Mion D, Jr., Nascimento RM, Nobre F, Nobrega AC, Ribeiro ALP, Rodrigues-Sobrinho CR, Sanjuliani AF, Teixeira M, Krieger JE, ReHOT Investigators. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). Hypertension 2018;71:681690.
575. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:15471559.
576. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaides M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:22042213.
577. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A,

Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catala- Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shiue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. JAMA 2017;317:165182.

578. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA 2013;310:959968.
579. Siu AL, US Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2015;163:778786.
580. Huang CJ, Chiang CE, Williams B, Kario K, Sung SH, Chen CH, Wang TD, Cheng HM. Effect Modification by Age on the Benefit or Harm of Antihypertensive Treatment for Elderly Hypertensives: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Hypertens 2019;32:163174.
581. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. PLoS Med 2018;15:e1002584.
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;33:195211.
583. Sattar N, Preiss D. HbA1c in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards. Diabetologia 2012;55:15641567.
584. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2013;34:30353087.
585. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:344355.
586. Taheri S, Zaghloul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, Amona RA, El Nahas K, Suleiman N, Alnaama A, Al-Hamaq A, Charlson M, Wells MT, Al-Abdulla S, Abou-Samra AB. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:477489.
587. 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;352:837853.
588. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:25602572.
589. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854865.
590. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019;393:3139.
591. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:776785.
592. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2020;63:221228.
593. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129139.
594. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S, Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:15191529.
595. Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Lakshmanan M, Mellbin L, Probstfield J, Riddle MC, Shaw JE, Avezum A, Basile JN, Cushman WC, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Pais P, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Sheu WH, Ryden L. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. Eur Heart J 2020:[Online ahead of print].
596. Crowley MJ, McGuire DK, Alexopoulos AS, Jensen TJ, Rasmussen S, Saevereid HA, Verma S, Buse JB. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Patients With and Without Baseline Metformin Use: Post Hoc Analyses of the LEADER Trial. Diabetes Care 2020;43:e108e110.
597. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, Jun M, Jardine MJ, Zoungas S, Pollock C, Mahaffey KW, Neal B, Heerspink HJL. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. Diabetes Obes Metab 2021;23:382390.
598. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW, CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019;380:22952306.
599. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjostrom CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020;383:14361446.
600. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez

M, Drozdz J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019;381:19952008.

601. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPERORReduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020;383:14131424.
602. Sattar N, McMurray JJ, Cheng AY. Cardiorenal risk reduction guidance in diabetes: can we reach consensus? Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:357360.
603. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G, Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:452461.
604. Celis-Morales CA, Petermann F, Hui L, Lyall DM, Iliodromiti S, McLaren J, Anderson J, Welsh P, Mackay DF, Pell JP, Sattar N, Gill JMR, Gray SR. Associations Between Diabetes and Both Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality Are Modified by Grip Strength: Evidence From UK Biobank, a Prospective Population-Based Cohort Study. Diabetes Care 2017;40:17101718.
605. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009;373:17651772.
606. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:22882298.
607. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:232242.
608. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:13171326.
609. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F, EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:13271335.
610. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321:6979.
611. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:21172128.
612. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644657.
613. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019;380:347357.
614. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020;383:14251435.
615. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T, REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:121130.
616. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, Buse JB. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:4652.
617. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, Lachin JM. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. JAMA 2015;313:4553.
618. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers M, Greenlaw N, Tillin T, Hramiak I, Hughes AD, Jenkins AJ, Klein BEK, Klein R, Ooi TC, Rossing P, Stehouwer CDA, Sattar N, Colhoun HM, REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:597609.
619. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:18491860.
620. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:13291339.
621. Chiarito M, Sanz-Sanchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, Godino C, Regazzoli D, Reimers B, De Caterina R, Condorelli G, Ferrante G, Stefanini GG. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2020;395:14871495.
622. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407477.
623. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg 2018;53:3478.

624. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018;379:15291539.
625. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Roncaglioni MC, Khunti K. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol 2019;18:70.
626. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, Reid CM, Lockery JE, Kirpach B, Storey E, Shah RC, Williamson JD, Margolis KL, Ernst ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Johnston CI, Ryan J, Radziszewska B, Jelinek M, Malik M, Eaton CB, Brauer D, Cloud G, Wood EM, Mahady SE, Satterfield S, Grimm R, Murray AM, ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018;379:15091518.
627. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope LM, Tendera M, Tognoni G, ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:10361046.
628. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, Kon DLC, Roberts DH, Bhatt DL, Aronow HD, Abbott JD, Mehta JL. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. J Am Coll Cardiol 2019;73:29152929.
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;321:277287.
630. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2019;40:607617.
631. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006;295:306313.
632. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, Morais J, Verheugt FW, De Caterina R. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. J Am Coll Cardiol 2014;64:319327.
633. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, Xavier D, Lopez-Jaramillo P, Yusoff K, Santoso A, Gamra H, Talukder S, Christou C, Girish P, Yeates K, Xavier F, Dagenais G, Rocha C, McCready T, Tyrwhitt J, Bosch J, Pais P, International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2021;384:216228.
634. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanas A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:231241.
635. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF, ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. Eur Heart J 2013;34:17081713, 1713a- 1713b.
636. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ, CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med 2017;377:11191131.
637. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriaga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter NP, Glynn RJ, CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N Engl J Med 2019;380:752762.
638. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2016:CD001800.
639. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD003331.
640. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf MI, Hackbusch M, Voller H, Schmid JP, Davos CH. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). Eur J Prev Cardiol 2020;27:17561774.
641. Santiago de Araujo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, Grace SL. Effect of Cardiac Rehabilitation Dose on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. Mayo Clin Proc 2017;92:16441659.
642. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, van Domburg R, Kotseva K, Wood D. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2017;232:294303.
643. Santiago de Araujo Pio C, Chaves GS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev 2019;2:CD007131.
644. Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, Liem A, van Dantzig JM, Jaarsma W, Lok DJ, Kragten HJ, de Vries K, de Milliano PA, Withagen AJ, Scholte Op Reimer WJ, Tijssen JG, Peters RJ. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. Heart 2013;99:14211430.
645. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferro S, Mead A, Jones J, Tonstad S, Wood D, EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. Eur Heart J 2014;35:14111420.
646. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. Lancet 2008;371:19992012.
647. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K, Cowie A, Zawada A, Taylor RS. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev 2017;6: CD007130.
648. Jin K, Khonsari S, Gallagher R, Gallagher P, Clark AM, Freedman B, Briffa T, Bauman A, Redfern J, Neubeck L. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiovasc Nurs 2019; 18:260271.
649. Verschueren S, Eskes AM, Maaskant JM, Roest AM, Latour CHM, Op Reimer WS. The effect of exercise therapy on depressive and anxious symptoms in patients with ischemic heart disease: A systematic review. J Psychosom Res 2018;105:8091.

650. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Meta- Analysis. J Am Coll Cardiol 2019;73:14301443.
651. Shields GE, Wells A, Doherty P, Heagerty A, Buck D, Davies LM. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: a systematic review. Heart 2018;104:14031410.
652. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, Dendale P, Pogosova NG, Zdrenghea D, Niebauer J, Mendes M, Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17:410418.
653. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogosova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H, EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. Int J Cardiol 2017;228:5867.
654. Kabboul NN, Tomlinson G, Francis TA, Grace SL, Chaves G, Rac V, Daou- Kabboul T, Bielecki JM, Alter DA, Krahn M. Comparative Effectiveness of the Core Components of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Clin Med 2018;7:514.
655. Anderson L, Brown JP, Clark AM, Dalal H, Rossau HK, Bridges C, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:CD008895.
656. Borjesson M, Dellborg M, Niebauer J, LaGerche A, Schmied C, Solberg EE, Halle M, Adami E, Biffi A, Carre F, Caselli S, Papadakis M, Pressler A, Rasmusen H, Serratosa L, Sharma S, van Buuren F, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a position statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J 2019;40:1318.
657. Abreu A, Frederix I, Dendale P, Janssen A, Doherty P, Piepoli MF, Voller H, Secondary Prevention and Rehabilitation Section of EAPC. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur J Prev Cardiol 2020:2047487320924912.
658. Hansen D, Rovelo Ruiz G, Doherty P, Iliou MC, Vromen T, Hinton S, Frederix I, Wilhelm M, Schmid JP, Abreu A, Ambrosetti M, Garcia-Porrero E, Coninx K, Dendale P, EAPC EXPERT working group. Do clinicians prescribe exercise similarly in patients with different cardiovascular diseases? Findings from the EAPC EXPERT working group survey. Eur J Prev Cardiol 2018;25:682691.
659. Hansen D, Dendale P, Coninx K, Vanhees L, Piepoli MF, Niebauer J, Cornelissen V, Pedretti R, Geurts E, Ruiz GR, Corra U, Schmid JP, Greco E, Davos CH, Edelmann F, Abreu A, Rauch B, Ambrosetti M, Braga SS, Barna O, Beckers P, Bussotti M, Fagard R, Faggiano P, Garcia-Porrero E, Kouidi E, Lamotte M, Neunhauserer D, Reibis R, Spruit MA, Stettler C, Takken T, Tonoli C, Vigorito C, Voller H, Doherty P. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. Eur J Prev Cardiol 2017;24:10171031.
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;3:19.
661. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Crowley J, Davletov K, Deckers J, De Smedt D, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Dzerve V, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Heuschmann P, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lalic N, Lehto S, Lovic D, Mancas S, Mellbin L, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogosova N, Reiner Z, Stoerk S, Tokgozoglu L, Tsioufis C, Vulic D, Wood D, EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol 2019;26:824835.
662. Resurreccion DM, Moreno-Peral P, Gomez-Herranz M, Rubio-Valera M, Pastor L, Caldas de Almeida JM, Motrico E. Factors associated with non-participation in and dropout from cardiac rehabilitation programmes: a systematic review of prospective cohort studies. Eur J Cardiovasc Nurs 2019;18:3847.
663. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. BMC Cardiovasc Disord 2018;18:25.
664. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D, GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. Arch Intern Med 2008;168:21942204.
665. Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol 1985;14:3238.
666. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. Br Med J (Clin Res Ed) 1981;282:18471851.
667. Sniderman AD, Thanassoulis G, Wilkins JT, Furberg CD, Pencina M. Sick Individuals and Sick Populations by Geoffrey Rose: Cardiovascular Prevention Updated. J Am Heart Assoc 2018;7:e010049.
668. Doyle YG, Furey A, Flowers J. Sick individuals and sick populations: 20 years later. J Epidemiol Community Health 2006;60:396398.
669. Sorensen K, Pelikan JM, Rothlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, Fullam J, Kondilis B, Agrafiotis D, Uiters E, Falcon M, Mensing M, Tchamov K, van den Broucke S, Brand H, HLS-EU Consortium. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). Eur J Public Health 2015;25:10531058.
670. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cene CW, Dickson VV, Havranek E, Morgenstern LB, Paasche-Orlow MK, Pollak A, Willey JZ, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council S. Health Literacy and Cardiovascular Disease: Fundamental Relevance to Primary and Secondary Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2018;138:e48e74.
671. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Logstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques- Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D, PEP section of EACPR. Population-level changes to promote cardiovascular health. Eur J Prev Cardiol 2013;20:409421.
672. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, Bittner V, Daniels SR, Franch HA, Jacobs DR, Jr., Kraus WE, Kris-Etherton PM, Krummel DA, Popkin BM, Whitsel LP, Zakai NA, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Council on Peripheral Vascular Disease, the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2012;126:15141563.

673. Shah AS, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, Newby DE, Mills NL. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2013;382:10391048.
674. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, Langrish JP, Newby DE, Mills NL. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015;350:h1295.
675. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. Nat Rev Cardiol 2020;17:656672.
676. Haines A, Ebi K. The Imperative for Climate Action to Protect Health. N Engl J Med 2019;380:263273.
677. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent STsegment 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;37:267315.
678. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment 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;39:119177.
679. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019;40:87165.
680. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021;42:12891367.
681. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494502.
682. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:20012015.
683. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:10451057.
684. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wohrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flugel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Mollmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schuhlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2019;381:15241534.
685. Navarese EP, Khan SU, Kolodziejczak M, Kubica J, Buccheri S, Cannon CP, Gurbel PA, De Servi S, Budaj A, Bartorelli A, Trabattoni D, Ohman EM, Wallentin L, Roe MT, James S. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials. Circulation 2020;142:150160.
686. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh IW, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon HC, SMARTDATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2018;391:12741284.
687. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:21552166.
688. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med 2015;373:12741275.
689. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstrale W, Leonsson-Zachrisson M, Liu Y, Opolski G, Zateyshchikov D, Ge J, Nicolau JC, Corbalan R, Cornel JH, Widimsky P, Leiter LA, THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. N Engl J Med 2019;381:13091320.
690. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Bo¨hm M, Burri H, Butler J, Celutkien_e J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EW, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; doi: 10.1093/ eurheartj/ehab368.
691. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. JAMA 2004;291:13581367.
692. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. Arch Intern Med 1999;159:257261.
693. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004;44:810819.
694. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014;160:774784.
695. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. J Card Fail 2002;8:216224.
696. Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L, Ambrosy AP, Mentz RJ, Konstam MA, Nodari S, Subacius HP, Fonarow GC, Bonow RO, Gheorghiade M, EVEREST Trial Investigators. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). Am J Cardiol 2013;111:574581.

697. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab- Zadeh A, Mukherjee D, Lazar JM. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 2015;115:14281434.
698. Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. Can J Cardiol 2015;31:195202.
699. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, Drazner M, Berry J. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. Circ Heart Fail 2015;8:3340.
700. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HFACTION randomized controlled trial. JAMA 2009;301:14391450.
701. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2014:CD003331.
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;316:14291435.
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;273:14501456.
704. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999;100:23122318.
705. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293302.
706. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003;362:772776.
707. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:9931004.
708. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med 2019;380:539548.
709. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H, McCague K, Rocha R, Velazquez EJ, 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;5:202207.
710. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, ALB J, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noe A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D, TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail 2019;21:9981007.
711. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA 2000;283:12951302.
712. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344:16511658.
713. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996;334:13491355.
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). Lancet 1999;353:20012007.
715. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation 2002;106:21942199.
716. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:913.
717. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole- Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215225.
718. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709717.
719. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:1121.
720. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, Lefkowitz MP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Rizkala AR, Sabarwal SV, Shah AM, Shah SJ, Shi VC, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Cikes M, Goncalvesova E, Katova T, Kosztin A, Lelonek M, Sweitzer N, Vardeny O, Claggett B, Jhund PS, Solomon SD. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. Circulation 2020;141:338351.
721. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K, Lang CC, Cleland JG, Ter Maaten JM, Metra M, Anker SD, van der Harst P, Ng LL, van der Meer P, van Veldhuisen DJ, Meyer S, Lam CSP, ASIAN-HF investigators, Voors AA. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. Lancet 2019;394:12541263.
722. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2020;382:18831893.
723. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD003838.
724. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart fai-

lure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol 2002;82:149158.
725. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875885.
726. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I, SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol 2012;59:19381945.
727. Cin<?>a CS, Devereaux PJ, McFalls EO, ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med. 2004; 351: 2795-
804. Vasc Med 2006;11:61-63.
728. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986;314:15471552.
729. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525533.
730. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of Care in the United Kingdom after Removal of Financial Incentives. N Engl J Med 2018;379:948957.
731. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN, African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351:20492057.
732. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:21602236.
733. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJ, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M, European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke 2014;9:840855.
734. Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, Carolei A, Sacco S. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2018;49:814819.
735. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, Nicoll JAR, Sudlow CLM, Cordonnier C, Wardlaw JM, Smith C, Al- Shahi Salman R. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. Lancet Neurol 2018;17:232240.
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;146:857867.
737. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994;154:14491457.
738. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:11391151.
739. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:20932104.
740. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al- Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981992.
741. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Korv J, Lal A, Putaala J, Werring DJ. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. Eur Stroke J 2019;4:198223.
742. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883891.
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;324:7186.
744. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006;367:16651673.
745. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW, PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med 2008;359:12381251.
746. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS, SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016;375:3543.
747. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med 2012;367:817825.
748. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ, CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:17061717.
749. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo- controlled trial. Lancet 2004;364:331337.

750. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY, Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. N Engl J Med 2018;379:215225.
751. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC, CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2013;369:1119.
752. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000248.
753. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P, Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:14441451.
754. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, Johnston SC, THALES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. Stroke 2020;51:35043513.
755. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. N Engl J Med 2020;383:207217.
756. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmunzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K, RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med 2019;380:19061917.
757. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ, NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med 2018;378:21912201.
758. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl) 1995;108:710717.
759. Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung SH, Chuang SY, Cheng HM, Chen CH. Comparative Effectiveness of Blood Pressure-lowering Drugs in Patients who have Already Suffered From Stroke: Traditional and Bayesian Network Metaanalysis of Randomized Trials. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3302.
760. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. Hypertension 2016;67:6369.
761. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, Peri K, Benavente OR, Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. J Am Geriatr Soc 2015;63:722729.
762. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549559.
763. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. Stroke 2003;34:11261129.
764. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT, Jr., Manolio T, Beauchamp N, Price T, Cardiovascular Health Study Collaborative Reseach Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. Neurology 2001;57:12221229.
765. Debette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Romero JR, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. Stroke 2010;41:600606.
766. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Pikilidou M, Kargiotis O, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. Hypertension 2017;69:171179.
767. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, Moneta GL, Murad MH, Powell RJ, Reed AB, Schanzer A, Sidawy AN, Society for Vascular Surgery. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. J Vasc Surg 2015;61:2S41S.
768. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. Vasc Med 2014;19:307314.
769. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:463474.
770. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL, REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. Eur Heart J 2014;35:28642872.
771. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. J Am Coll Cardiol 2016;67:353361.
772. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglu L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation 2018;137:338350.
773. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, Heidenfelder B, Patel MR. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. J Am Heart Assoc 2014;3:e001330.
774. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez- Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogosova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo- controlled trial. Lancet 2018;391:219229.

775. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). Eur Heart J 2018;39:763816.
776. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/Trandolapril STudy. Hypertension 2010;55:4853.
777. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-convertingenzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145153.
778. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. Atherosclerosis 2013;231:283290.
779. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD005508.
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;87:12841286.
781. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6:883895.
782. Mazari FA, Khan JA, Samuel N, Smith G, Carradice D, McCollum PC, Chetter IC. Long-term outcomes of a randomized clinical trial of supervised exercise, percutaneous transluminal angioplasty or combined treatment for patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. Br J Surg 2017;104:7683.
783. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, Smits TM, van Brussel JP, Stultiens GN, Derom A, den Hoed PT, Ho GH, van Dijk LC, Verhofstad N, Orsini M, van Petersen A, Woltman K, Hulst I, van Sambeek MR, Rizopoulos D, Rouwet EV, Hunink MG. Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2015;314:19361944.
784. Jansen SCP, Hoorweg BBN, Hoeks SE, van den Houten MML, Scheltinga MRM, Teijink JAW, Rouwet EV. A systematic review and meta-analysis of the effects of supervised exercise therapy on modifiable cardiovascular risk factors in intermittent claudication. J Vasc Surg 2019;69:12931308 e1292.
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.
786. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:12811357.
787. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S, HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. Eur Heart J 2004;25:1724.
788. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, Gill JS, Hlatky MA, Jardine AG, Landmesser U, Newby LK, Herzog CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Marwick TH, Conference Participants. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2019;74:18231838.
789. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP, FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. J Am Coll Cardiol 2019;73:29612970.
790. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Clin Kidney J 2018;11:749761.
791. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. Am J Med 2018;131:13591366 e1356.
792. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. Thromb Haemost 2019;19:16951703.
793. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. Mayo Clin Proc 2019; 94:12611267.
794. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. Am J Med 2019;132:856861.
795. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310:20502060.
796. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol 2014;64:22222231.
797. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long- Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). J Am Coll Cardiol 2015;65:21592169.
798. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2020;382:2028.
799. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. J Am Coll Cardiol 2015;66:985996.
800. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC

Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). Europace 2017;19:891911.
801. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. Hypertension 2017;70:854861.
802. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:620625.
803. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? J Am Coll Cardiol 2014;64:290292.
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;64:281289.
805. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. Mayo Clin Proc 2009;84:373383.
806. Mont L. Arrhythmias and sport practice. Heart 2010;96:398405.
807. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, O'Keefe J, DiNicolantonio JJ, Morin DP, Abi-Samra FM. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. Prog Cardiovasc Dis 2015;58:117125.
808. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. BMJ 1998;316:17841785.
809. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, Jenni R, Oechslin E, Luthi P, Scharf C, Marti B, Attenhofer Jost CH. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. Eur Heart J 2008;29:7178.
810. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berruezo A, Brugada J, Bruguera J, Rebato C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. Europace 2008;10:618623.
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;5:789.
812. Khan H, Kella D, Rauramaa R, Savonen K, Lloyd MS, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: A population-based follow-up study. Heart Rhythm 2015;12:14241430.
813. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. JAMA Cardiol 2018;3:532540.
814. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, Hylek EM, Mahaffey KW, Freeman JV, Chang P, Holmes DN, Peterson ED, Piccini JP, Gersh BJ, ORBIT-AF Investigators. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Am Heart J 2015;169:647654 e642.
815. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. Am J Cardiol 2015;116:17671773.
816. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, Bernstein N, Chinitz L. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. JACC Clin Electrophysiol 2015;1:4151.
817. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). Am J Cardiol 2014;114:12171222.
818. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:897903.
819. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016;18:891975.
820. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, Bell SP, Fulmer T, Reuben DB, Zieman S, Rich MW. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol 2018;71:21492161.
821. Tran J, Norton R, Conrad N, Rahimian F, Canoy D, Nazarzadeh M, Rahimi K. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. PLoS Med 2018;15:e1002513.
822. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. Int J Cardiol 2017;248:382388.
823. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in Older Patients with Cardiovascular Disease. Curr Cardiovasc Risk Rep 2016;10:3.
824. Jani BD, Nicholl BI, McQueenie R, Connelly DT, Hanlon P, Gallacher KI, Lee D, Mair FS. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. Europace 2018;20:f329f336.
825. Tisminetzky M, Goldberg R, Gurwitz JH. Magnitude and Impact of Multimorbidity on Clinical Outcomes in Older Adults with Cardiovascular Disease: A Literature Review. Clin Geriatr Med 2016;32:227246.
826. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. Clin Geriatr Med 2016;32:215226.
827. Hall M, Dondo TB, Yan AT, Mamas MA, Timmis AD, Deanfield JE, Jernberg T, Hemingway H, Fox KAA, Gale CP. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort. PLoS Med 2018;15:e1002501.
828. Kim DH, Rich MW. Patient-Centred Care of Older Adults With Cardiovascular Disease and Multiple Chronic Conditions. Can J Cardiol 2016;32:10971107.
829. Rahimi K, Lam CSP, Steinhubl S. Cardiovascular disease and multimorbidity: A call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. PLoS Med 2018;15:e1002545.
830. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236 (22 June 2021).
831. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health Care Spending, Utilization, and Quality 8 Years into Global Payment. N Engl J Med 2019;381:252263.
832. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2020:[Online ahead of print].
833. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, Fox KAA, Gale CP, Huber K, Iakobishvili Z, Keys A, Lambrinou E, Leonardi S, Lettino M, Masoudi FA, Price S, Quinn T, Swahn E, Thiele H, Timmis A, Tubaro M, Vrints CJM, Walker D, Bueno H, ESC Scientific Document Group, Halvorsen S, Jernberg T, Jortveit J, Blondal M, Ibanez B, Hassager C. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021;10:224233.
834. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino

M, Lip GYH, Lobban T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N, Reviewers, Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Europace 2021;23:494495.

835. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. Eur Heart J 2019;40:27452749.
836. Casey DE, Jr., Thomas RJ, Bhalla V, Commodore-Mensah Y, Heidenreich PA, Kolte D, Muntner P, Smith SC, Jr., Spertus JA, Windle JR, Wozniak GD, Ziaeian B. 2019 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With High Blood Pressure: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol 2019;74:26612706.
837. Drozda JP, Jr., Ferguson TB, Jr., Jneid H, Krumholz HM, Nallamothu BK, Olin JW, Ting HH. 2015 ACC/AHA Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol 2016;67:558587.