

**Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου**  
**Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης**

**Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών *Διοίκηση Μονάδων Υγείας***

**Μεταπτυχιακή Διατριβή**



**Μέθοδοι Δευτερογενούς Πρόληψης Καρδιαγγειακών Νοσημάτων:**

**Ανασκόπηση Βιβλιογραφίας**

**Γεωργία Καρμιώτη**

**Επιβλέπον καθηγητής**

**Δρ. Ελπιδοφόρος Σωτηριάδης**

**Δεκέμβριος 2023**

**Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου**  
**Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης**

**Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Διοίκηση Μονάδων Υγείας**

**Μεταπτυχιακή Διατριβή**

**Μέθοδοι Δευτερογενούς Πρόληψης Καρδιαγγειακών Νοσημάτων: Ανασκόπηση  
Βιβλιογραφίας**

**Γεωργία Καρμιώτη**

**Επιβλέπον καθηγητής  
Δρ. Ελπιδοφόρος Σωτηριάδης**

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή υποβλήθηκε προς μερική εκπλήρωση των απαιτήσεων για απόκτηση μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών στη Διοίκηση Μονάδων Υγείας από τη Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου

**Δεκέμβριος 2023**



## Περίληψη

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις με κύριο εκπρόσωπό τους στη στεφανιαία νόσο, αποτελούν τη πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και σημαντικό παράγοντα επιβάρυνσης των συστημάτων υγείας. Η δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων περιλαμβάνει δράσεις προς ανίχνευση ασυμπτωματικών φορέων υποκλινικής νόσου αλλά και ανίχνευση ατόμων με παράγοντες κινδύνου ώστε να τύχουν της κατάλληλης διαχείρισης για μείωση συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Ως κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα ενοχοποιούνται οι μη τροποποιήσιμοι: η ηλικία, το φύλο, η καταγωγή και οι τροποποιήσιμοι: το κάπνισμα, τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης LDL στο αίμα και τα αρρυθμιστά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ενώ άλλοι παράγοντες και συννοσηρότητες (π.χ. χρόνια νεφρική νόσος) θεωρούνται τροποποιητές κινδύνου. Μεθόδοι διαχείρισης των παραγόντων κινδύνου περιστρέφονται γύρω από την ακριβή αξιολόγηση και επικοινωνία του κινδύνου, ενημέρωση σε σχέση με τις εν λόγω παθήσεις και σχεδιασμούς παρακολούθησης, ώστε να προωθούνται αλλαγές στον τρόπο ζωής, με στροφή προς τη διακοπή του καπνίσματος, την αερόβια άσκηση και υγιεινότερη διατροφή στα πλαίσια μεσογειακών προτύπων. Διαθέσιμα φαρμακευτικά μέσα υπάρχουν και δρούν αποτελεσματικά υπέρ του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης, του λιπιδαιμικού προφίλ και των επιπέδων γλυκόζης, ενώ κάποιες ουσίες φαίνεται να έχουν καρδιοπροστατευτική δράση και ανεξάρτητα της δράσης τους επί των παραγόντων κινδύνου. Στη προσπάθεια μείωσης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου μπορούν να συμβάλλουν και συνήθειες πρακτικές στα πλαίσια πρωτοβάθμιας παροχής υπηρεσιών υγείας (π.χ. ηλεκτρονικό αρχείο). Ο έλεγχος όσο το δυνατόν περισσότερων παραγόντων επιφέρει ευθέως ανάλογη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και συνολικά την επιθυμητή μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

## Summary

Cardiovascular disease, with in coronary heart disease as the most common representative, is the leading cause of mortality worldwide and a major burden on healthcare. Secondary prevention of cardiovascular disease includes not only action towards detecting asymptomatic carriers of subclinical disease but also towards detecting individuals at significant risk so that they are appropriately managed to reduce overall cardiovascular risk. The main risk factors for cardiovascular diseases are those that are not modifiable: age, gender, origin and the modifiables: smoking, high blood pressure, high LDL cholesterol serum levels and unregulated blood glucose levels, while other factors and comorbidities (e.g. chronic kidney disease) are considered as risk modifiers. Risk factor management methods revolve around accurate risk assessment and communication, informative and counselling discussions and follow-up plans to promote lifestyle changes, shifting towards smoking cessation, aerobic exercise and healthier dietary habits within Mediterranean diet standards. Medical therapy is widely available and is proved to effectively control blood pressure, lipid profile and glucose levels, while some substances seem to have cardioprotective potency independantly of their action on risk factors. Common practices in the context of primary health services (e.g. electronic record) can also contribute to the effort of reducing overall cardiovascular burden. Controlling as many factors as possible directly results in a proportional reduction in cardiovascular risk and overall the desired reduction in major cardiovascular events.

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες για την αρωγή στην εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής, τον επιβλέποντα καθηγητή, Δρ. Σωτηριάδη για την καθοδήγηση και το πνεύμα συνεργασίας, το διοικητικό προσωπικό του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου για την υποστήριξη, όπως και τους συναδέλφους μου στην καρδιολογική κλινική Γ.Ν. Λευκωσίας και την οικογένειά μου.

# Περιεχόμενα

<b>1. Εισαγωγή</b> .....	9
1.1. Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	9
1.2. Πρόληψη.....	10
1.2.1. Δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	12
1.3. Παράγοντες & εκτίμηση κινδύνου .....	14
1.4. Σκοπός της μελέτης.....	20
<b>2. Μεθοδολογία</b> .....	21
<b>3. Αποτελέσματα</b> .....	22
3.1 Μεθόδοι διαχείρισης καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.....	22
3.1.1 Ενημέρωση και παρακολούθηση.....	22
3.1.2. Αλλαγή τρόπου ζωής.....	25
3.1.3. Φαρμακευτική αγωγή.....	30
3.1.4. Πρακτικές & περαιτέρω μέθοδοι δευτερογενούς πρόληψης.....	37
<b>4. Συζήτηση &amp; Επίλογος</b> .....	41
4.1. Σύνοψη αποτελεσμάτων.....	41
4.2. Διαχείριση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στην Κύπρο.....	48
<b>5. Παραρτήματα</b>	
5.1. Συντομογραφίες.....	51
5.2. Πίνακες σύνοψης βιβλιογραφίας .....	53
5.2.1. Πίνακας 1.....	53

5.2.2. Πίνακας 2.....	56
5.2.3. Πίνακας 3.....	61
5.2.4. Πίνακας 4.....	66
<b>Βιβλιογραφικές αναφορές .....</b>	<b>62</b>

# Κεφάλαιο 1

## Εισαγωγή

### 1.1. Καρδιαγγειακά νοσήματα

Ως καρδιαγγειακή νόσος ορίζεται κάθε νόσος που επηρεάζει την καρδιά ή το αγγειακό δίκτυο με κύριο μηχανισμό βλάβης τη θρόμβωση ή/ και εμβολή, σε έδαφος αθηροσκλήρυνσης ή άλλης παθολογίας και περιλαμβάνει τη Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ), τα ισχιαμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ), τη Περιφερική Αρτηριακή Νόσο (ΠΑΝ), την Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ) και την Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ). Κύριος εκπρόσωπος της ομάδας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ως προς τη συχνότητα, είναι η στεφανιαία νόσος και ακολουθούν η θρομβοεμβολική νόσος ενδοκράνιων αρτηριών (ΑΕΕ), η ΠΑΝ, η φλεβοθρόμβωση και άλλες δομικές ή λειτουργικές καρδιοπάθειες. <sup>[1]</sup> Τα καρδιαγγειακά νοσήματα ενοχοποιούνται ως η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, με τη στεφανιαία νόσο και τα ΑΕΕ, ως οξέα συμβάντα, να επιφέρουν τη μεγαλύτερη θνητότητα.

Στην Κύπρο, το προδόκιμο ζωής ανέρχεται κατά μέσο όρο στα 82,3 έτη και τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου σε ποσοστό περί του 30%, ενώ την τριάδα με τις συχνότερες αιτίες θανάτου στην Κύπρο, συμπληρώνουν οι διάφορες μορφές καρκίνου (24%) και ο Σακχαρώδης Διαβήτης. Ποσοστό 10,7% των θανάτων κάθε αιτιολογίας, αποδίδεται σε στεφανιαία νόσο, ποσοστό μειούμενο μεν σε σχέση με την προηγούμενη δεκαετία, αλλά σημαντικό. <sup>[2]</sup> Ως κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο αναδεικνύονται το κάπνισμα (19% σε σχέση με 17% στην ΕΕ) και η παχυσαρκία από την παιδική κιόλας ηλικία, της οποίας η επίπτωση φαίνεται να έχει διπλασιαστεί σε σχέση με 30 χρόνια πριν.

<sup>[3]</sup>

Οικονομικά, η υγεία στοιχίζει στην Κύπρο περί των 1881 ευρώ ανά άτομο ετησίως, ποσό σχεδόν μισό σε

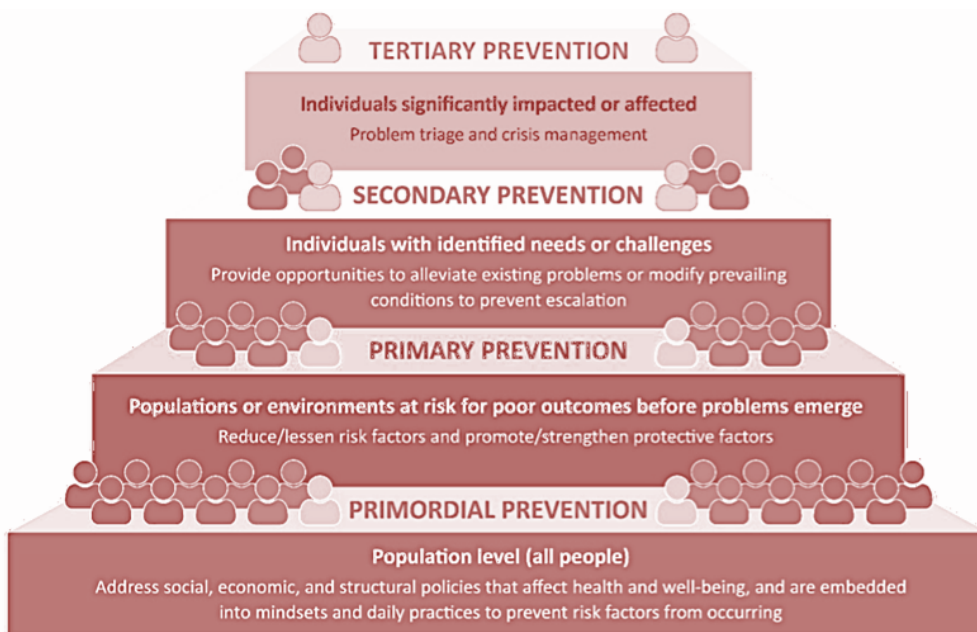
σχέση με τον αντίστοιχο μέσο όρο στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) και το οποίο αντιστοιχεί σε περίπου 7% του Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος (Α.Ε.Π.) και 8% του ετήσιου κρατικού προϋπολογισμού, ποσοστά επίσης σημαντικά χαμηλότερα από τον αντίστοιχο μέσο όρο στην Ε.Ε., όπου αγγίζουν το 9,9% του ΑΕΠ και 14% του ετήσιου κρατικού προϋπολογισμού. Από το ποσό αυτό, μόλις 23 ευρώ ανά άτομο ετησίως καταβάλλονται σε μηχανισμούς και υπηρεσίες πρόληψης στην Κύπρο, με το αντίστοιχο ποσό στην Ε.Ε. να ανέρχεται στα 102 ευρώ ανά άτομο ετησίως. Από το παραπάνω δεδομένο και μόνο, είναι προφανές ότι η Κύπρος υστερεί σε μηχανισμούς πρόληψης σε σχέση με την Ε.Ε. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην Κύπρο η συχνότητα αποφεύξιμων θανάτων ή θανάτων απο θεραπεύσιμες αιτίες είναι χαμηλός (~79/ 100000), συχνότητα χαμηλότερη στην Ε.Ε. για το έτος 2018, γεγονός που εξηγείται από την κατανομή πόρων της υγείας κυρίως σε εξωνοσοκομειακή και σε ενδονοσοκομειακή φροντίδα υγείας και λιγότερο σε πρόληψη και χρόνια αποκατάσταση <sup>[2]</sup> Η στεφανιαία νόσος καταναλώνει σημαντικό μερίδιο των πόρων που διατίθενται στην υγεία στην Ε.Ε., με σημαντικότερη επιβάρυνση να παρατηρείται σε χώρες μέσου εισοδήματος, όπου ο επιπολασμός στεφανιαίας νόσου κυμαίνεται πέραν του 30%. <sup>[3]</sup>

Η σύγχρονη ιατρική επιστήμη εξελίσσεται ραγδαία ως προς τη διαγνωστική και θεραπευτική της δυνατότητα, ωστόσο, παθήσεις, όπως οι καρδιαγγειακές, με αυξημένη συχνότητα και συνέπειες, σωματικές, ψυχολογικές και κοινωνικοοικονομικές, οφείλουν να αντιμετωπίζονται ολιστικά, με μακροπρόθεσμο πλάνο, που να στοχεύει τη ρίζα της παθογένειάς τους.

## 1.2. Πρόληψη

Στον 21ο αιώνα, η πρόληψη στον τομέα της υγείας ορίζεται ως «δράσεις που αποσκοπούν στην εξάλειψη ασθενειών και την εξαφάνιση ή την ελαχιστοποίηση επιπτώσεων των ασθενειών και τυχόν αναπηρίας» <sup>[4]</sup>. Η πρόληψη ταξινομείται σε επίπεδα, βάσει της κατάστασης του πληθυσμού στον οποίο εφαρμόζεται σε σχέση με την υπό μελέτη νόσο. Ο «γενικός πληθυσμός» αναφέρεται στο σύνολο του πληθυσμού ο οποίος δε παρουσιάζει σημεία ή συμπτώματα νόσου, στον υγιή πληθυσμό. Στον πραγματικό πληθυσμό όμως πιθανόν να περιλαμβάνονται άτομα με υποκλινική/ λανθάνουσα νόσο ή άτομα τα οποία είναι σημαντικά εκτεθειμένα σε κίνδυνο που αυξάνει τη πιθανότητα εκδήλωσης νόσου. Φυσικά από αυτό τον πληθυσμό προκύπτουν και

οι ασθενείς, οι οποίοι μετά την εκδήλωση της ασθένειας μπορεί να βρίσκονται σε φάση αποκατάστασης, εναπομείνουσας αναπηρίας ή να αποβιώνουν [5, 6]. Η πρωτογενής (primary) πρόληψη εφαρμόζεται στον γενικό πληθυσμό, με στόχο τον περιορισμό της έκθεσης ατόμων σε παράγοντες κινδύνου ή την ανοσοποίηση του πληθυσμού, πριν την οποιαδήποτε έκθεση (π.χ. ετήσιος εμβολιασμός ευάλωτων ομάδων κατά της επόχικης γρίπης, πριν από τη περίοδο έξαρσής της). Η δευτερογενής (secondary) πρόληψη στοχεύει στη πρώιμη διάγνωση ασθενειών, πριν παρατηρηθούν σημεία ή εκδηλωθούν συμπτώματα, στο υποκλινικό στάδιο νόσου, μέσω στοχευμένου ελέγχου κλινικά υγείων ατόμων και διαχείρισης κινδύνου για σοβαρά εκτεθειμένα άτομα. Τα σημαντικότερα και ευρέως διαδεδομένα παραδείγματα δευτερογενούς πρόληψης είναι η εξέταση Παπανικολάου, για προσυμπτωματικό έλεγχο και πρώιμη διάγνωση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η μαστογραφία για βλάβες του μαστού και η μέτρηση αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) για ανίχνευση αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ). Η τριτογενής (tertiary) πρόληψη έρχεται μετά τη διάγνωση - συχνά και θεραπεία - της νόσου, για άτομα που εκδηλώνουν κλινική συμπτωματολογία, με στόχο την καθυστέρηση της εξέλιξής της, τη βελτίωση ποιότητας ζωής και μείωση του φορτίου της νόσου όπως αυτό μπορεί να εκδηλώνεται ως εμμένουσα συμπτωματολογία έως και αναπηρία (π.χ. αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή και αποκατάσταση επιζώντων ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου) [4, 6]. Η τεταρτογενής (quaternary) πρόληψη είναι ένας όρος που εισήχθη πρόσφατα, για να εκφράσει την ανάγκη δράσης για την αποφυγή υπερβολικών θεραπευτικών παρεμβάσεων, «τα μέτρα που λαμβάνονται για την προστασία από ιατρικές παρεμβάσεις που είναι πιθανό να προκαλέσουν περισσότερο κακό - βλάβη, παρά καλό - όφελος» [6]. Τελευταίο αλλά εξίσου σημαντικό επίπεδο πρόληψης, αφορά τη δημόσια υγεία και ορίζεται ως πρωταρχική (primordial) πρόληψη, όρος ο οποίος αναφέρεται σε μέτρα που λαμβάνονται (συνήθως από τον κρατικό μηχανισμό) για τη μείωση κινδύνου για το σύνολο του πληθυσμού, δίνοντας έμφαση στον περιορισμό της έκθεσης σε κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την απαγόρευση καπνίσματος σε δημόσιους και κλειστούς χώρους που εφαρμόζεται στην ΕΕ από το 2013 [4, 5, 6].

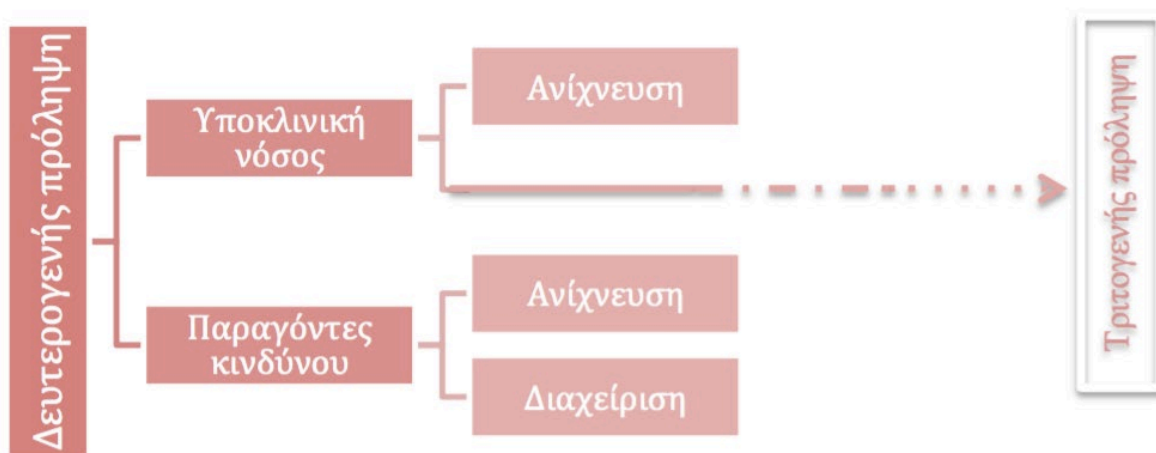


**Σχήμα 1 - Πρόληψη & πληθυσμός στόχος:** Διαφορετικά επίπεδα πρόληψης αφορούν δράσεις για διαφορετικούς πληθυσμούς, μα όλα στοχεύουν στον περιορισμό της εγκατάστασης, εκδήλωσης ή εξέλιξης νόσου και πιθανών συνεπειών της <sup>[5]</sup>

### 1.2.1. Δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων

Η δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων και ιδιαίτερα της ΣΝ, αφορά όχι μόνο την προληπτική κλινική ιατρική αλλά και τα συστήματα υγείας στο σύνολό τους. Η δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων αρχίζει με το έλεγχο του φαινομενικά υγιούς - ως προς τις καρδιαγγειακές παθήσεις - πληθυσμού με στόχο την ανίχνευση σημείων υποκλινικής νόσου και την αναγνώριση εκτεθειμένων ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης νόσου. Ουσιαστικά, ταυτοποιούνται οι ασυμπτωματικοί ασθενείς, οι οποίοι πλέον αντιμετωπίζονται με παρεμβάσεις που ξεφεύγουν της δευτερογενούς πρόληψης, αλλά και οι μέτριοι προς υψηλού ρίσκου υγιείς, οι οποίοι οφείλουν να τύχουν διαχείρισης προς μείωση του κινδύνου εκδήλωσης νόσου και πρώιμη ανίχνευση πιθανών σημείων νόσου στο μέλλον. Η διαχείριση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (βλ. Ενότητα 1.3.), συχνά αφορά την αντιμετώπιση υψηλών τιμών αρτηριακής πίεσης, υψηλών επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα και αρρυθμιστής υπεργλυκαιμίας, δράσεις

που πιθανά αφορούν και μεθόδους τριτογενούς πρόληψης της ΑΥ, της δυσλιπιδαιμίας και του Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ), ωστόσο οι έννοιες οφείλουν να διαχωρίζονται [4,7].



**Σχήμα 2 - Δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων:** Η δευτερογενής πρόληψη για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, πέραν της ανίχνευσης υποκλινικής νόσου, ασχολείται και με την ανίχνευση και διαχείριση παραγόντων κινδύνου.

Η βέλτιστη άσκηση προληπτική ιατρικής και συγκεκριμένα προληπτικής καρδιολογίας προϋποθέτει τη συνεργασία στα πλαίσια μιας ολοκληρωμένης διεπιστημονικής κοινότητας που εργάζεται για την προαγωγή της υγείας του καρδιαγγειακού συστήματος, δημιουργώντας και εφαρμόζοντας πρωτόκολλα και κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται επιστημονικά στοιχεία (evidence-based). Σημειώνεται ότι η ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία (ESC) και η καρδιολογική κοινότητα συχνά υπεραπλουστεύουν την ορολογία της πρόληψης, αναφερόμενοι στην πρωτογενή πρόληψη ως δράση που απευθύνεται σε άτομα πριν από την εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάματος (MAJOR Cardiovascular Event - MACE) και στη δευτερογενή πρόληψη ως δράση που αναλαμβάνεται για ασθενείς μετά από σύμβαμα, δημιουργώντας σύγχυση μεταξύ των εννοιών πρωτογενούς, δευτερογενούς και τριτογενούς πρόληψης και αγνοώντας πλήρως την ορολογία «τριτογενής πρόληψη» [7].

Τα κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα (MACE) είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει οξεία κλινικά σύνδρομα που προκύπτουν από υποκείμενη ή οξεία καρδιαγγειακή νόσο. Αυτά ορίζονται ως μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ως μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή ως θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια. Αν και στη βιβλιογραφία απαντώνται ελαφρώς παραλλαγμένες μορφές του όρου, είτε αγνοώντας τη

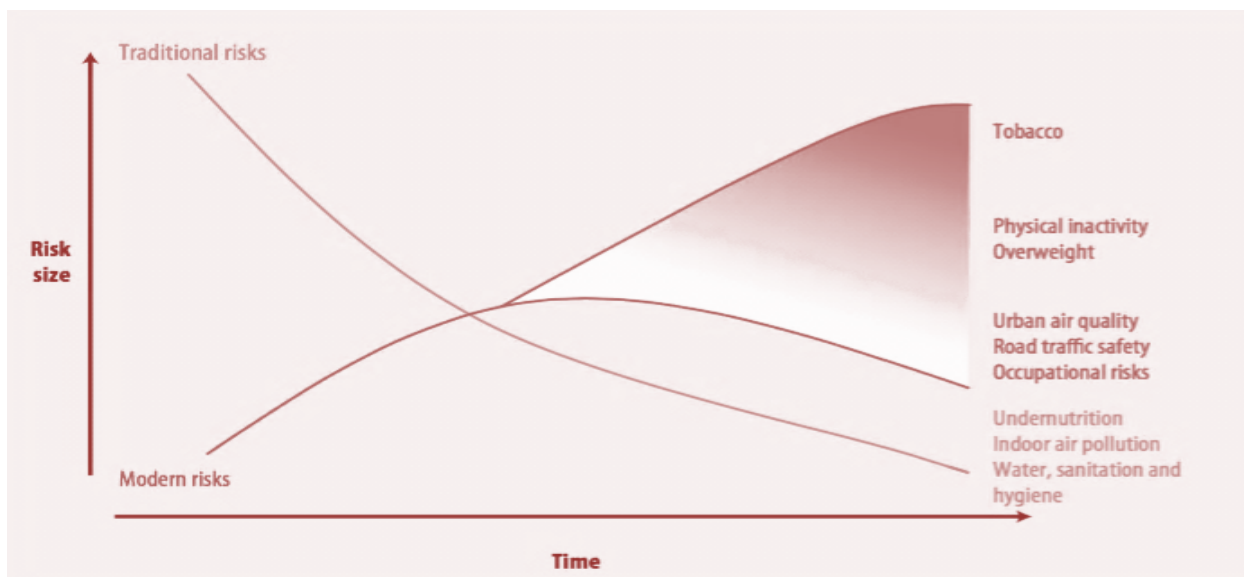
θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια, είτε προσθέτοντας επεισόδια ασταθούς στηθάγχης ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ο ορισμός που περιγράφηκε παραπάνω χρησιμοποιείται για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης [8, 9].

### 1.3. Παράγοντες κινδύνου & εκτίμηση κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου

Οποιοδήποτε χαρακτηριστικό, κατάσταση, έκθεση ή συμπεριφορά στο οποίο αποδίδεται η αυξημένη πιθανότητα δυσμενών αποτελεσμάτων για την υγεία ενός ατόμου ορίζεται ως παράγοντας κινδύνου για την υγεία. Οι παράγοντες κινδύνου (risk factors) για την υγεία μπορούν να ταξινομηθούν, με βάση τη φύση τους, σε συμπεριφορικούς, βιολογικούς, περιβαλλοντικούς, δημογραφικούς και γενετικούς. Οι συμπεριφορικοί κίνδυνοι προκύπτουν από τις επιλογές και ενέργειες του ατόμου και περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την καθιστική ζωή και την κατάχρηση αλκοόλ. Οι βιολογικοί κίνδυνοι είναι οργανικές παράμετροι που σχετίζονται με το σώμα ενός ατόμου, όπως η παχυσαρκία, η υψηλή αρτηριακή πίεση, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ή/ και γλυκόζης. Οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι ποικίλλουν από φυσικοί έως κοινωνικοί, οικονομικοί, πολιτιστικοί, ακόμα και σχετιζόμενοι με τις πολιτικές συνθήκες, παραδείγματα των οποίων είναι η περιορισμένη πρόσβαση σε καθαρό ή/ και πόσιμο νερό, η ρύπανση του αέρα ή του εδάφους, το στρες, ο πόλεμος. Οι δημογραφικοί παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία και το φύλο, η εθνικότητα και η περιοχή κατοικίας, το επάγγελμα και το εισόδημα. Οι γενετικοί κίνδυνοι σχετίζονται με το γονιδίωμα που κληρονομεί το εκάστοτε άτομο. Οι παράγοντες κινδύνου διακρίνονται επίσης σε αυτούς που μπορούν να τύχουν μεταβολής, τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως ο τρόπος ζωής ή το περιβάλλον και σε αυτούς που είναι προκαθορισμένοι και μη τροποποιήσιμοι, όπως ηλικία, φύλο, εθνικότητα και γενετικό υπόβαθρο [8, 9, 10].

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει εντοπίσει, παρακολουθήσει και δημοσιεύσει τους πιο κοινούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανά το παγκόσμιο, βάσει της αιτιολογικής τους σχέσης με τη συνολική θνησιμότητα. Για τον 21ο αιώνα, ταξινομημένοι με βάση το ποσοστό της συνολικής θνησιμότητας που αποδίδεται σε καθέναν από αυτούς, ορίζονται ως εξής: ΑΥ (~12,8%), κάπνισμα (~8,7%), ΣΔ/ υψηλά

επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (~5,8%), έλλειψη σωματικής άσκησης/ καθιστική ζωή (~5,5%), υψηλός Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) - παχυσαρκία (~4,8%), υπερχοληστερολαιμία (~4,5%), σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις (~4%), κατάχρηση αλκοόλ (~3,8%), χαμηλό σωματικό βάρος στην παιδική ηλικία (~3,8%) και καπνός από στερεά καυσίμα σε κλειστούς χώρους (~3%). Παρατηρείται ότι παράγοντες κινδύνου που θεωρούνταν συχνοί και κύριοι τους προηγούμενους αιώνες, όπως ο υποσιτισμός, οι λοιμώξεις και το επισφαλές περιβάλλον, έχουν υποχωρήσει και κυριαρχούν πλέον οι σύγχρονοι κίνδυνοι, όπως η παχυσαρκία, η αποχή από σωματική άσκηση και το κάπνισμα.



**Σχήμα 3 - Κύριοι παράγοντες κινδύνου για την υγεία στο χρόνο:** Κύριοι παράγοντες κινδύνου έχουν αλλάξει σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Οι σύγχρονοι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου ακολουθούν διαφορετική πορεία αφού απαντώνται σε διαφορετική συχνότητα για ηλικιακές και κοινωνικές ομάδες ή διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, λόγω του τρόπου ζωής βάσει γεωπολιτικών συνθηκών <sup>[8]</sup>

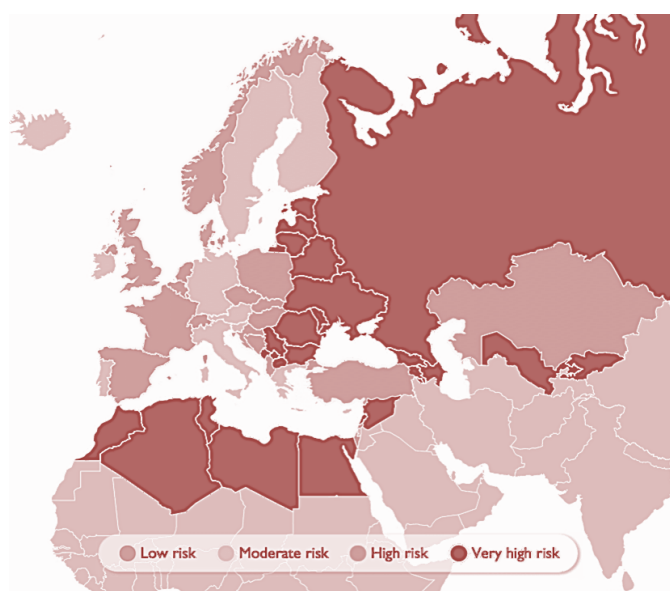
Παρόλο που οι παράγοντες κινδύνου συχνά μελετώνται μεμονωμένα, σπάνια παρατηρείται μόνο ένας σε ένα πληθυσμό ή άτομο, συχνά αλληλοεπικαλύπτονται και μάλιστα αλληλεπιδρούν. Μια ασθένεια και οι εκδηλώσεις της είναι το αποτέλεσμα πολλαπλών παραγόντων κινδύνου που επηρεάζουν την ίδια οδό παθογένεσης σε διαφορετικά στάδια ή συνεργικά στο ίδιο στάδιο και τελικά όλοι συμβάλλουν στο φορτίο της νόσου.

Ο παγκόσμιος πληθυσμός γερνάει και η πρόληψη είναι πλέον πιο απαραίτητη από ποτέ, στα πλαίσια της συνεχούς προσπάθειας γεφύρωσης του χάσματος μεταξύ ζήτησης και προσφοράς στην αγορά υπηρεσιών

υγείας. Η βέλτιστη διαχείριση του κινδύνου - που μεταφράζεται σε διαφορετικού βαθμού μείωση της έκθεσης σε οποιονδήποτε παράγοντα κινδύνου - μειώνει τη συνολική επιβάρυνση της νόσου και αναμένεται τουλάχιστον να μειώσει τη ζήτηση υγειονομικής περίθαλψης, δεδομένης της περιορισμένης προσφοράς και των κεφαλαίων, βελτιώνοντας τη συνολική υγεία και διευρύνοντας το ποιοτικό προσδόκιμο ζωής [8, 9, 10]

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται αιτιολογικά ή επικουρικά με την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου είναι οι υψηλές τιμές ΑΠ, υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, τα μη ελεγχόμενα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ο αυξημένος ΔΜΣ, το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η διατροφή φτωχή σε φυτικές ίνες και η κατάχρηση αλκοόλ. Αυτοί οι οκτώ (8) παράγοντες κινδύνου, σε διάφορους συνδυασμούς θεωρούνται υπεύθυνοι για περισσότερο από το 60% της συνολικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας και περίπου το 75% της συχνότητας εμφάνισης ΣΝ [8].

Παράγοντες κινδύνου, τροποποιήσιμοι και μη, που επηρεάζονται από διάφορες συννοσηρότητες και παραμέτρους προσαρμογής κινδύνου, συνθέτουν τη συνολική επιβάρυνση, το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ηλικία και το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό και η εθνικότητα είναι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Οι άνδρες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μέχρι την ηλικία των 50 έως 55 ετών και οι γυναίκες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μετά την εμμηνόπαυση. Οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου, ειδικά

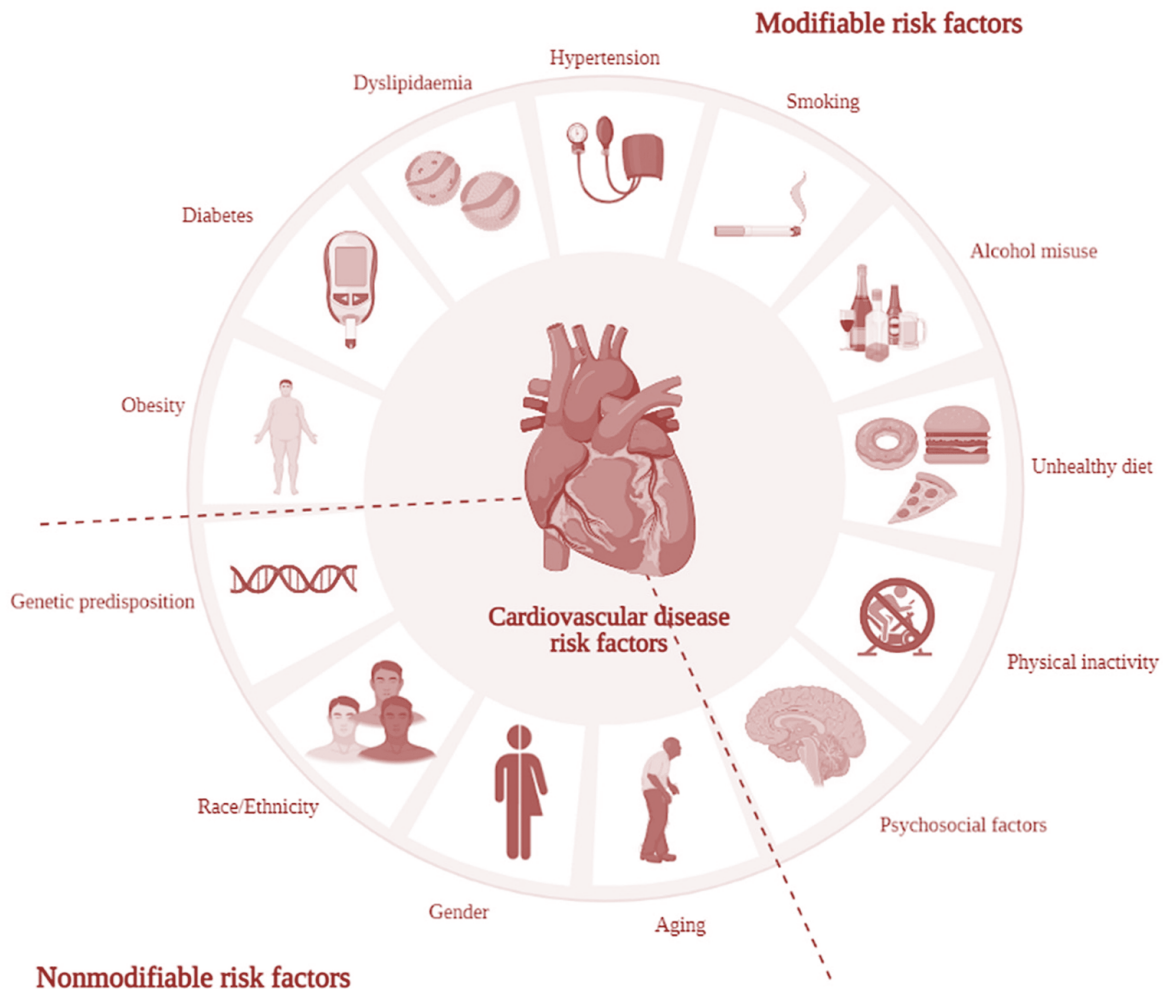


**Σχήμα 4 - Καρδιαγγειακός κίνδυνος ανά περιοχή στην Ευρώπη: Η Κύπρος θεωρείται περιοχή μέτριου κινδύνου!**<sup>[12]</sup>

όταν εκδηλώνεται ως MACE πριν από την ηλικία των 55 ετών για τους άνδρες συγγενείς ή την ηλικία των 65 ετών για τις γυναίκες συγγενείς, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Η εθνικότητα φαίνεται να σχετίζεται με τον κίνδυνο όπως φαίνεται παραπάνω (σχήμα 3), με κίνδυνο σημαντικά υψηλότερο για πληθυσμούς με νοτιοασιατική καταγωγή. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο είναι το κάπνισμα, η ΑΥ, η υπερχοληστερολαιμία, ο ΣΔ και η παχυσαρκία. Ειδικά η πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο (που ορίζεται ως η παρουσία τουλάχιστον τριών από τα: περιφέρεια μέσης πάνω από 88εκ για τις γυναίκες ή 102εκ για τους άνδρες, τριγλυκερίδια ορού πάνω

από 150 mg/dl, ΑΥ, χοληστερόλη HDL χαμηλότερη από 50 mg/dl στις γυναίκες ή 40mg/dl στους άνδρες, γλυκόζη νηστείας άνω των 100 mg/dl) προδιαθέτουν έντονα για καρδιαγγειακή νόσο και συγκεκριμένα στεφανιαία νόσο. Αυτοί οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι αυτοί τους οποίους στοχεύουμε όταν επιχειρείται πρόληψη. Επίσης, παράγοντες που επηρεάζουν αυξητικά τον κίνδυνο (risk modifiers) καρδιαγγειακής νόσου και αρνητικά την πρόγνωσή της, είναι η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) με eGFR λιγότερο από 60 ml/min, η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η λοίμωξη από HIV ή άλλη χρόνια φλεγμονώδης νόσος, η NAFLD, το PCOS - πρόωρη εμμηνόπαυση (σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών), η προεκλαμψία ή η υπέρταση και διαβήτης κύησης και στυτική δυσλειτουργία. Τελευταίοι, αλλά όχι ασήμαντοι, πιθανοί τροποποιητές κινδύνου είναι το άγχος, η περιβαλλοντική ρύπανση και αυξημένες τιμές σε μετρήσεις παραμέτρων όπως το ασβέστιο της στεφανιαίων αρτηριών (Coronary Artery Calcium - CAC), η απολιποπρωτεΐνη -B και η λιποπρωτεΐνη -A και σε ορισμένες περιπτώσεις η CRP [10, 12]. Δεδομένου ότι η καρδιαγγειακή νόσος και συγκεκριμένα η ΣΝ είναι η κύρια αιτία θανάτου, υπολογίζεται ότι ο περιορισμός της έκθεσης στους παραπάνω παράγοντες κινδύνου θα μπορούσε να αυξήσει το μέσο προσδόκιμο ζωής κατά μέσο όρο πέντε (5) ετών [8, 13].

Οι στόχοι των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά κινδύνου νοσήματα έχουν καθοριστεί και δημοσιευθεί με σαφήνεια από την ESC, με τη συμβολή της ευρωπαϊκής ένωσης προληπτικής καρδιολογίας το 2021, στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων στην κλινική πράξη. Έχουν τεθεί στόχοι σε σχέση με το κάπνισμα, την ΑΠ, το ΣΔ και την υπερλιπιδαιμία, για όλα τα άτομα σε κίνδυνο. Η διακοπή του καπνίσματος και η περαιτέρω βελτιστοποίηση του τρόπου ζωής συνιστάται για όλα τα άτομα, ανεξαρτήτως ΔΜΣ και συννοσηροτήτων. Η συστολική ΑΠ οφείλει να είναι και χαμηλότερη από 140 mmHg ή 130 mmHg εάν είναι καλά ανεκτή για άτομα υψηλού κινδύνου. Η HbA1C πρέπει να διατηρείται χαμηλότερη από 7%. Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης πρέπει να διατηρούνται χαμηλότερα από 100 mg/dl και 75mg/dl για άτομα μετρίου και υψηλού κινδύνου αντίστοιχα [12].



**Σχήμα 5 - Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου:** Τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου <sup>[13]</sup>

Η πρόληψη δεν πρέπει να είναι μόνο αποτελεσματική αλλά και οικονομικά αποδοτική. Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας απαιτεί την αξιολόγηση (screening) και τη λήψη μέτρων πρώτα για εκείνους που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο, οι οποίοι θα ωφεληθούν περισσότερο από κάθε ενδεχόμενη δράση και αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η πρόληψη απαιτεί και την ορθή από αξιολόγηση κινδύνου. Όσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος νόσου, τόσο χαμηλότερος είναι ο αριθμός ατόμων που απαιτείται να αξιολογηθεί και να τύχει ανάλογης διαχείρισης ώστε να αποφευχθεί ένα μόνο συμβάν καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια μιας δεδομένης χρονικής περιόδου (number needed to treat), επομένως τόσο υψηλότερο είναι τελικά και το συνολικό όφελος <sup>[12]</sup>.

Για την αξιολόγηση κινδύνου αναπτύχθηκαν εργαλεία ώστε να χρησιμοποιούνται ευρέως. Το πρώτο από αυτά τα εργαλεία ήταν η κλίμακα κινδύνου Framingham, η οποία δημοσιεύθηκε το 1988 με στοιχεία από τη βασική μελέτη Framingham και τις επακόλουθες μελέτες κούρτης και αναλύσεις της. Η κλίμακα Framingham υπολογίζει τη πιθανότητα MACE, λαμβάνοντας υπόψη τη συντριπτική πλειοψηφία των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η ΑΥ, τα επίπεδα LDL και HDL χοληστερόλης και ο ΣΔ [14,15].

Η ανάγκη για ένα γρήγορο, εύκολο και αναπαραγωγίμο εργαλείο αξιολόγησης κινδύνου, βασισμένο σε πρόσφατα στοιχεία για τον ευρύ αλλά και ειδικούς πληθυσμούς, οδήγησε στην ανάπτυξη νέων εργαλείων. Ο προτεινόμενος αλγόριθμος συστηματικής αξιολόγησης στεφανιαίου κινδύνου (SCORE), προσφάτως αναβαθμισμένος από την ESC (SCORE2), είναι το εργαλείο που χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα. Το SCORE2 υπολογίζει τον κίνδυνο που προκύπτει από την εθνικότητα, το φύλο, την ηλικία, τις καπνιστικές συνήθειες, τη συστολική ΑΠ και τα επίπεδα ολικής και HDL χοληστερόλης, ενώ διατίθεται και το SCORE2-OP το οποίο λαμβάνει υπόψη περισσότερους τροποποιητές κινδύνου που σχετίζονται με την ηλικία. Το SCORE υπολογίζει τον δεκαετή κίνδυνο MACE, για άτομα κλινικά υγιή, μεταξύ των ηλικιών σαράντα (40) έως εξήντα εννέα (69), ως SCORE2, ή για άτομα άνω των εβδομήντα (70) ετών, ως SCORE2-OP. Τα άτομα κατατάσσονται σε χαμηλού έως μέτριου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου με βάση την ηλικία τους και τη βαθμολογία SCORE, όπως φαίνεται παρακάτω (εικόνα 5) [12].

**Σχήμα 6 - Δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος:**  
Κατάταξη ατόμων σε χαμηλού προς μετριού, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου για εκδήλωση MACE εντός 10 ετών, με βάση την ηλικία και το SCORE. Για υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου άτομα, προτίνεται η διαχείριση παραγόντων κινδύνου [12]

	<50 years	50–69 years	≥70 years <sup>a</sup>
<b>Low-to-moderate CVD risk:</b> risk factor treatment generally not recommended	<2.5%	<5%	<7.5%
<b>High CVD risk:</b> risk factor treatment should be considered	2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
<b>Very high CVD risk:</b> risk factor treatment generally recommended <sup>a</sup>	≥7.5%	≥10%	≥15%

© ESC 2021

## 1.4. Σκοπός της μελέτης

Η δευτερογενής πρόληψη έχει στόχο όχι μόνο την αναγνώριση των φορέων μιας νόσου ή ατόμων με υποκλινική νόσο, αλλά και την αναγνώριση και διαχείριση των ατόμων που είναι σοβαρά εκτεθειμένα ή/ και παρουσιάζουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση νόσου. Η παρούσα μελέτη, επιδιώκει να αναδείξει τη σημασία της αναγνώρισης των ατόμων αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και να καταγράψει το σύνολο των μεθόδων που προτείνονται στη βιβλιογραφία για διαχείριση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, στα πλαίσια δράσεων προς δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

# Κεφάλαιο 2

## Μεθοδολογία

Μετά την ανασκόπηση ευρέως διαθέσιμων δημοσιεύσεων σχετικά με τις καρδιαγγειακές παθήσεις και την πρόληψή τους, πραγματοποιήθηκε μια τελική αναζήτηση μέσω της βάσης δεδομένων PUBMED χρησιμοποιώντας τους όρους “secondary; cardiovascular; disease; prevention;”. Το αρχικό αποτέλεσμα στη συνέχεια περιορίστηκε ώστε να περιλαμβάνει μόνο δημοσιεύσεις των τελευταίων 20 ετών (που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2003 και 2023), γραμμένες στην αγγλική γλώσσα, με στοιχεία από κλινικές ή/και τυχαιοποιημένες μελέτες, που αφορούν ανθρώπους, in vivo. Από τις 3457 δημοσιεύσεις που βρέθηκαν και αξιολογήθηκαν, αυτές που τελικά ελήφθησαν υπόψη για τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που παρουσιάζεται παρακάτω ήταν εκείνες που αναφέρονται σε στρατηγική πρόληψης για δομικές καρδιαγγειακές παθήσεις (όχι ηλεκτροφυσιολογικές και άλλες καρδιακές ή αγγειακές παθολογίες), στο επίπεδο της δευτερογενούς πρόληψης, όπως αυτό ορίζεται προηγουμένως. Κοινά χαρακτηριστικά που οδήγησαν στον αποκλεισμό δημοσιεύσεων ήταν δημοσιεύσεις με θέμα διαταραχές στο ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς και σχετικές παθήσεις, δημοσιεύσεις που αναφέρονται σε δευτερογενή πρόληψη χρησιμοποιώντας ως πληθυσμό-στόχο αποκλειστικά αυτό των ασθενών/ επιζώντων καρδιαγγειακών επεισοδίων - η οποία ορίζεται ως τριτογενής πρόληψη όπως εξηγείται παραπάνω - και εργασίες που δεν καταλήγουν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τον ευρύ πληθυσμό. Μετά την αρχική διαδικασία αναθεώρησης και μια πιο λεπτομερή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, 164 δημοσιεύσεις (και 17 λοιπές πηγές πληροφοριών) συμπεριλήφθηκαν ως βιβλιογραφία για την παρούσα ανασκόπηση.



**Σχήμα 7 - Διάγραμμα ροής μεθοδολογίας:** Από την αρχική αναζήτηση, έγινε περιορισμός αποτελεσμάτων (με τους όρους που περιγράφονται παραπάνω) οπότε προέκυψαν 3457 άρθρα τα οποία έτυχαν ανασκόπησης, 248 έτυχαν εκτενούς αξιολόγησης και τελικά για τη παρούσα μελέτη επιλέχθηκαν 164 άρθρα.

# Κεφάλαιο 3

## Αποτελέσματα

### 3.1 Μεθόδοι διαχείρισης καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου

Οι μέθοδοι διαχείρισης παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, αφορούν διαφορετικούς επαγγελματίες υγείας και άλλους, στα διάφορα επίπεδα περίθαλψης και περιστρέφονται κυρίως γύρω από τέσσερις (4) άξονες: Εκπαίδευση & Παρακολούθηση, Τρόπος Ζωής, Φαρμακευτική αγωγή και Συνήθειες & Πρακτικές. Πρώτον, τόσο οι ασθενείς όσο και οι πάροχοι θα πρέπει να εκπαιδεύονται ώστε να αναγνωρίζουν, να καταγράφουν και να διαχειρίζονται τους παράγοντες κινδύνου, να συνειδητοποιούν τη σημασία της πρόληψης, να μαθαίνουν τους στόχους τους και τα μέσα επίτευξής τους. Ένα σαφώς ενημέρο άτομο μπορεί να προχωρήσει στις απαραίτητες αλλαγές, υιοθετώντας έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής. Η φαρμακευτική αγωγή στην εποχή της βιοϊατρικής και βιοχημικής επανάστασης είναι ίσως το πλέον ισχυρό εργαλείο που συμβάλλει στον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου και κατά συνέπεια στην πρόληψη, ειδικά για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Τέλος, συγκεκριμένες πρακτικές στην παροχή υπηρεσιών υγείας μπορούν επίσης να συμβάλουν στην πρόληψη.

#### 3.1.1 Εκπαίδευση & Παρακολούθηση

Η πληροφόρηση είναι δύναμη και έτσι η εκπαίδευση των απόμων σχετικά με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη, ειδικά για όσους ταυτοποιούνται ως υψηλού κινδύνου. Οι πληροφορίες μπορούν να προσφέρονται με πολλές μορφές, και παρόλο που οι περιστασιακές

γενικές συζητήσεις στα πλαίσια της πρωτοβάθμιας φροντίδας φαίνεται να είναι το πρώτο βήμα στην εκπαίδευση των ασθενών, στοχευμένες συνεδρίες συμβουλευτικού χαρακτήρα ή ακόμα και γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία φαίνονται οι πιο αποτελεσματικές μέθοδοι εκπαίδευσης. Στη βιβλιογραφία προτίθενται επίσης δομημένα εκπαιδευτικά προγράμματα σε “τάξεις” [π.χ. CHIP Germany - ένα πρόγραμμα καθοδήγησης σαράντα (40) ωρών] <sup>[16]</sup> ακόμη και προγράμματα μέσω εφαρμογών σε “έξυπνα” κινητά τηλέφωνα (smartphone) ή άλλες συσκευές (π.χ. μελέτη SimCard) <sup>[17]</sup>. Οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να εκπαιδεύσουν άτομα υψηλού κινδύνου εξηγώντας βασικά σημεία της φυσιολογίας του καρδιαγγειακού συστήματος, τον ρόλο της διατροφής, τους μηχανισμούς δράσης και τα μακροπρόθεσμα οφέλη ορισμένων φαρμάκων και η σημασία της εξατομικευμένης φροντίδας προς διαχείριση παραγόντων κινδύνου, ενώ σημαντικό είναι να απαντώνται και όλες οι σχετικές ερωτήσεις. Η βασική κλινική παιδεία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την κατανόηση του κινδύνου και την ετοιμότητα των ασθενών για αλλαγές προς μείωση της έκθεσης σε κίνδυνο. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία - ειδικά στην αγωγή κατά της υπεργλυκαιμίας άρα καλύτερη μακροπρόθεσμη διαχείριση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (που εκφράζεται ως κατά μέσο όρο χαμηλότερα επίπεδα HbA1c), βελτιωμένο προφίλ λιπιδίων, καλύτερη διαχείριση της ΑΠ και μείωση των επιπέδων άγχους των ασθενών, μειώνοντας τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Έχει επίσης προταθεί ότι η όταν ενθαρρύνεται η ενεργός εμπλοκή των ίδιων των ατόμων στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και βέλτιστη διαχείριση παραγόντων κινδύνου, αυξάνεται η επίγνωση, η ικανοποίηση και η συμμόρφωση, μειώνοντας τις συνολικές επισκέψεις πρωτοβάθμιας φροντίδας, επομένως η εκπαίδευση των ασθενών χαρακτηρίζεται όχι μόνο κλινικά αλλά και οικονομικά επωφελής για τα συστήματα παροχής υπηρεσιών υγείας <sup>[16-26]</sup>.

Προγράμματα επανεκτίμησης και παρακολούθησης υπό την καθοδήγηση νοσηλευτών, αποτέλεσαν αντικείμενο πολυκεντρικών μελετών (π.χ. EUROACTION) <sup>[27, 28]</sup> και αναδεικνύονται ως μια αποτελεσματική μορφή εκπαιδευτικής παρακολούθησης ασθενών. Αυτού του τύπου προγράμματα που έχουν δοκιμαστεί, ποικίλλουν ως προς το πλαίσιο και τη μορφή επικοινωνίας. Έχουν περιγραφεί από σύντομες τηλεφωνικές κλήσεις παρακολούθησης, προγραμματισμένα ραντεβού ή εξατομικευμένες κατ' οίκον επισκέψεις (ειδικά για άτομα που διαμένουν σε απομακρυσμένες περιοχές). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης προτίνεται επαναξιολόγηση κινδύνου, υπενθύμιση του επιπέδου κινδύνου ιδιαίτερα στα άτομα υψηλού κινδύνου και καθοδήγηση για περαιτέρω διαχείρισή του, παροχή κινήτρων και προώθηση της από κοινού λήψης αποφάσεων, αξιολόγηση και επανακαθορισμό στόχων βάσει της έως τότε πορείας ή νεότερων επιστημονικών στοιχείων. Τα προγράμματα υπό την καθοδήγηση νοσηλευτών, έχουν δείξει στατιστικά σημαντική συμβολή στην εκπαίδευση των ατόμων σε κίνδυνο, τα οποία κατανοούν καλύτερα το εύρος των

παραγόντων κινδύνου, ιδιαίτερα για το κάπνισμα και την υπερλιπιδαιμία, και είναι πιο πρόθυμοι να θέσουν και να επιτύχουν τους στόχους που τους υποδεικνύονται. Οι μελέτες και διαθέσιμα προγράμματα (π.χ. CAPSYS) έχουν επικεντρωθεί σε πληθυσμούς ασθενών με ΣΔ και/ή ΧΝΝ, υποδεικνύοντας ότι κατά μέσο όρο μετά από ένα χρόνο συμμετοχής σε προγράμματα πρόληψης υπό νοσηλευτές, οι περισσότεροι ασθενείς έχουν διακόψει επιτυχώς το κάπνισμα και πέτυχαν στόχους LDL χοληστερόλης [29, 30], καταλήγοντας σε τελικά σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, φαίνεται να αντιμετωπίζεται το άγχος και να αυξάνεται η ικανοποίηση του ασθενούς [27, 29-36].

Η παροχή ιατρικών υπηρεσιών εξ' αποστάσεως, μετά τη πρώτη λεπτομερή κλινική αξιολόγηση ενός δυνητικά ασθενούς, είναι ένα εργαλείο που αναπτύχθηκε καλά μετά την πρόσφατη πανδημία και συχνά αναφέρονται ως πρακτικές “τηλευγείας” (telehealth). Η τηλευγεία μπορεί να περιλαμβάνει όχι μόνο τηλεφωνήματα παρακολούθησης αλλά και ως μια νέα μορφή πρωτοβάθμιας παροχής υπηρεσιών υγείας. Στη βιβλιογραφία, η τηλεφωνική συμβουλευτική προτείνεται ως μέθοδος δραστηριοποίησης, ενθάρρυνσης και τήρησης αλλαγών προς υγιεινό τρόπο ζωής και βέλτιστη παρακολούθηση των παραγόντων κινδύνου - ειδικά της ΑΠ μέσω μετρήσεων στο σπίτι - και ακριβέστερη επαναξιολόγηση επιπέδου καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ. σκορ Framingham) [37-40]. Διαδικτυακά εκπαιδευτικά προγράμματα και ελεγχόμενα συστήματα αυτοαναφοράς - συχνά μέσω εφαρμογών σε smartphones - έχουν επίσης περιγραφεί ως αποτελεσματικά για την αύξηση της προθυμίας για αλλαγές στον τρόπο ζωής, για τη βελτίωση των καθημερινών συνηθειών και συνεπώς για τη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου [41-43]. Η εκπαίδευση μέσω διαδικτύου έχει επίσης μελετηθεί ως μέρος της συνεχούς εκπαίδευσης επαγγελματιών υγείας.

Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης, ειδικά σε χώρους πρωτοβάθμιας φροντίδας, επίσης οφείλουν να εκπαιδεύονται και να ενημερώνονται ώστε να αξιολογούν σωστά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, να καθοδηγούν και να διαχειρίζονται με το βέλτιστο δυνατό τρόπο άτομα υψηλού κινδύνου, σύμφωνα με τις νεότερες εθνικές και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Οι καλά εκπαιδευμένοι και συνεχώς εκπαιδευόμενοι πάροχοι υπηρεσιών υγείας φαίνεται να συμβάλλουν σημαντικά στη συνολική μείωση του φορτίου καρδιαγγειακής νόσου [26, 44].

Σύνοψη βιβλιογραφίας [Πίνακας 1]

### 3.1.2. Αλλαγή τρόπου ζωής

Κάθε άτομο που διατρέχει κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αφού αξιολογηθεί διεξοδικά και ενημερωθεί για την κατάστασή του, συνιστάται αρχικά να υιοθετήσει έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής, με στόχο τον έλεγχο των τροποποιήσιμων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής στοχεύουν στην καθιέρωση πρακτικών στην καθημερινή πράξη, που προάγουν την υγεία και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτές περιστρέφονται κυρίως γύρω από τη διακοπή του καπνίσματος, τη σωματική άσκηση και τις υγιεινές διατροφικές συνήθειες.

Το κάπνισμα έχει καθιερωθεί ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, ιδιαίτερα ΣΝ και αναδεικνύεται μέσω μελετών ως ο πλέον επιτεύξιμος στόχος, στη προσπάθεια μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Συμβουλευτικές συνεδρίες από επαγγελματίες σε περιβάλλοντα ιατρείου ή με μορφή μαθημάτων σε οργανωμένο περιβάλλον (π.χ. νοσηλεύτηριο) έχουν περιγραφεί ως τα πιο αποτελεσματικά προγράμματα διακοπής καπνίσματος, αλλά τα προγράμματα αλληλοϋποστήριξης στην κοινότητα έχουν επίσης αποδειχθεί αποτελεσματικά σε χώρες χαμηλού ή μετρίου/ μέσου εισοδήματος. Τα συμπληρώματα νικοτίνης (π.χ. τσίχλα νικοτίνης) έχουν χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατα για το τσιγάρο, ως μέσο μετάβασης προς τη διακοπή του καπνίσματος και ακόμα και εάν υποκαθιστούν μερικά από τα τσιγάρα ανά ημέρα, έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τις βλαβερές επιδράσεις του καπνού, γεγονός που μετράται ως μειωμένα επίπεδα μονοξειδίου του άνθρακα. Η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει αναδειχθεί ως στατιστικά σημαντική και γι' αυτό είναι αμφισβητήσιμη, ωστόσο όπως δε παρατηρείται ωφέλιμος, δεν παρατηρείται ούτε και κόστος από τη χρήση αυτών των συμπληρωμάτων. Η διακοπή και διατήρηση αποχής από το κάπνισμα σημειώνεται ευρέως ως η αλλαγή στον τρόπο ζωής που συμβάλλει σημαντικότερα τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα στη συνολική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [45-50]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διαθέσιμη πρόσφατη βιβλιογραφία εστιάζει σε πιο πρόσφατη γνώση και δεδομένου ότι η διακοπή του καπνίσματος έχει ταυτοποιηθεί και καθιερωθεί εδώ και καιρό ως επιβλαβής, η διακοπή καπνίσματος θεωρείται δεδομένη μέθοδος πρόληψης και δε συζητείται ευρέως.

Η σωματική δραστηριότητα είναι μια άλλη καθιερωμένη πρακτική στα πλαίσια πρόληψης της



**Σχήμα 8 - Ασκήσεις αντοχής/ Αερόβια άσκηση:** Τρέξιμο, σχοινάκι, σκαλοπάτια και χορός είναι μερικά παραδείγματα αερόβιας άσκησης. [Illustration available at <https://ehpi.org/courses/strength-vs-cardio-esports/>]



**Σχήμα 9 - Ασκήσεις ενδυνάμωσης:** Bench press, squats, lunges, shoulder press, plank, push -ups και pull -ups είναι παραδείγματα ασκήσεων ενδυνάμωσης. [Illustration available at <https://ehpi.org/courses/strength-vs-cardio-esports/>]

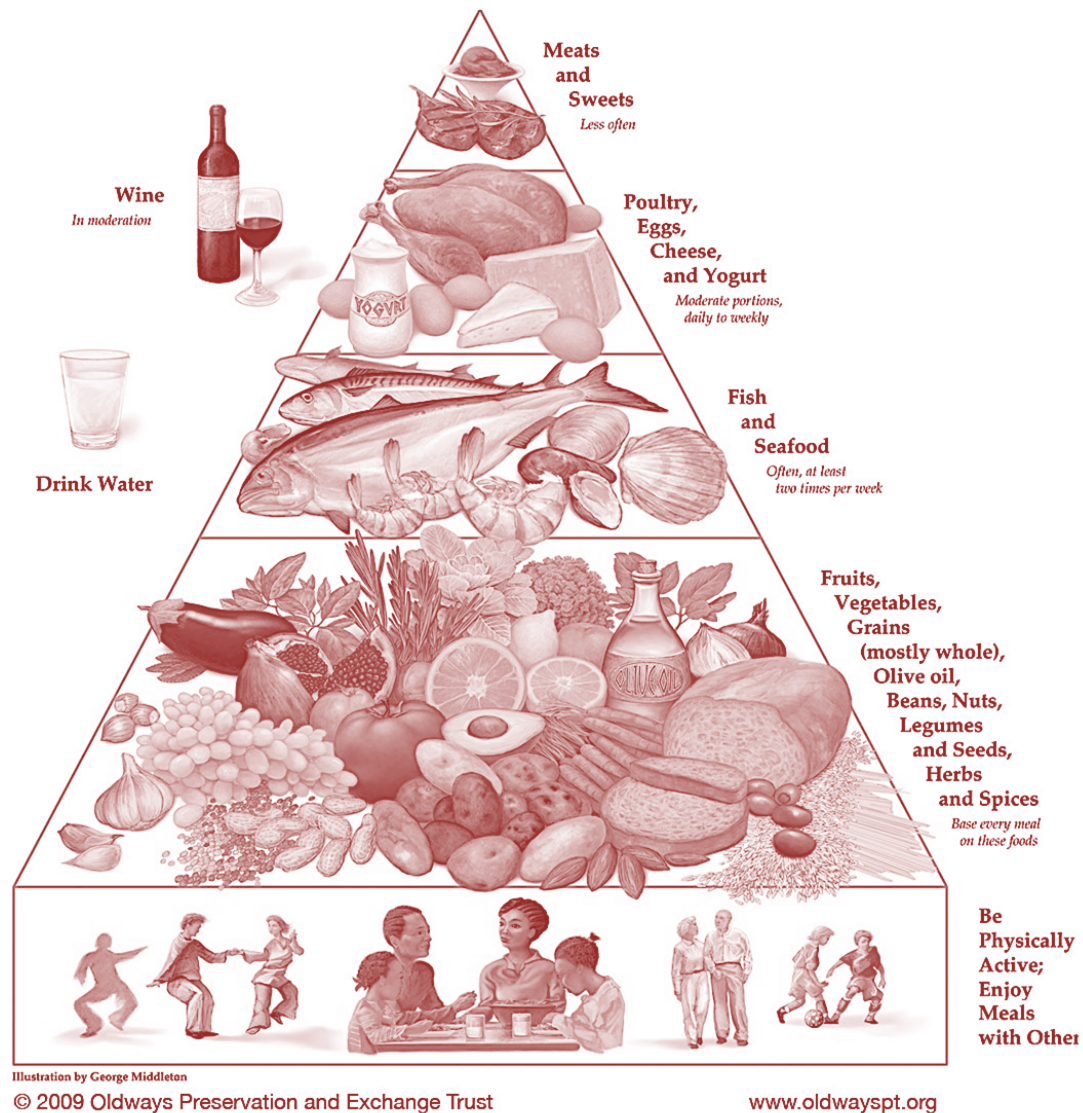
καρδιαγγειακής νόσου. Η άσκηση φαίνεται να βελτιώνει τις καρδιοαναπνευστικές παραμέτρους, κυρίως την ιστική κατανάλωση οξυγόνου και τη ροή αίματος στη μικροκυκλοφορία, αλλαγές που ανιχνεύονται ευκολότερα στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς, μέσω βυθοσκόπησης. Η διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης (High Intensity Interval Training - HIIT) έχει περιγραφεί ως το καταλληλότερο είδος άσκησης για μείωση υψηλών επιπέδων αρτηριακής πίεσης. Περαιτέρω προπόνηση αντοχής, κυρίως μέτριας έντασης αερόβια άσκηση σε οποιαδήποτε μορφή (π.χ. υδρογυμναστική), αποδεικνύεται εξαιρετικά κερδοφόρα για όλα τα άτομα σε καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά και ειδικά για ορισμένους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου: οι διαβητικοί και οι προδιαβητικοί επιτυγχάνουν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης, οι γυναίκες - ειδικά οι νεαρές γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών (PCOS) ή μεγαλύτερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες - φαίνεται να επιτυγχάνουν υψηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης και να προλαμβάνουν τη αύξηση των επιπέδων LDL χοληστερόλης και μείωση του σωματικού τους βάρους. Γενικά παρατηρείται και διατήρηση της ελαστικότητας των αγγείων, άρα βελτιωμένη ροή αίματος στους ιστούς, ένας μηχανισμός που εξηγεί ότι οι υπερτασικοί ασθενείς επιτυγχάνουν μέσω της αερόβιας άσκησης μεγαλύτερη μείωση της συστολικής ΑΠ, προλαμβάνοντας τη καρδιακή διαστολική δυσλειτουργία - μια διαταραχή της

χαλάρωσης της καρδιάς που σχετίζεται με την αυξημένη βιολογική ηλικία. Οι παχύσαρκοι ασθενείς βελτιώνουν το καρδιομεταβολικό τους προφίλ (επίπεδα γλυκόζης, επίπεδα λιπιδίων) τόσο μέσω της προπόνησης αντοχής όσο και μέσω των ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης. Πιο συγκεκριμένα, η προπόνηση ενδυνάμωσης με αντιστάσεις φάνηκε να μειώνει σημαντικά το επικαρδιακό και το περικαρδιακό λίπος σε παχύσαρκους ασθενείς, ως μια πρώτη έκφραση της χαμηλότερης συγκέντρωσης της LDL χοληστερόλης στο αίμα [51-62].

Όχι είναι μόνο το είδος της σωματικής δραστηριότητας, αλλά και το περιβάλλον είναι σημαντικό. Όπως αναμένεται εμπειρικά, έτσι και επιστημονικά έχει αποδειχθεί ότι η ομαδική άσκηση, είτε σε ομαδικά αθλήματα, είτε κοινωνικές ομάδες, αυξάνει σημαντικά τη συμμετοχή και τη συνέπεια στις εν λόγω δραστηριότητες. Επίσης φαίνεται πως όταν ο θεράπωντας ιατρός ή άλλος επαγγελματίας υγείας “συνταγογραφεί” την άσκηση λαμβάνοντας υπόψη και καταγράφοντας λεπτομερώς το ιατρικό ιστορικό του ατόμου, επιλέγεται το καταλληλότερο είδος ώστε η άσκηση να είναι αποδοτικότερη και οδηγεί τελικά σε μεγαλύτερη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σημειώνεται επίσης ότι σε ό,τι αφορά την πρόληψη, η ένταξη της σωματικής δραστηριότητας στην καθημερινότητα του ατόμου, οφείλει να είναι η πρώτη σύσταση που γίνεται μόλις διαπιστωθεί οποιοσδήποτε παράγοντας κινδύνου, ακόμη και από την παιδική ηλικία [59, 60, 62].

Προσαρμογή σε υγιεινές διατροφικές συνήθειες οφείλει να προτίνεται και να γίνεται νωρίς κατά τη διαδικασία διαχείρισης παραγόντων κινδύνου προς μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μεσογειακή διατροφή - βασισμένη στο παρθένο ελαιόλαδο και πλούσια σε ξηρούς καρπούς και λαχανικά - έχει σημαντική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, αυξάνοντας την HDL και μειώνοντας την LDL χοληστερόλη. Η μεσογειακή διατροφή μειώνει επίσης τη συνολική επίπτωση ΣΔ σε άτομα υψηλού κινδύνου ενώ σχετίζεται με βελτιωμένη τη λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων σε άτομα με εγκατεστημένο ΣΔ και προδιαβητικούς. Συνολικά, οι παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου βελτιώνονται σημαντικά από τις διατροφικές αλλαγές καθοδηγούμενες από πρότυπα μεσογειακής διατροφής και όχι μόνο ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αλλά και τα MACE μειώνονται.

# Mediterranean Diet Pyramid



**Σχήμα 10 - Πυραμίδα μεσογειακής διατροφής:** Φρούτα, λαχανικά, ελαιόλαδο και δημητριακά συνθέτουν τα καθημερινά γεύματα, ψάρια και θαλασινά κάποιες φορές την εβδομάδα και αυγά, πουλερικά και γαλακτοκομικά μία φορά την εβδομάδα ως γεύμα ή συχνότερα σε μικρότερες ποσότητες. Κόκκινο κρέας και γλυκά μόνο κάποιες φορές το μήνα [Oldways Presentation and Exchange Trust, (2009), Available at: www.oldwayspt.com]

Η σκανδιναβική διατροφή - ως δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, που αποτελείται από ~50% υδατάνθρακες, ~30% μη κορεσμένα ή μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs) και ~20% πρωτεΐνη- φαίνεται να είναι επίσης ευεργετική στη διαχείριση του προφίλ λιπιδίων για ασθενείς με υπερλιπιδαιμία. Οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (>30%), σχετίζονται με σταθεροποίηση του σωματικού βάρους για παχύσαρκους ασθενείς και χαμηλότερη επίπτωση ΑΥ σε προ-υπερτασικά άτομα. Το ιχθυέλαιο, ως ο

εκπρόσωπος των ακόρεστων λιπαρών οξέων, προτείνεται στο ευρύτερο πλαίσιο προσπάθειας μείωσης των κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFAs) και αντικατάστασής τους με MUFAs ή ακόμα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs), μια αλλαγή που μειώνει τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, κυρίως μειώνοντας τα επίπεδα LDL χοληστερόλης και λιγότερο μειώνοντας τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και ΑΠ. Οι ξηροί καρποί (π.χ. καρύδια), ως πηγή τόσο των PUFAs όσο και των φυτικών ινών σχετίζονται επίσης με το σταθερό σωματικό βάρος και τη βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία. Ας σημειωθεί επίσης ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (N3PUFAs) έχουν χρησιμοποιηθεί και στην υπερχοληστερολαιμία ως συμπληρώματα διατροφής και σχετίζονται με βραδύτερη αθηρογένεση και κατά συνέπεια λιγότερα MACE σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι υδατάνθρακες ολικής αλέσεως έχουν επίσης συσχετιστεί με κάποια μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Τα λαχανικά - ιδανικά 2 μερίδες την ημέρα ή ένα ποτήρι φρέσκου φυσικού χυμού καθημερινά - μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα ΑΠ, ειδικά για προ-υπερτασικούς ασθενείς και βοηθούν αρχικά στη σταθεροποίηση και στη συνέχεια στη μείωση του σωματικού βάρους για διαβητικούς και προδιαβητικούς ασθενείς. Το κακάο και άλλες πηγές με υψηλή περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή (τσάι, κόκκινο κρασί) αποδεικνύεται ότι μειώνουν την αντοχή στην ινσουλίνη και αυξάνουν τον ρυθμό αναγέννησης του ενδοθηλίου μετά από μηχανικές ή άλλες βλάβες, αλλά στατιστικά σημαντική είναι μόνο η σχέση τους με μειωμένα ποσοστά συνολικής θνησιμότητας• τα ποσοστά συμβαμάτων και η επίπτωση ΣΔ δεν επηρεάζονται σημαντικά. Τέλος, η πρόσληψη αλατιού είναι ένας σημαντικός διατροφικός παράγοντας που επηρεάζει την αρτηριακή πίεση και η στέρηση άλατος έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς. Προτείνεται επίσης στη βιβλιογραφία ότι διατροφικές αλλαγές, όπως αυτές περιγράφονται παραπάνω, μπορεί να είναι ευεργετικές όχι μόνο για άτομα με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου αλλά και για άτομα χαμηλού κινδύνου με συνυπάρχουσες φλεγμονώδεις νόσους (π.χ. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα). Μια ολιστική διατροφική προσέγγιση, με βάση τα μεσογειακά πρότυπα διατροφής, μια δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνες, πλούσια σε ακόρεστα λιπαρά, λαχανικά και ξηρούς καρπούς, καθώς και χαμηλή σε αλάτι και ζάχαρη, είναι η βάση γύρω από την οποία πρέπει να καλλιεργηθεί μια αλλαγή νοοτροπίας και στάσης για τα άτομα σε σημαντικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [64-89].

Συνοψίζοντας, στη βιβλιογραφία προτείνεται μια ολιστική προσέγγιση όταν ενδείκνυται αλλαγές στον τρόπο ζωής. Όταν η προσπάθεια αλλαγής τρόπου ζωής υποστηρίζεται στα πλαίσια οργανωμένης ομάδας υποστήριξης (peer support groups), με επίκεντρο τη σωματική άσκηση και βελτίωση της φυσικής κατάστασης, ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος φαίνεται να μειώνεται έως και 21%, κυρίως λόγω της αυξημένης σωματικής δραστηριότητας για ασθενείς με ΣΔ, ενώ η αλληλοϋποστήριξη βοηθά σημαντικά τους παχύσαρκους ασθενείς και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες να μειώσουν το σωματικό τους βάρος,

την ΑΠ και τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης. Τέτοιες μεθόδους είναι αποτελεσματικές όταν προωθούνται και εφαρμόζονται σε χώρους εργασίας ή ακόμη και σχολεία, υποδεικνύοντας πρότυπα συμπεριφοράς, προσαρμογές στη διατροφική και άσκηση, στοχεύοντας άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου - όπως άτομα με πρώιμη έναρξη ΣΔ (ΣΔ Ι) ή προδιαβήτη. Η αποτελεσματικότητα των μεθόδων αλλαγής τρόπου ζωής, αν και μετράται βάσει μείωσης του σωματικού βάρους και της ΑΠ, ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης και συνολικά μειωμένου κινδύνου, φαίνεται επίσης να συμβάλλει στην ελαχιστοποίηση της απουσίας λόγω ασθένειας ή αναπηρίας και άρα στη μείωση της απώλειας παραγωγικότητας. Σημειώνεται επίσης ότι ειδικά για τις γυναίκες, οι παρεμβάσεις που προάγουν τη σωματική δραστηριότητα (τόσο αερόβια όσο και μη) και αλλαγές στη διατροφή, είναι οι πιο αποτελεσματικές όταν γίνονται στα πλαίσια αλληλοποστήριξης εντός κοινωνικού συνόλου [90-97].

Σύνοψη βιβλιογραφίας [Πίνακας 2]

### 3.1.3. Φαρμακευτική αγωγή

Τα φάρμακα με δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι από τα πιο ανεπτυγμένα και ευρέως χρησιμοποιούμενα στην ιατρική και αυτά είναι που χρησιμοποιούνται και στη διαδικασία τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Τέτοια φάρμακα είναι τα αντιυπερτασικά - που στοχεύουν στη μείωση της ΑΠ μέσω διαφόρων μονοπατιών, οι αντιδιαβητικοί παράγοντες - με στόχο τον καλύτερο έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης και επομένως των επιπλοκών του ΣΔ, ουσίες μείωσης των κυκλοφορούντων επιπέδων των λιπιδίων - που στοχεύουν τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια (TGL), αντιαίμοπεταλικοί παράγοντες - που στοχεύουν στην αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων (PLT) και άλλοι. Η φαρμακευτική αγωγή ξεκινά συνήθως σε ασθενείς με πολύ υψηλό ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή σε ορισμένους ασθενείς μετρίου κινδύνου, πάντα ενώ εφαρμόζονται - ή τουλάχιστον γίνεται έντονη σύσταση - μακροπρόθεσμες προσαρμογές στον τρόπο ζωής, όπως αυτές περιγράφηκαν προηγουμένως.

Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι και αποτελεσματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι: οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEis), οι αναστολείς των υποδοχέων ΙΙ της αγγειοτενσίνης (ARBs), οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών (MRAs), οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου

(CCBs) και τα διουρητικά. Άλλοι παράγοντες (π.χ. αναστολείς βήτα αδρενεργικών υποδοχέων, αναστολείς άλφα αδρενεργικών υποδοχέων, αγγειοδιασταλτικά) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις μη ελεγχόμενης ΑΥ, συνήθως ως επιπρόσθετη αγωγή σε συνδυασμό των παραπάνω ή όταν ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω αντενδείκνυται λόγω συννοσηροτήτων του ασθενούς. Τα ACEis, τα ARBs και τα MRAs δρουν στο σύστημα ρενίνης -αγγειοτενσίνης -αλδοστερόνης (RAAS), μια σειρά βιοχημικών αλληλοεξαρτώμενων ορμονικών αντιδράσεων που ελέγχουν το ισοζύγιο υγρών και τα επίπεδα ηλεκτρολυτών μέσω της ρύθμισης των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, επηρεάζοντας έτσι σημαντικά και την αρτηριακή πίεση. Τα ACEis, όπως η ραμιπρίλη και η εναλαπρίλη, χαρακτηρίζονται ως ισχυροί αντιϋπερτασικοί παράγοντες ενώ μειώνουν επίσης τον βαθμό της ίνωσης του μυοκαρδίου, που είναι ένας από τους μηχανισμούς που εξηγεί και τη συνολική μείωση των MACE που περιγράφεται ευρέως στη βιβλιογραφία. Η λοσαρτάνη, η ολμεσαρτάνη, η καντεσαρτάνη και η τελμισαρτάνη, όλα ARBs, επίσης ως ισχυρά αντιϋπερτασικά, μειώνουν σημαντικά τα MACE για υπερτασικούς ασθενείς και λόγω ελεγχόμενων επιπέδων ΑΠ, μειώνουν το φορτίο των καρδιακών μυοκυττάρων και επομένως τα επίπεδα ίνωσης του μυοκαρδίου. Σημειώνεται επίσης, σε μια μελέτη για την ολμεσαρτάνη (MORE trial), ότι τα ARBs είναι επίσης αποτελεσματικά στη μείωση του πάχους του έσω χιτώνα των καρωτίδων, υποδηλώνοντας ότι η αθηρωματική καρωτιδική νόσος μπορεί πιθανόν να προληφθεί σε μεγάλο βαθμό όταν οι ασθενείς με ΑΥ λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ARBs. Τα MRAs, η αλδοστερόνη ή η επλερενόνη, έχουν ασθενέστερη δράση στη μείωση της ΑΠ, αλλά συνδέονται με συνολικά μειωμένη θνησιμότητα, ειδικά για ασθενείς με ΑΥ και ΧΝΝ αρχικών σταδίων, λόγω της βελτιωμένης αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας και των ευνοϊκών επιδράσεων τους στην επιβράδυνση της σύνθεσης του κολλαγόνου του μυοκαρδίου, που σημαίνει περιορισμό της ίνωσης του μυοκαρδίου. Τα CCB αναστέλλουν τη ροή του ασβεστίου εντός κυττάρου και επομένως τη συστολή των αγγειακών κυττάρων, άρα δρουν ως αντι-αγγειοσυσπαστικά. Η αμλοδιπίνη και η νιφεδιπίνη, ως CCB, μπορούν να ελέγξουν με ασφάλεια την ΑΠ, μειώνοντας τη συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου ειδικά για ασθενείς με ΣΔ και ύστερα μειώνοντας τα συνολικά MACE, ειδικά για υπερτασικούς ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Τα διουρητικά, δρουν στο νεφρικό σπείραμα προκαλώντας κυρίως απέκκριση νερού και συρρίκνωση του κυκλοφορούντος όγκου. Τα διουρητικά χρησιμοποιούνται ως δεύτερης γραμμής αντιϋπερτασική θεραπεία, ωστόσο, όταν έχουν ένδειξη, τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. αμιλορίδη) όχι μόνο συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων της ΑΠ αλλά και στον καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης για όσους έχουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, όπου συχνά φαρμακα που δρουν στον άξονα RAAS αντενδείκνυται, τα διουρητικά - κυρίως οι θειαζίδες - μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως παράγοντες πρώτης γραμμής, επιδεικνύοντας αποτελεσματικότητα ως προς τη συνολική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, όταν

παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ΑΠ ή τεθεί η διάγνωση ΑΥ, συνήθως προτείνεται η έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας αρχικά τουλάχιστον με ένα και ύστερα με συνδυασμό δύο (2) παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου ενός αναστολέα ACEi ή ARB ή με ένα CCB, κατά προτίμηση συνδυασμένα σε ένα δισκίο. Εάν αυξημένα επίπεδα ΑΠ εμμένουν, προτίνεται η προσθήκη ενός διουρητικού ως τρίτου παράγοντα, ωστόσο η θεραπεία συχνά εξατομικεύεται βάσει του λοιπού ιστορικού και προφίλ κάθε ασθενούς [98-112].

Οι αντιδιαβητικοί παράγοντες έχουν αλλάξει σημαντικά την εξέλιξη και την πρόγνωση της νόσου για ασθενείς με διαβήτη τύπου II, ελέγχοντας αποτελεσματικά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας και επομένως καθυστερώντας και συχνά αποτρέποντας τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές λόγω διαβητικής αγγειοπάθειας ή νευροπάθειας. Ο ΣΔ τύπου I αντιμετωπίζεται επίσης αποτελεσματικά με τη συνεχώς ανεπτυγμένη τεχνολογία θεραπείας υποκατάστασης με ινσουλίνη. Η μετφορμίνη ως εκπρόσωπος των διγουανιδών χρησιμοποιείται συχνά ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ΣΔ και προδιαβήτη, άλλοι παράγοντες προέρχονται από τις κατηγορίες σουλφονουριών, τις παλαιότερες μεγλιτινίδες (π.χ. ρεπαγλινίδη) και θειαζολιδινεδιόνες (π.χ. πιογλιταζόνη), τις ευρέως χρησιμοποιούμενες διπεπτιδυλο-πεπτιδάσες 4 (DPP-4s), τους αναστολείς άλφα γλυκοσιδάσης, τους νεότερους αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT-2is) και ανάλογα του πεπτιδίου 1 που μοιάζουν με γλυκαγόνη (GLP-1as). Όσο αφορά τη διαχείριση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου που προκύπτει από ΣΔ, η σιταγλιπτίνη ως DPP-4i σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση νόσου των καρωτίδων, η ακαρβόζη ως αναστολέας της άλφα-γλυκοσιδάσης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τόσο την εμφάνιση ΣΔ (σχεδόν κατά 25%) όσο και τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου για άτομα που έχουν διαγνωστεί με αντίσταση στην ινσουλίνη/ προδιαβήτη. Τα SGLT-2is, πρόσφατα εγκεκριμένα ως καρδιοπροστατευτικά και όχι μόνο ως φάρμακα ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης, η εμπαγλιφλοζίνη, η νταμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη, έχουν αποδειχθεί ότι σταθμίζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και συμβάλλουν στη μείωση σωματικού βάρους, με αποτέλεσμα λιγότερα MACE και χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο για διαβητικά άτομα, ενώ συσχετίζονται επίσης με χαμηλότερη ΑΠ και λιγότερες νοσηλείες που σχετίζονται με καρδιαγγειακή νόσο, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της συνολικού φορτίου καρδιαγγειακής νόσου. Τα GLP1as εφπεγλενατίδη και λιραγλουτίδη, συμβάλλουν σημαντικά στη μείωση του σωματικού λίπους, απώλεια (κατά μέσο όρο 8 κιλών) και σταθεροποίηση του σωματικού βάρους [κατά μέσο όρο για δύο (2) χρόνια], μειώνοντας σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου για τους διαβητικούς, όταν χορηγούνται στη μέγιστη ενδεικνυόμενη δόση. Αξίζει να σημειωθεί ότι GLP1as και SGLT2is σχετίζονται με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα με τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα [113-120].

Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για τη ζωή ως βασικό συστατικό και ρυθμιστής της ρευστότητας της κυτταρικής μεμβράνης, αλλά και απειλητική για τη ζωή είναι ως το κύριο συστατικό μιας αθηρωματικής πλάκας. Στη σύγχρονη εποχή οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και οι φαρμακευτικά μέσα χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, με μεγάλη επιτυχία. Η μείωση των επιπέδων των λιπιδίων έχει συνδεθεί στενά με σημαντικά λιγότερα MACE, μικρότερη επίπτωση στεφανιαίας και περιφερική αρτηριοπάθειας και συνολικά μειωμένη συχνότητα και θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακής νόσου, λόγω της αναστολή σχηματισμού και της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας (αθηρογένεση). Πρώτης γραμμής θεραπεία είναι η θεραπεία με στατίνες: η ροσουβαστατίνη και η ατορβαστατίνη είναι στατίνες υψηλής ισχύος, μειώνοντας τα επίπεδα LDL χοληστερόλης περί του 50% και αυξάνοντας τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης στη μέγιστη ημερήσια δόση, ενώ η σιμβαστατίνη, η πιταβαστατίνη και η πραβαστατίνη είναι χαμηλής έως μέτριας δραστηριότητας στατίνες, μειώνοντας τα επίπεδα LDL από 30% έως 49% στη μέγιστη ημερήσια δόση. Η ροσουβαστατίνη σχετίζεται με λιγότερα MACE και ακόμη και με αποδεκτά επίπεδα χοληστερόλης LDL, σε όποια δόση, μειώνει τα MACE για ηλικιωμένους ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους (που ευθύνονται και για αυξημένους δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP) ή ανοσοκατεσταλμένα άτομα (όπως φορείς HIV). Έχει επίσης δείξει όφελος ως προς τη μείωση ισχαιμικών ΑΕΕ για άτομα με μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ατορβαστατίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι καθυστερεί την αθηρογένεση σε φλεγμονώδεις καταστάσεις (σε ασθενείς με υψηλούς δείκτες φλεγμονής που δεν οφείλονται σε λοίμωξη), όπως ο συστηματικός ερυθρηματώσδη λύκος και σε χαμηλή δόση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την επίπτωση ΣΝ για υπέρτατικά άτομα με μέτριο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ακόμη και με αποδεκτά επίπεδα χοληστερόλης LDL. Η σιμβαστατίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει αποτελεσματικά και με ασφάλεια τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και έτσι μειώνει τα MACE αλλά και τη συνολική θνησιμότητα ειδικά για ασθενείς με ΧΝΝ. Η πιταβαστατίνη σχετίζεται με αύξηση της μάζας λιποπρωτεϊνών (χωρίς απαραίτητα αυτή να μετράται ως αύξηση της HDL χοληστερόλης), και άρα σημαντικά λιγότερα MACE ανεξάρτητα από τη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Η πραβαστατίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει επίσης τα MACE κυρίως βελτιώνοντας τη ροή στη μικροκυκλοφορία. Η εξετιμίμπη, ένας αναστολέας της απορρόφησης της χοληστερόλης, που δρα στα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου, χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για την υπερχοληστερολαιμία, όταν δεν επιτυγχάνεται ο στόχος για τα επίπεδα LDL χοληστερόλης με στατίνη ή ως μονοθεραπεία όταν οι στατίνες δεν είναι καλά ανεκτές ή αντενδείκνυνται. Η εξετιμίβη έχει δείξει στατιστικά σημαντική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ως υπολιπιδαιμικός παράγοντας, αυξάνοντας το όφελος και μειώνοντας τα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα (μελέτη IMPROVE-IT). Οι αναστολείς του υποδοχέα της χοληστερόλης PCSK-9 στα ηπατικά κύτταρα (PCSK-9is), όπως το evolcumab, διακόπτουν κύκλο μεταβολισμού της χοληστερόλης. Οι PCSK-9is χρησιμοποιούνται

κυρίως ως θεραπεία τρίτης γραμμής, παρουσιάζοντας ακόμη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, ιδίως όταν προστεθούν στη θεραπεία με στατίνες, μειώνοντας σημαντικά τα MACE και την αιμοδυναμικά σημαντική στεφανιαία νόσο, υποδηλώνοντας μείωση του ρυθμού ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας. Νεότεροι παράγοντες όπως το inclisiran - ένας αναστολέας siRNA, και το dalcetrapib - ένας αναστολέας μεταφοράς πρωτεΐνης χολυεστερυλεστέρα (CETPi), είναι επίσης διαθέσιμοι. Το Inclisiran μειώνει την ίδια την έκφραση και σχηματισμό του υποδοχέα PCSK-9, με επακόλουθη μείωση επιπέδων LDL χοληστερόλης κατά περί του 50% ενώ είναι καλά ανεκτή για άτομα υψηλού κινδύνου (μελέτη ORION-3). Το Dalcetrapib, που αναστέλλει τον καταβολισμό της HDL, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την HDL αλλά το συνολικό όφελος ως προς την επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Ας σημειωθεί επίσης ότι συμπληρώματα διατροφής με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχουν χρησιμοποιηθεί και στην υπερχοληστερολαιμία, μειώνοντας την αθηρογένεση και κατά συνέπεια τα MACE σε ασθενείς με ΧΝΝ, ιδίως προχωρημένου σταδίου. Ενδεικνυόμενη πρακτική είναι η θεραπεία με στατίνες να ξεκινά για ασθενείς που χρειάζονται φαρμακολογική θεραπεία για την υπερχοληστερολαιμία με επανεκτίμηση επιπέδων χοληστερόλης σε τρεις (3) έως έξι (6) μήνες, προς τιτλοποίηση αγωγής με την προσθήκη εξετιμίμπης, εάν δεν επιτευχθεί ο στόχος. Ο συνδυασμός PCSK-9is ή και άλλους παράγοντες (inclisiran) οφείλει να εκτιμάται σε εμμένουσα υπερχοληστερολαιμία ή ειδικούς υποπληθυσμούς με σημαντικά αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης (π.χ. οικογενής υπερχοληστερολαιμία) <sup>[121-139]</sup>.

**Σχήμα 11 - Ισχύς  
μονοθεραπείας και  
συνδιαστικών  
θεραπειών στη μείωση  
επιπέδων LDL  
χοληστερόλης <sup>[12]</sup>**

Intensity of lipid-lowering treatment	
Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate-intensity statin	≈30%
High-intensity statin	≈50%
High-intensity statin plus ezetimibe	≈65%
PCSK9 inhibitor	≈60%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin	≈75%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin plus ezetimibe	≈85%

Η υπερτριγλυκεριδαιμία πρέπει επίσης να αντιμετωπίζεται στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Φιμπράτες και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται ως παράγοντες μείωσης των TGL. Η φαινοφιμπράτη και η βενζαφιμπράτη, μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα των TGL έως και 17% και σχετίζονται με μειωμένες εκδηλώσεις μικροαγγειοπάθειας και χαμηλότερα ποσοστά λευκωματουρίας σε ασθενείς με ΣΔ μειώνοντας το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το εικοσαπεντυλικό οξύ, ένα ωμέγα-3 λιπαρό οξύ έχει συνδεθεί και με μείωση της επίπτωσης των ΑΕΕ [140-143].

Ασθενείς με σημεία αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, πριν από οποιαδήποτε κλινική εκδήλωση, θα πρέπει επίσης να υποβάλλονται σε θεραπεία, όχι μόνο για την καταπολέμηση της αιτίας αλλά και για την πρόληψη περαιτέρω εστιακής βλάβης με τη μορφή θρόμβωσης, γι' αυτό και σε κάποιες περιπτώσεις ενδείκνυται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η ασπιρίνη, σε χαμηλή δόση (75 έως 100 mg ημερησίως), δρα ως αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και στη διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα για ασθενείς τουλάχιστον υψηλού κινδύνου σε στρες λόγω λοιμώξεων (π.χ. πνευμονία) και με λιγότερα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (αλλά όχι λοιπά MACE) για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Άλλα αντιαιμοπεταλλιακά, οι αναστολείς της P2Y12 ADP, όπως η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου, συνήθως ως εναλλακτική της ασπιρίνης. Η κλοπιδογρέλη αποδεικνύεται ασφαλέστερη για άτομα με ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, ενώ η πρασουγρέλη έδειξε πιο ισχυρή αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ΣΔ. Η σιλοσταζόλη, ένας αναστολέας της κυκλικής AMP φωσφοδιεστεράσης III (cAMP PDE III), δρα ως αντιπηκτικό και αγγειοδιασταλτικό και χρησιμοποιείται συχνά ως αντιαιμοπεταλιακό σε ασθενείς με αρτηριοπάθεια μεσαίου μεγέθους αρτηριών(π.χ. ΠΑΝ, νόσος καρωτίδων). Σχετίζεται επιβράδυνση της αθηρογένεσης σε διαβητικούς ασθενείς

υψηλού κινδύνου με δυσλιπιδαιμία και συνεπώς βραδύτερη εξέλιξη της νόσου, ειδικά της στένωσης ενδοκράνιων αρτηριών [144-151].

Οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για συννοσηρότητες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή παθοφυσιολογία αλλά δεν αφορούν άμεσα το καρδιαγγειακό σύστημα, φαίνεται να παρουσιάζουν όφελος και ως προς τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η από του στόματος υποκατάσταση οιστρογόνων για γυναίκες στα πρώτα έξι (6) χρόνια της εμμηνόπαυσης έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει την αγγειοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων με αποτέλεσμα την πιο αργή εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης για εμμηνόπαυσιακές γυναίκες μέτριου και υψηλού κινδύνου [152]. Τα συμπληρώματα βιταμίνης Δ έχουν συνδεθεί ασθενώς με τη βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας, αλλά δείχνουν σημαντικά μικρότερη συχνότητα εμφάνισης καρωτιδικής νόσου σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III έως IV και γνωστή ανεπάρκεια βιταμίνης Δ [153]. Η υψηλή δόση συμπληρώματος βιταμίνης Β έχει δείξει επιβράδυνση της εξέλιξης αθηρομάτωσης σε μη διαβητικά άτομα [154]. Η σινακαλσέτη (cinacalcet), ένας παράγοντας που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση των επιπέδων της παραθορμόνης στον υπερπαραθυρεοειδισμό που προκαλείται από ΧΝΝ τελικού σταδίου (συνήθως για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση), έχει αποδειχθεί ότι καθυστερεί την εναπόθεση ασβεστίου στις βαλβίδες της καρδιάς, δείκτης που σχετίζεται και με μειωμένο ασβέστιο στις στεφανιαίες αρτηρίες και μείωση συστολικής ΑΠ (κατά μέσο όρο 2,2 mmHg) και διαστολικής ΑΠ (κατά μέσο όρο 1,3 mmHg), με αποτέλεσμα λιγότερα MACE και συνολική θνησιμότητα για αυτούς τους ασθενείς (μελέτη EVOLVE) [155-156]. Για ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ακετυλοισιστεΐνη έχει επίσης μελετηθεί και σχετίζεται με καλύτερα ελεγχόμενα επίπεδα ΑΠ σε υπερτασικούς και διαβητικούς ασθενείς [157-158].

Ουσιαστικά, τα φάρμακα που αποδείχθηκαν αποτελεσματικά για την διαχείριση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου είναι αυτά που αντιμετωπίζουν παθήσεις που σχετίζονται με αυτούς, γι αυτό και οι εν λόγω δράσεις περιλαμβάνονται μεν στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου αλλά σαφώς και θεωρούνται και μέρος της τριτογενούς πρόληψης όταν αντικείμενο της πρόληψης είναι η ΑΥ, ο ΣΔ, η υπερχοληστερολαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο [4]. Ένα άτομο συχνά διαγιγνώσκεται με συνδιασμό ή και όλα τα παραπάνω και η ανάγκη για θεραπεία με πολλαπλούς παράγοντες δυσχαιραίνει τη συμμόρφωση και επιβαρύνει οικονομικά τον ασθενή ή το σύστημα υγείας. Μια στρατηγική συνδιαστικών δισκίων (poly pill therapy) έχει προταθεί ευρέως ως αρχή της ολιστικής αντιμετώπισης πολλαπλών παραγόντων κινδύνου και τα τελευταία χρόνια ανθίζει η προσπάθεια ενσωμάτωση πολλαπλών φαρμακευτικών ουσιών σε ένα μόνο δισκίο. Ένα “πολυ-δισκίο”, που συνήθως περιλαμβάνει στατίνη με ή χωρίς εξετιμίμπη και αντιυπερτασικό

φάρμακο - έχει δοκιμαστεί και μελετηθεί ως ο διάδοχος συνδυαστικών χαπιών που χρησιμοποιούνται τώρα για την υπερχοληστερολαιμία ή την υπέρταση (π.χ. συνδυασμός ροσουβαστατίνης/εζετιμίμπης, συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης) και έχει δείξει αποτελεσματικότητα ως προς τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή και συνεπώς μείωσε τα συμβάντα καρδιαγγειακής νόσου. Τα “πολυ-δισκία” έχουν επίσης αποδειχθεί οικονομικά αποδοτικά για άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (μελέτη UMPIRE, Ινδία), ενώ φαίνεται να μειώνουν φυλετικές και ταξικές ανισότητες στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, καθιστώντας τα αποδεκτά τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους παρόχους υπηρεσιών υγείας που διαχειρίζονται το υψηλό φορτίο της καρδιαγγειακής νόσου [148, 159-161].

Σύνοψη βιβλιογραφίας [Πίνακας 3]

### 3.1.4. Πρακτικές & περαιτέρω μέθοδοι δευτερογενούς πρόληψης

Στα πλαίσια ενός ελεγχόμενου συστήματος υγείας, οι παρόχοι υπηρεσιών υγείας μπορούν να συμβάλουν ενεργά στη διαχείριση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όχι μόνο καθοδηγώντας τα άτομα υψηλού κινδύνου προς έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής και βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, μέσω τροποποιήσεις καθημερινών πρακτικών. Ο υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι μια βασική δεξιότητα για τους παρόχους πρωτοβάθμιας περίθαλψης αφού τεκμηριώνεται σημαντική βελτίωση του συνολικού φορτίου καρδιαγγειακού κινδύνου όταν μέτρα λαμβάνονται με βάση ακριβή εκτίμηση κινδύνου. Οι καθοδηγούμενες από το ESC-SCORE προσαρμογές στον τρόπο ζωής και τη φαρμακευτική αγωγή έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα MACE ελέγχοντας τους κύριους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, εντός 36 μηνών. Προτείνεται επίσης η αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, χρησιμοποιώντας με τις ειδικά εργαλεία που εστιάζουν σε συγκεκριμένες συννοσηρότητες που επηρεάζουν σημαντικά ένα παράγοντα κινδύνου. Παράδειγμα τέτοιου εργαλείου είναι η κλίμακα NAFLD, για ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος που συχνά διαγιγνώσκονται με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία, οπότε και οι ασθενείς με αυξημένη βαθμολογία NAFLD επωφελούνται από την πρόωρη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής και ειδικά τη διπλή θεραπεία με στατίνη και εζετιμίμπη [162-163]. Ακόμα κι αν οι κλασικοί κύριοι παράγοντες κινδύνου δεν εντοπίζονται αυστηρώς για κάποια άτομα, ο

κίνδυνος μπορεί να εκτιμηθεί με περισσότερες παραμέτρους και νεότερα διαθέσιμα τεστ προσυμπτωματικού ελέγχου. Το β- νατριουρητικό πεπτιδίο (BNP), ένας βιοδείκτης που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ή τον αποκλεισμό της καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί χρησιμοποιείται στα πλαίσια δευτρογενούς πρόληψης, για τον έλεγχο σε ασυμπτωματικών ασθενείς μέτριου έως υψηλού κινδύνου, τον εντοπισμό υποκλινικού στρες και δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα μειωμένη συστολική ή/και διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς <sup>[164]</sup>. Μια άλλη μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου για ασθενείς μέτριου έως υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, χωρίς τυπικά κλινικά σημεία και συμπτώματα ΣΝ είναι η αξονική στεφανιαία αγγειογραφία (CCTA) και το ασβέστιο της στεφανιαίων αρτηριών (CAC). Η CCTA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον αποκλεισμό σημαντικής ΣΝ ή για να καθοδηγήσει περαιτέρω παρεμβάσεις, όπως η επεμβατική αγγειογραφία και πιθανώς η αγγειοπλαστική, με σημαντική συνεισφορά στην πρόληψη μη θανατηφόρων και θανατηφόρων μυοκαρδιακών επεισοδίων, ωστόσο έχει περιορισμούς όταν εφαρμόζεται σε διαβητικούς ασθενείς όπου δεν έχει δείξει σημαντική μείωση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες ή του ποσοστού νοσηλείας (μελέτη FACTOR64). Το CAC φαίνεται να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου, αναδεικνύεται ως ίσως ο σημαντικότερος τροποποιητής κινδύνου, σημαίνοντας υψηλότερο από τον υπολογισμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου εάν μετράται σε επίπεδα υψηλότερα από τα αναμενόμενα για την ηλικία του ασθενούς (τυπικά >100 υποδεικνύει μέτρια αύξηση και >400 σημαντική αύξηση καρδιαγγειακού κινδύνου) <sup>[12, 165, 166]</sup>.

Επίσης, η αντιμετώπιση των μη καρδιαγγειακών στρεσογόνων παραγόντων έχει αποδειχθεί ότι έχει κάποιο όφελος για την καρδιαγγειακή νόσο. Ο εμβολιασμός κατά της γρίπης για άτομα μέτριου έως υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, δράση που ορίζεται ως πρωτογενής πρόληψη της γρίπης, παραδόξως στη βιβλιογραφία θεωρείται και μέθοδος δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου αφού φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη γενική κατάσταση της υγείας αλλά και λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα ή θνησιμότητα που σχετίζεται σε έδαφος πνευμονίας, κατά την περίοδο αιχμής της γρίπης <sup>[167-168]</sup>.

Ο κίνδυνος δεν πρέπει μόνο να ποσοτικοποιείται αλλά και να επεξηγείται σε άτομα και παρόχους όχι μόνο ως ένα ποσοστό, αλλά και σε πρακτικούς όρους καθημερινής ζωής. Η μορφή "time-to-event", δηλαδή η παρουσίαση του επιπέδου κινδύνου σε υπολογιζόμενο χρόνο έως το πρώτο καρδιαγγειακό σύμβαμα, αποδεικνύεται ως μέθοδος καλύτερης επίδειξης προς κατανόηση του κινδύνου, ειδικά όταν κάποιος εισάγεται για πρώτη φορά σε τέτοιους όρους αξιολόγησης υγείας, όπως συνηθέστερα παρατηρείται σε πληθυσμούς νεαρών ατόμων <sup>[169]</sup>. Οι πάροχοι πρέπει επίσης να επεξηγούν και να επανεκτίμουν τον κίνδυνο

ανα τακτά χρονικά διαστήματα για να παρέμβουν εάν είναι απαραίτητο. Έχει αποδειχθεί ότι οι γιατροί τείνουν να εστιάζουν στη ρύθμιση του πλέον ανεξέλεγκτου παράγοντα κινδύνου για κάθε ασθενή, χάνοντας την ευκαιρία να καθοδηγήσουν περαιτέρω προληπτικές ενέργειες, ένα πρακτικό ατόπημα που συνήθως αφορά ελλιπή συμβουλευτικής για ρύθμιση διατροφής και διαχείριση σωματικού βάρους σε νορμοβαρείς/μη παχύσαρκους ασθενείς. Η ρύθμιση όλων των παραγόντων κινδύνου θα πρέπει να τίθεται ως η στόχος εξ'αρχής για κάθε ασθενή<sup>[170]</sup>. Επιπλέον, στόχο οφείλει να αποτελεί η πλήσης και όχι μόνο μερική ρύθμιση ενός παράγοντα κινδύνου, ειδικά όταν αυτός είναι ο ΣΔ όπου η εντατική και αυστηρή θεραπευτική προσέγγιση προσανατολισμένη στον στόχο έχει δείξει σημαντικά περισσότερα οφέλη ως προς την αποφυγή επιπλοκών όπως η νεφροπάθεια, η αυτόνομη νευροπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια και ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος<sup>[171]</sup>.

Είναι καλά αποδεδειγμένο ότι η δράση που λαμβάνεται κατά τη διαδικασία ελέγχου παραγόντων κινδύνου και λοιπών μεθόδων δευτεογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων δεν αφορά μόνο τους γιατρούς, αλλά θα πρέπει να είναι μια διεπιστημονική προσπάθεια, συμπεριλαμβανομένων κλινικών γιατρών, νοσηλευτών, φαρμακοποιών και άλλων παρόχων οργανικής ή ψυχικής υγείας, ακόμη και μέλη της οικογένειας ή της κοινωνίας. Αυτές οι διεπιστημονικές ομάδες είναι πιο αποτελεσματικές όταν αφορούν δομημένες συναντήσεις και συζητήσεις ανατροφοδότησης που εστιάζουν σε αλλαγές στον τρόπο ζωής - τη σωματική δραστηριότητα και τη διατροφή - όπου η επίτευξη του στόχου είναι ως επί το πλείστον δυσχερέστερη στη επίτευξη και διατήρηση. Έτσι κατά τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας και του ΣΔ, η ενεργός συμμετοχή του φαρμακοποιού έχει ευεργετικά αποτελέσματα, στη τιτλοποίηση φαρμακευτικής αγωγής και διατήρησης των επιπέδων -στόχων για την LDL χοληστερόλη και γλυκόζη<sup>[172-173]</sup>. Ειδικοί σχεδιασμοί έχουν προταθεί ως εξαιρετικά αποτελεσματικοί, ειδικά για τη θεραπεία της ΑΥ και του ΣΔ. Ένα ειδικά δομημένο σύστημα συναντήσεων, το EDUCORE - που ορίζεται στα πλαίσια πρωτοβάθμιας περίθαλψης έχει μελετηθεί και αποδειχθεί πολύ αποτελεσματικό για τη διαχείριση των υψηλών επιπέδων ΑΠ και γλυκόζης στο αίμα και του καπνίσματος<sup>[174-176]</sup>.

Οι κοινοτικοί και κρατικοί ή άλλοι εθνικοί οργανισμοί, είτε ως «μέρος της ομάδας» ή απλώς ως εξωτερικοί ρυθμιστικοί φορείς, ενδέχεται να παρέμβουν και να επηρεάσουν σημαντικά τη διαχείριση κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Τα προγράμματα πρόληψης και θα μπορούσαν να βασίζονται και στον χώρο εργασίας, καθώς έχει αποδειχθεί ότι ο προληπτικός έλεγχος και δράσεις στον χώρο εργασίας μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης ΑΥ και να προωθήσει έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής<sup>[177]</sup>. Επίσης ενδιαφέρον είναι πως έχει αποδειχθεί ότι η τήρηση ηλεκτρονικών ιατρικών αρχείων και η τακτική ενημέρωση

ή αναφορές απόδοσης ιατρών είναι πολύ αποτελεσματικά στην ευρύτερη εφαρμογή κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών και κατά συνέπεια ευεργετικά στη μείωση του συνολικού κινδύνου και επιβάρυνσης από καρδιαγγειακά νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα, η ατομική τακτική ενημέρωση γιατρών (π.χ. μέσω ηλεκτρονικής αλληλογραφίας) για τα νεότερα στην αξιολόγηση και διαχείριση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη συνταγογράφηση και τη τιτλοποίηση φαρμάκων για μείωση των λιπιδίων, οδηγώντας μακροπρόθεσμο σε καλύτερο έλεγχο των επιπέδων LDL χοληστερόλης [178-179]. Η προσήλωση των παρόχων υπηρεσιών υγείας στον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου με γνώμονα τις κατευθυντήριες οδηγίες οφείλει να ενθαρρύνεται και από τη διοίκηση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, ιδανικά κάθε άτομο πέραν της ηλικίας των 40 ετών θα πρέπει να αξιολογείται διεξοδικά και εάν διατρέχει υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο να ορίζεται ένα εξατομικευμένο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, που να βασίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες. Ο εξατομικευμένος σχεδιασμός υγείας (Personalized Health Plan - PHP), ξεκινά με τον εντοπισμό συμπεριφορών που οφείλουν και μπορούν να τροποποιηθούν, με βάση καρδιαγγειακούς παράγοντες, τις επιθυμίες και τα ενδιαφέροντα του ατόμου. Η εφαρμογή του σχεδίου καθοδηγείται από τους παρόχους υγείας, εστιάζοντας στην ενημέρωση, την παρακίνηση και την παρακολούθηση κάθε ατόμου. Έτσι ένα πολυδιάστατο εξατομικευμένο σχέδιο διαχείρισης παραγόντων κινδύνου μπορεί να μειώσει τον εξατομικευμένο κίνδυνο και μακροπρόθεσμα το συνολικό φορτίο καρδιαγγειακής νόσου [12, 180].

Σύνοψη βιβλιογραφίας [Πίνακας 4]

# Κεφάλαιο 4

## Συζήτηση & Επίλογος

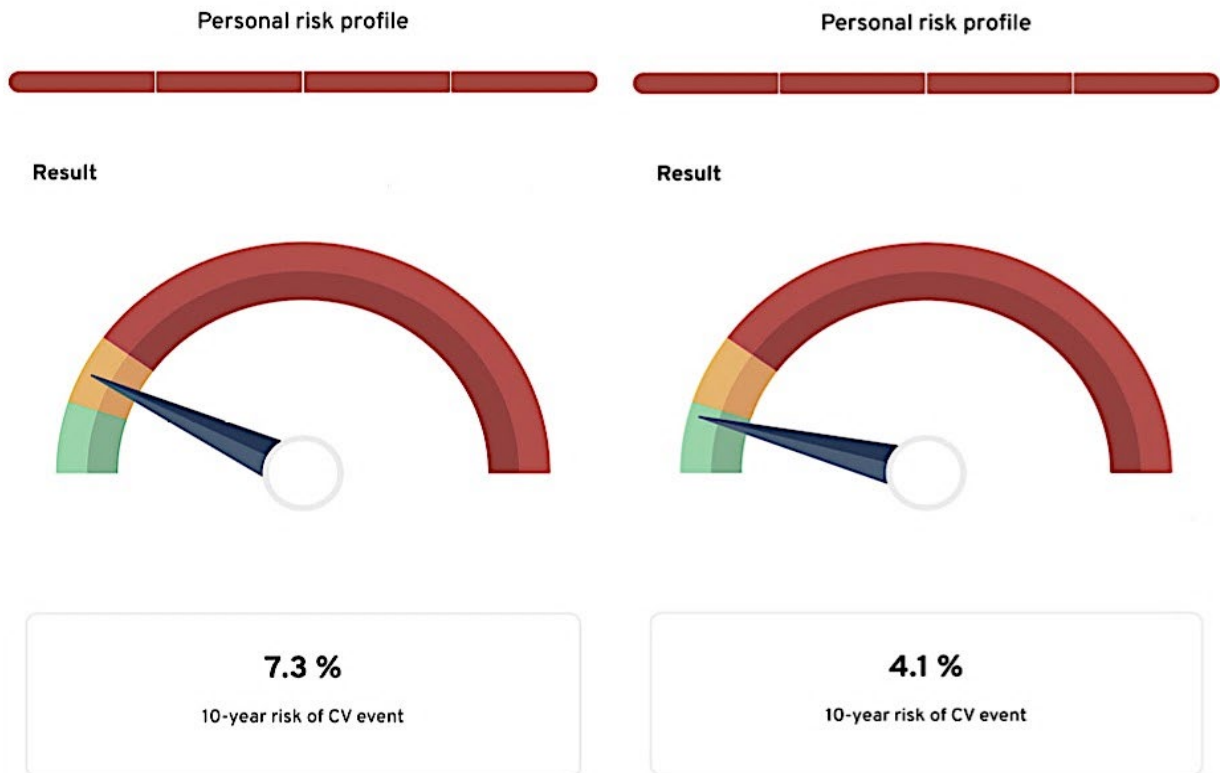
Οι καρδιαγγειακές παθήσεις έχουν αναδειχθεί ως η πρώτη αιτία θνησιμότητας στον κόσμο και στην Κύπρο. Η πρόληψη είναι ζωτικής σημασίας για την οικονομική διαχείριση και τον περιορισμό του φορτίου της νόσου και των συνεπειών της και απαιτεί, σε κάθε επίπεδό της, δράση από όλα τα εμπλεκόμενα μέρη: πολίτες, κοινωνία και επαγγελματίες υγείας στα διάφορα επίπεδα περίθαλψης. Στη προσπάθεια δευτερογενούς πρόληψης, όπως εξ'ορισμού αναζητούνται οι ασυμπτωματικοί φορείς υποκλινικής νόσου, έτσι ταυτοποιούνται και τα άτομα σε υψηλό κίνδυνο ώστε να τυγχάνουν της ανάλογης διαχείρισης. Αυτή η μελέτη είναι μια προσπάθεια να ξεχωρίσουν και να παρουσιαστούν συνοπτικά όλες οι δράσεις που κρίνονται ως αποτελεσματικές στη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης, σκιαγραφώντας τον εξέχοντα ρόλο τους στη μείωση του φορτίου της καρδιαγγειακής νόσου για το άτομο και αλλά και το σύνολο.

### 4.1. Σύνοψη αποτελεσμάτων

Η αναγνώριση και η ακριβής εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου με τα κατάλληλα εργαλεία είναι ουσιώδης. Οι βαθμολογίες κινδύνου SCORE2 και SCORE2-OP από την ESC είναι τα πιο πρακτικά εργαλεία αξιολόγησης κινδύνου για φαινομενικά υγιή άτομα, ώστε να καθοδηγούνται περαιτέρω ενέργειες διαχείρισης προς ελαχιστοποίηση κινδύνου. Οι μέθοδοι διαχείρισης παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις ξεκινούν με την ενημέρωση, τις αλλαγές στον τρόπο ζωής και ολοκληρώνονται με χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και τροποποίηση καθημερινών πρακτικών ή περαιτέρω διερεύνησης.

Αρχικά, η ενημέρωση των ατόμων με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο για βασικά της καρδιαγγειακής παθοφυσιολογίας μέσω γενικευμένων συζητήσεων σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης, μέσω δομημένων εκπαιδευτικών προγραμμάτων ή ακόμα και μέσω συμπεριφορικής θεραπείας, αποδεικνύεται ότι επικοινωνεί αποτελεσματικά τον κίνδυνο και τα πιθανά μακροπρόθεσμα οφέλη από την ορθή διαχείρισή του. Έτσι αυξάνεται η συμμόρφωση και τελικά μειώνονται τα καρδιαγγειακά συμβάματα με ελάχιστο κόστος. Η ορθή και συνεχής ενημέρωση ατόμων υψηλού κινδύνου αφορά σε σύνολο ενεργειών και απαιτεί διεπιστημονική συμμετοχή, στρατολογώντας ιδιαίτερα εξοικειωμένους με το αντικείμενο νοσηλευτές και φαρμακοποιούς. Η χρήση όλων των διαθέσιμων εργαλείων για καλύτερη επανεκτίμηση και παρακολούθηση των ατόμων αυτών κρίνεται επίσης σημαντική στην πλέον αποτελεσματική μείωση του κινδύνου, καθιστώντας την αξιολόγηση ασθενών εξ' αποστάσεως (τηλευγεία) μια επιπλέον μέθοδο παρακολούθησης ασθενών στα πλαίσια πρωτοβάθμιας φροντίδας. Όχι μόνο τα υπό παρακολούθηση άτομα αλλά και οι παρόχοι υπηρεσιών υγείας θα πρέπει να ενημερώνονται συνεχώς, όπως προτίνεται με εξατομικευμένα email για νεότερες πληροφορίες και πρακτικές συμβουλές, αλλά και να παροτρύνονται να είναι ενδεδειγμένοι, γεγονός που διευκολύνεται από την τήρηση ηλεκτρονικών αρχείων. Η ενημέρωση και παρακολούθηση είναι πιο αποτελεσματική μέθοδος για την επίτευξη του στόχου της διακοπής του καπνίσματος και του ελέγχου των επιπέδων λιπιδίων.

Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής είναι συχνά το άμεσο αποτέλεσμα της ενδεδειγμένης ενημέρωσης. Η επαγγελματική συμβουλευτική και η υποστήριξη από το άμεσο περιβάλλον είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την επιτυχή διακοπή καπνίσματος, με τα συμπληρώματα νικοτίνης να μειώνουν προσωρινά την επιβάρυνση από τα προϊόντα καπνού για άτομα υψηλού κινδύνου. Η διακοπή του καπνίσματος είναι ο πλέον επιτευξιμότερος στόχος και αναδεικνύεται ως ο παράγοντας κινδύνου με την μεγαλύτερη ισχύ στη μείωση του συνολικού κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα.



**Σχήμα 12 - Παράδειγμα δεκαετούς καρδιαγγειακού κινδύνου:** Κύπριος (European moderate risk region) άνδρας, σε ηλικία πενήντα (50) ετών με μέση τιμή συστολικής ΑΠ 130mmHg, ολική χοληστερόλη περί τα 200mg/dl, HDL χοληστερόλη περί τα 40mg/dl και ενεργός καπνιστής φέρει 7,3% πιθανότητα για MACE εντός των επόμενων 10 ετών (μέτριος καρδιαγγειακός κίνδυνος). Ο ίδιος άνδρας, ως μη καπνιστής έχει μόνο 4,1% αντίστοιχο καρδιαγγειακό κίνδυνο. [SCORE2 calculator available in [https://www.heartscore.org/en\\_GB](https://www.heartscore.org/en_GB)]

Η σωματική δραστηριότητα είναι επίσης σημαντική για τη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων μέσω της διαχείρισης παραγόντων κινδύνου. Παρόλο που η άσκηση μυϊκής ανδυνάμωσης δείχνει οφέλος, ως μειωμένα επίπεδα LDL χοληστερόλης για παχύσαρκους ασθενείς, η αερόβια άσκηση μέτριας έντασης (ασκήσεις αντοχής) είναι η πλέον ενδεικνυόμενη άσκηση, με στατιστικά σημαντική ισχύ στον έλεγχο επιπέδων γλυκόζης για ασθενείς με ΣΔ, αύξηση HDL χοληστερόλης και σταθεροποίηση σωματικού βάρους για παχύσαρκους, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή γυναίκες με PCOS και μείωση των επιπέδων ΑΠ. Η υψηλής έντασης διαλειμματική αερόβια άσκηση δείχνει επίσης σημαντικό όφελος στον έλεγχο της ΑΠ. Ο τύπος σωματικής δραστηριότητας ορίζεται βέλτιστα για το άτομο όταν αποφασίζεται με βάση το ατομικό ιατρικό ιστορικό του, ενώ η άσκηση σε ομάδες και αλληλοϋποστήριξη ατόμων σε υψηλό κίνδυνο, αυξάνουν τη συμμετοχή και τη μακροχρόνια συμμόρφωση, μεγιστοποιώντας τα οφέλη. Τέλος σημαντικός στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι και ο ποιοτικός ύπνος βάσει φύλου και ηλικίας.

Η υιοθέτηση και η διατήρηση υγιεινών διατροφικών συνθηκών είναι ένας άλλος σημαντικός στόχος της

πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Δίαιτα στα μεσογειακά πρότυπα προτείνεται για όλα τα άτομα, καθώς αποδεδειγμένα αυξάνει τα επίπεδα HDL χοληστερόλης, και σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση ΣΔ. Άλλες δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα LDL χοληστερόλης, σταθεροποίηση σωματικού βάρους και χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ για παχύσαρκους και υπέρτασικούς ή προυπερτασικούς ασθενείς αντίστοιχα. Σημαντική βελτίωση λιπιδαιμικού προφίλ και επιπέδων ΑΠ επιτυγχάνεται εάν τα SFAs αντικατασταθούν με MUFA ή ακόμα και PUFA, αλλαγή που σχετίζεται και με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης για ασθενείς με ΣΔ. Τα δημητριακά ολικής αλέσεως έχουν δείξει οφέλος στη μείωση της LDL χοληστερόλης, τα φλαβονοειδή στον περιορισμό της ανίστασης στη ινσουλίνη, τα λαχανικά στον έλεγχο των επιπέδων της ΑΠ. Βέβαια με μείωση των επιπέδων ΑΠ επιτυγχάνεται και με μείωση της πρόσληψης άλατος για ασθενείς με ΑΥ. Όλες οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες διατηρούνται και επιφέρουν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα όταν υποστηρίζονται στα πλαίσια οργανωμένων προγραμμάτων ή από το άμεσο περιβάλλον του ατόμου.

Η φαρμακευτική αγωγή, όταν ενδείκνυται, είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στον βέλτιστο έλεγχο όλων των παραγόντων κινδύνου. Τα αντιϋπερτασικά, όπως οι ACEis και ARBs έχουν μεγάλη ισχύ μείωσης των επιπέδων ΑΠ, γεγονός που μειώνει το στρες και κατά συνέπεια την ίνωση του μυοκαρδίου ενώ καθυστερεί την αθηρογένεση, μειώνοντας συνολικά τα MACE. Τα CCB ελέγχουν αποτελεσματικά την ΑΠ ειδικά σε διαβητικούς υπέρτασικούς ασθενείς και έχουν δείξει σημαντικά λιγότερα MACE σε ασθενείς με ΧΝΝ (όπου πιο συχνά ACEis και ARBs ανενδείκνυται). Τα MRAs αν και ασθενέστερης ισχύος μείωσης της ΑΠ, φαίνεται να βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία σε ΑΥ ή ΧΝΝ. Διουρητικά όπως οι θειαζίδες ή τα καλιοσυντηρητικά μειώνουν αποτελεσματικά την ΑΠ στη ΧΝΝ και ελέγχουν ΑΠ και επίπεδα γλυκόζης σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η ινσουλίνη είναι η μόνη ευρέως διαθέσιμη θεραπεία για ΣΔ τύπου I, αλλά υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που είναι διαθέσιμοι και αποτελεσματικοί στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στον ΣΔ τύπου II. Από αυτά, τα GLP1as μειώνουν σημαντικά το σωματικό λίπος, τα SGLT-2 μειώνουν και τα επίπεδα ΑΠ και έχουν συσχετιστεί με καρδιοπροστατευτική δράση, ανεξάρτητα από τη δράση τους στα επίπεδα γλυκόζης. Τα SGLT-2is και η ακαρβόζη έχουν επίσης αποδειχθεί ότι μειώνουν το σωματικό βάρος και τη συνολική επίπτωση ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου αντίστοιχα, για άτομα με ανοχή στην ινσουλίνη. Οι DDP-4s έχουν συνδεθεί ειδικά με την καθυστέρηση της εξέλιξης καρωτιδικής νόσου λόγω της βραδύτερης αθηρογένεσης.

Οι στατίνες, η εξετιμίμπη, οι PCSK-9is και οι CEPTIs μειώνουν αποτελεσματικά τα επίπεδα χοληστερόλης.

Η ροσουβαστατίνη και η ατορβαστατίνη έχουν συνδεθεί με μικρότερη επίπτωση MACE σε υπερχοληστερολαιμία λόγω αυξημένων επιπέδων LDL, σε ηλικιωμένους ασθενείς με ενεργό φλεγμονώδη συννοσηρότητα ή ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη σχετίζεται επίσης με λιγότερα AEE σε ασθενής μετρίου κινδύνου, ενώ η ατορβαστατίνη συσχετίστηκε με μικρότερη επίπτωση ΣΝ για υπερτασικά άτομα μέτριου κινδύνου. Η σιμβαστατίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση επιπέδων LDL χοληστερόλης και συνολικά των MACE ειδικά για ασθενείς με ΧΝΝ. Η πραβαστατίνη φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στη μικροκυκλοφορία, ενώ η πιταβαστατίνη σχετίζεται με τη μείωση των MACE ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Η εζετιμίβη, οι PCSK-9is ή οι CEPTis χρησιμοποιούνται συνήθως ως συνδυαστική θεραπεία με στατίνες και είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά στη μείωση επιπέδων LDL χοληστερόλης και κατά συνέπεια των MACE, ενώ οι PCSK-9 έχουν συσχετιστεί με κλινικά σημαντική μείωση του ρυθμού αθηρογένεσης.

Η ασπιρίνη ως κύριος εκπρόσωπος των αντισταθμιστικών, στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης ενδείκνυται μόνο βραχυπρόθεσμα για άτομα υψηλού κινδύνου με ενεργό λοίμωξη ή για ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου για μείωση των MACE ενώ έχουν συσχετιστεί με λιγότερα AEE, αλλά όχι στεφανιαία σύνδρομα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η σιλοσταζόλη συνδέεται με βραδύτερη αθηρογένεση και συνεπώς εξέλιξη της ΠΑΝ ή καρωτιδικής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ υψηλού κινδύνου ή υπερχοληστερολαιμία.

Άλλα σκευάσματα που σχετίζονται με καρδιαγγειακό όφελος σε συγκεκριμένους πληθυσμούς είναι τα συμπληρώματα οιστρογόνων για εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η βιταμίνη D, η ακετυλοσιστεΐνη και η σινακαλοσέτη στη ΧΝΝ.

Συνηθέστερα άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενδείκνυται να λαμβάνουν δύο ή περισσότερα φάρμακα, ως μέσο διαχείρισης παραγόντων κινδύνου. Η μίξη πέραν των δύο (2) δραστικών ουσιών σε ένα μόνο δισκίο (polypill strategy) έχει μελετηθεί ευρέως και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, μειώνει το κόστος και έτσι σχετίζεται με λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Εκτός από την εκπαίδευση, τις αλλαγές στον τρόπο ζωής και τη φαρμακευτική αγωγή, τροποποιήσεις σύνηθων πρακτικών μπορεί να συμβάλουν στον έλεγχο παραγόντων κινδύνου. Σημαντικά είναι ο ακριβής υπολογισμός και τακτική επαναξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με το κατάλληλο εργαλείο για κάθε άτομο, όπως και ο συνυπολογισμός πιθανών τροποποιητών κινδύνου, όπως το BNP, το CAC ή εικόνες από

CCTA, ιδιαίτερα για άτομα υψηλού κινδύνου. Οι στόχοι ρύθμισης των παραγόντων κινδύνου πρέπει να επιδιώκονται αυστηρά και παράλληλα. Η εκτίμηση «time to event» αποτελεί εύκολα κατανοητή μέθοδο επικοινωνίας του κινδύνου και πιθανών προεκτάσεών του, ιδιαίτερα για άτομα που αξιολογούνται για πρώτη φορά. Η μείωση του συνολικού φορτίου καρδιαγγειακής νόσου απαιτεί εξατομικευμένο σχεδιασμό υγείας για κάθε άτομο, από μια διεπιστημονική ομάδα επαγγελματιών υγείας - ιδιαίτερα νοσηλευτών και φαρμακοποιών, με επίκεντρο την πρωτοβάθμια περίθαλψη. Κάθε σύστημα υγείας οφείλει να προνοεί για προσυμπτωματικό έλεγχο (screening), τήρηση ηλεκτρονικών ιατρικών αρχείων και ενθάρρυνση χρήσης επιστημονικών δεδομένων όπως αυτά προτείνονται σε κατευθυντήριες οδηγίες, μέθοδοι που έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών.

Παρόλο που υπάρχουν ευρέως διαθέσιμα στοιχεία για την ευεργετική επίδραση του ελέγχου των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, η ποσοτικοποίηση αυτού του οφέλους αποτελεί πρόκληση. Ο βαθμός και ο χρόνος που επιτυγχάνονται οι στόχοι των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στην πραγματική κλινική πράξη υπολογίζεται αδρά και με μεγάλες αποκλίσεις λόγω μεγάλης διακύμανσης δεδομένων. Απομονώνοντας την επίδραση κάθε ομάδας μεθόδων ελέγχου παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στον εκάστοτε στόχο ανά παράγοντα κινδύνου, προκύπτουν τα εξής:

## Διακοπή καπνίσματος

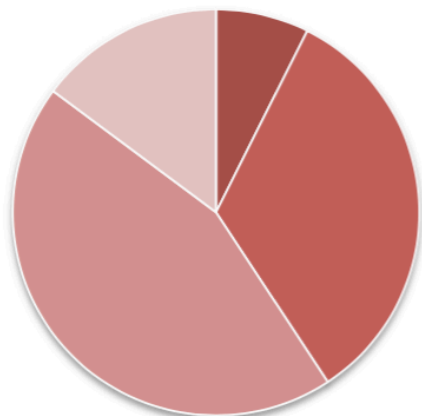


στόχου.

Η διακοπή καπνίσματος επιτυγχάνεται κυρίως μέσω συμβουλευτικής και υποστήριξης στα πλαίσια συνειδητής αλλαγής τρόπου ζωής. Η σχετική ενημέρωση και τακτική παρακολούθηση όπως και κάποια ειδικά δομημένα προγράμματα με τη συμμετοχή διαφορετικών επαγγελματιών υγείας, επίσης συνεισφέρουν στην επίτευξη του

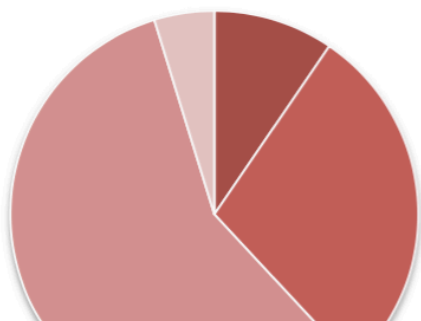
Τα υπογλυκαιμικά και αντιδιαβητικά δισκία έχουν τη μεγαλύτερη ισχύ στον έλεγχο επιπέδων

## Έλεγχος γλυκόζης



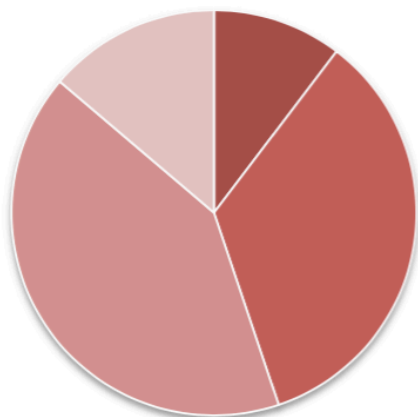
- Ενημέρωση & Παρακολούθηση
- Αλλαγές τρόπου ζωής
- Φαρμακευτική αγωγή
- Πρακτικές

## Έλεγχος ΑΠ



- Ενημέρωση & Παρακολούθηση
- Αλλαγές τρόπου ζωής
- Φαρμακευτική αγωγή

## Έλεγχος λιπιδίων



- Ενημέρωση & Παρακολούθηση
- Αλλαγές τρόπου ζωής
- Φαρμακευτική αγωγή
- Πρακτικές

χοληστερόλης, ωστόσο σημαντική είναι και η συνεισφορά των διαιτολογικών προσαρμογών και της άσκησης. Η ενημέρωση και παρακολούθηση ασθενών συμβάλει στη συμμόρφωση με την αγωγή, ενώ τα προγράμματα ελέγχου από διάφορους επαγγελματίες υγείας έχουν επίσης θέση.

Ο έλεγχος των επιπέδων ΑΠ είναι σαφώς επιτεύξιμος με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή (ACEi/ ARB + CCB + MRA/ Διουρητικό). Η δίαιτα χαμηλή σε αλάτι όπως και η αερόβια άσκηση (HIIT) επίσης συνεισφέρουν σημαντικά. Ρόλο στη μείωση επιπέδων ΑΠ έχουν και η ενημέρωση και τακτική παρακολούθηση όσο και η παρακολούθηση στα πλαίσια οργανωμένων προγραμμάτων από διάφορους επαγγελματίες υγείας.

ές

Για τον έλεγχο λιπιδαιμικού προφίλ οι μέθοδοι ποικίλουν. Φάρμακα, όπως οι ευρέως διαθέσιμες στατίνες, η εζετιμίβη ή ακόμα και οι PCSK-9is είναι τα πλέον αποτελεσματικά στη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Οι προσαρμογές του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης κυρίως της αερόβιας άσκησης και δίαιτα στα μεσογειακά πρότυπα, με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες,

δημητριακά ολικής αλέσεως και χαμηλή πρόσληψη SFAs είναι επίσης εξαιρετικά αποτελεσματική.

Ενημέρωση, συμβουλευτικά προγράμματα και τακτική παρακολούθηση επίσης συνεισφέρουν στην επίτευξη των εκάστοτε στόχων.

Τέλος, θα ήταν παράληψη να μην αναφερθούν δυσχέρειες στη διαδικασία και περιορισμοί της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η σύγχυση και αλληλοεπικάλυψη της έννοιας των όρων της πρωτογενούς, δευτερογενούς και τριτογενούς πρόληψης που επικρατεί στην επιστημονική κοινότητα, περιορίσε σημαντικά τη δυνατότητα απομόνωσης μεθόδων που συνεισφέρουν αποκλειστικά στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σύγχυση επίσης μπορεί εύκολα να δημιουργηθεί και από τη φύση της καρδιαγγειακής παθολογίας, αφού οι έννοιες ασθενής, ασυμπτωματικός φορέας υποκλινικής νόσου και υγιείς ως προς τις καρδιαγγειακές παθήσεις, ανατρέπονται πλήρως όταν το ίδιο άτομο εξετάζεται ως προς πιθανούς παράγοντες κινδύνου. Παραδείγματος χάριν, διαβητικό άτομο χαρακτηρίζεται ως ασθενής όταν εξετάζεται ως προς τον ΣΔ αλλά υγιής και δυναμικά ασυμπτωματικός φορέας όταν εξετάζεται ως προς καρδιαγγειακή νόσο, οπότε ο διαχωρισμός των δύο στη βιβλιογραφία δεν είναι πάντα σαφής. Επίσης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν αντικείμενο μελέτης της σύγχρονης ιατρικής για τουλάχιστον ένα αιώνα• αν και οι εξελίξεις που σημειώνονται είναι ραγδαίες, ορισμένες στοιχειώδεις γνώσεις (όπως τα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος) είναι καθιερωμένες για διάστημα σημαντικά μεγαλύτερο των είκοσι (20) ετών, στα οποία περιορίστηκε αυτή η μελέτη, επομένως πιθανόν να μη συζητούνται αρκετά στην τρέχουσα βιβλιογραφία. Ωστόσο τα δεδομένα που παρουσιάζονται έχουν ευρεία εφαρμογή σε πρακτικό και κλινικό επίπεδο, ενώ φαίνεται να συμφωνούν με παρόμοιες δημοσιεύσεις και με δεδομένα στα οποία βασίστηκαν και οι τελευταίες σχετικές ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, με τη συμφωνία τους επιβεβαιώνουν και επιβεβαιώνονται από τις συστάσεις της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες πρόληψης στην καρδιολογία, ωστόσο ως σημειωθεί ότι η παρούσα μελέτη απομονώνει τις μεθόδους και αποτελέσματα δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

## 4.2. Διαχείριση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στην Κύπρο

Ο κυπριακός πληθυσμός, ακολουθώντας το λοιπό δυτικό πολιτισμό, παρουσιάζει αυξανόμενη τάση παχυσαρκίας, αυξημένα ποσοστά καπνιστών και επίπτωση ΣΔ, οπότε καθόλου έκπληξη δε προκαλεί η επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και το μεγάλο ποσοστό συνολικής θνητότητας για το οποίο ευθύνεται η στεφανιαία νόσος. Παρ'ολ' αυτά δεν υπάρχει εθνικός σχεδιασμός ή στρατηγική όχι μόνο δευτερογενούς, αλλά ούτε πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων και όποιες σχετικές δράσεις λαμβανουν χώρα αποτελούν συνήθως ιδιωτικές πρωτοβουλίες ή μεμονωμένες εκδηλώσεις εμπλεκόμενων οργανισμών. Όλες οι εκφάνσεις δευτερογενούς πρόληψης: οι μέθοδοι ελέγχου καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως αυτές περιγράφονται στη παρούσα μελέτη, η ανίχνευσή τους αλλά και η ανίχνευση των ασυμπτωματικών φορέων υποκλινικής νόσου, απαιτούν ισχυρό σύστημα πρωτοβάθμιας παροχής υπηρεσιών υγείας.

Η φιλοσοφία του νεοσύστατου ΓΕνικό Σχέδιο Υγείας (ΓΕΣΥ) προωθεί και βασίζεται στη σχέση προσωπικού ιατρού (ΠΙ) - πολίτη, στοχεύοντας στην πλέον αποδοτική παροχή υπηρεσιών υγείας σε πρωτοβάθμιο επίπεδο <sup>[181]</sup>. Δεδομένης της ήδη υπάρχουσας ενίσχυσης της πρωτοβάθμιας φροντίδας και του διαθέσιμου ηλεκτρονικού συστήματος καταγραφής ιατρικού ιστορικού, ο ΠΙ με την αρωγή της κυπριακής καρδιολογικής εταιρίας είναι ο πλέον κατάλληλος για να εφαρμόσει πρακτικές δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων, αρχικά υπό την ενθάρρυνση και ύστερα υπό την εποπτεία των διοικούντων του σχεδίου: του Οργανισμού Ασφάλισης Υγείας (ΟΑΥ) και του κρατικού μηχανισμού.

Αρχής γενομένης με τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου για κάθε κλινικά υγιή πολίτη άνω των σαράντα (40) ετών και καταγραφή του στο ηλεκτρονικό σύστημα, μπορούν να δρομολογηθούν περαιτέρω προσυμπτωματικές διαγνωστικές εξετάσεις (screening) ή να προταθούν μέτρα αντιμετώπισης κινδύνου, ιδιαίτερα για όσους ταυτοποιούνται ως πέραν του μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο κίνδυνος οφείλει να επικοινωνείται και να επεξηγείται στον πολίτη από τον ΠΙ και λοιπούς εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας, ενώ κάθε προσπάθεια περιορισμού της επίπτωσης της νόσου συνεχίζει με εξατομικευμένες προτάσεις για αλλαγές στον τρόπο ζωής, με επίκετρο τη διακοπή του καπνίσματος, αύξηση σωματικής δραστηριότητας και διαιτολογικές προσαρμογές. Η συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής είναι ήδη ευρέως διαθέσιμη στα πλαίσια του ΓΕΣΥ.

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει μεθόδους που αποδεδειγμένα στη βιβλιογραφία επιφέρουν αποτελεσματικά μείωση του συνολικού φορτίου καρδιαγγειακής νόσου. Η κατάρτηση εθνικού σχεδιασμού πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων, πέρα από επιστημονικά στοιχεία και προτάσεις, απαιτεί περαιτέρω

στοχευμένη μελέτη των οικονομικών και δημοσιονομικών στοιχείων, ώστε πέρα από την αποτελεσματικότητα να τεκμηριωθεί και η αποδοτικότητα μεθόδων δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων στη χώρα.

# Κεφάλαιο 5

## Παραρτήματα

### 5.1. Συντομογραφίες

(ΑΕΕ)	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
(ΑΠ)	Αρτηριακή Πίεση
(ΑΥ)	Αρτηριακή Υπέρταση
(ΔΜΣ)	Δείκτης Μάζας Σώματος
(ΕΒΦΘ)	Εν τω Βάθει ΦλεβοΘρόμβωση
(ΟΑΥ)	Οργανισμός Ασφάλισης Υγείας
(ΠΑΝ)	Περιφερική Αρτηριακή Νόσος
(ΠΕ)	Πνευμονική Εμβολή
(ΠΙ)	Προσωπικός Ιατρός
(ΣΔ)	Σακχαρώδης Διαβήτης
(ΣΝ)	Στεφανιαία Νόσος
(ΧΑΠ)	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
(ΧΝΝ)	Χρόνια Νεφρική Νόσος
(BNP)	B - Natriuretic Peptide
(CAC)	Coronary Artery Calcium
(CCTA)	Coronary Computed Tomography Angiography
(CRP)	C - Reactive Protein
(ESC)	European Society of Cardiology
(HIV)	Human Immunodeficiency Virus
(HDL)	High Density Lipoprotein
(LDL)	Low Density Lipoprotein

(MACE)	MAJor Cardiovascular Event
(NAFLD)	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
(PCOS)	PolyCystic Ovary Syndrome
(PLT)	Platelets
(TGL)	Triglycerides

## 5.2. Πίνακες σύνοψης βιβλιογραφίας

## 5.2.1. Πίνακας 1

CHIP Germany is a 40-hour coaching lifestyle intervention program for the primary and secondary prevention of type2 diabetes and cardiovascular diseases. The intervention included a comprehensive nutrition and health educational program based on the American CHIP approach. Although failing to reach statistical significance at the final assessment, this comprehensive lifestyle intervention showed a noticeable reduction in several cardiometabolic risk factors which may facilitate the prevention of diabetes.	[16]
Simplified Cardiovascular Management Study [SimCard], an Android-powered app on a monthly basis focusing on 2 medication use and 2 lifestyle modifications for individuals with high cardiovascular risk: The results indicate that the simplified cardiovascular management program improved quality of primary care and clinical outcomes in resource-poor settings	[17]
Causal information can enhance the depth of patients' understanding of cardiovascular disease management and perceived treatment credibility of the CRSP program.	[18]
Non-compliant patients should be carefully educated about the mechanism of action of this drug to understand the necessity and long-term benefits of treatment with ASA.	[19]
Cognitive behavioural therapy may improve self-management and thus strengthen managed diabetes care. This should result in changes in lifestyle and cardiovascular risk profile. In addition, we also expect an improvement of quality of life and patient satisfaction.	[20]
Encouraging Self-Management in Cardiovascular Disease Prevention: The improved patient activation was associated with an overall reduction of risk factors. This pilot study shows that DECADE can support patient activation.	[21]
Randomised evaluation of a specific training of general practitioners in cardiovascular prevention: The global CV risk approach in the general practice was favourably influenced by this training provided during a continual medical education (CME) meeting	[22]
The lifestyle advice intervention was potentially effective in changing cardiovascular risk behaviours, but should be further improved to be effective in secondary cardiovascular prevention	[23]
Healthy heart: Results of a community education program on cardiovascular health: Cardiovascular Health Training Classroom (CHTC), this experience is effective in improving cardiovascular health knowledge and promoting some healthy habits.	[24]
A novel approach to cardiovascular health by optimizing risk management (ANCHOR)- behavioural modification in primary care effectively reduces global risk: Global cardiovascular risk can be effectively decreased via lifestyle changes informed by readiness to change assessment and individualized counselling targeting specific behaviours.	[25]
Intervention to improve adherence to lipid-lowering medication and lipid-levels in patients with an increased cardiovascular risk. Intima-media thickness improved significantly from baseline ( $p < 0.01$ ) in all patients, irrespective of group assignment. In conclusion, cardiovascular risk-factor counseling resulted in improved lipid profiles in primary prevention patients and higher levels of adherence to statins and lower levels of anxiety in all patients.	[26]
The EUROACTION nurse-led model of CVPR programme has shown that therapeutic goals in cardiovascular disease prevention are affordable and sustainable in everyday clinical practice. EUROACTION model adapted in Spain has produced a healthier lifestyle.	[27]
Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial: The EUROACTION preventive cardiology programme in high CVD risk smokers using optional varenicline substantially increased smoking abstinence over 16 weeks and also reduced overall cardiovascular risk compared with UC	[28]
One year after a change in the cardiovascular secondary preventive guideline, nurse-based telephone follow-up performed better than usual care to implement the new recommendation (new LDL targets).	[29]

A computerised phone-based lifestyle coaching system, such as CAPSYS, can support the usual treatment in reducing cerebro-cardiovascular risk factors and that such an approach is well applicable in practice.	[30]
Nurse led intervention was effective in risk modification and improving medication adherence among subjects for primary and secondary prevention of CVDs respectively.	[31]
Cardiovascular secondary prevention with nurse-based telephone follow-up was more effective than usual care in improving LDL-C levels 12 months after discharge for patients with DM or CKD.	[32]
Patient perceptions of nurse-delivered cardiovascular prevention: cross-sectional survey within a randomised trial: The majority of patients responded positively to nurse-delivered cardiovascular prevention. Further improvement could be gained by paying more attention to motivational interviewing. Nurses should approach high risk patients more specifically according to the type of risk factor to be treated.	[33]
Improving lifestyle and risk perception through patient involvement in nurse-led cardiovascular risk management- a cluster-randomized controlled trial in primary care: The intervention seems to have improved the patients' risk perception, anxiety and satisfaction with the communication, which are important conditions for shared decision making. However, we found no additional effect of the intervention on lifestyle.	[34]
Effects of a Nurse-Led Phone Follow-up Education Program Based on the Self-efficacy Among Patients With Cardiovascular Disease: The NP-FEP improved SE and facilitated achievement of goals related to risk factors in patients with cardiovascular disease for at least 1 year.	[35]
Knowledge about the moderators that influenced intervention outcomes can assist public health nurses in tailoring health promotion programs for underserved populations that can be implemented in community settings.	[36]
A Coaching by Telephone Intervention on Engaging Patients to Address Modifiable Cardiovascular Risk Factors: a Randomized Controlled Trial: Brief telephone health coaching after completing an online HRA increased patient activation and increased enrollment in structured prevention programs to improve health behaviors.	[37]
532. In conclusion, telehealth counseling augments therapeutic lifestyle change in subjects at high risk for cardiovascular events compared to a recommended guideline for brief preventive counseling.	[38]
Efficacy of an intervention addressing multiple risk factors for primary prevention at 1 year using Framingham risk score report cards and telephone counselling.	[39]
Automated telephone care management plus home BP monitors can improve outcomes for hypertensive patients in LMICs. A cloud computing model within regional telecommunication centers could make these services available in areas with limited infrastructure for patient-focused informatics support.	[40]
Lifestyle intervention using mobile technology and smart devices in patients with high cardiovascular risk: The lifestyle intervention using smart phone technology compared to usual care alone in patients with high cardiovascular risk reduced the ASCVD score at 1-year follow-up.	[41]
Personalized eHealth Program for Life-style Change: Results From the "Do Cardiac Health Advanced New Generated Ecosystem (Do CHANGE 2)" Randomized Controlled Trial: The personalized eHealth intervention resulted in significant improvements in life-style. Cardiac patients and health care providers were also willing to engage in this personalized digital behavioral intervention program. Incorporating eHealth life-style programs as part of secondary prevention would be particularly useful when taking into account which patients are most likely to benefit.	[42]
Participatory design and a sociotechnical conceptual framework enabled the development of a rural-specific, team-based model of care intervention assisted by CDS technology for the transformation of preventive health care delivery for ASCVDs.	[43]

In subjects with elevated cardiovascular risk, a newly developed prevention programme, combining a hospital-based lifestyle course and primary care follow-up, significantly reduced cardiovascular risk scores after 36 months. This benefit appeared achievable primarily through improvements in metabolic syndrome characteristics and smoking habits. [44]

An absolute cardiovascular risk-guided, pro-active risk factor management strategy employed opportunistically in a chest pain clinic significantly improved 5-year absolute cardiovascular risk scores. [45]

## 5.2.2. Πίνακας 2

Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: International Insights From the TECOS Trial (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin): blood pressure control (57.9%) had the lowest overall attainment, whereas nonsmoking status had the highest (89%). Over a median 3.0 years of follow-up, a higher baseline secondary prevention score was associated with improved outcomes in a step-wise graded relationship (adjusted hazard ratio, 0.60; 95% confidence interval, 0.47-0.77 for those patients achieving all 5 measures versus those achieving $\leq 2$ ).	[46]
Effects of a lifestyle intervention on cardiovascular risk among high-risk individuals for diabetes in a low- and middle-income setting: Secondary analysis of the Kerala Diabetes Prevention Program: The favorable change in CVD risk with the intervention condition was mainly due to the reduction in tobacco use (change index: -0.25, 95% CI: -0.42 to -0.09). Our findings suggest that a community-based peer-support lifestyle intervention could reduce CVD risk in individuals at high-risk of developing diabetes	[47]
Nicotine gum may be an efficacious harm-reduction alternative for smokers who are not ready to quit and may promote smoking cessation, the ultimate goal in the treatment of tobacco dependence.	[48]
Among adults motivated to quit smoking, 12 weeks of open-label treatment with nicotine patch, varenicline, or C-NRT produced no significant differences in biochemically confirmed rates of smoking abstinence at 26 weeks. The results raise questions about the relative effectiveness of intense smoking pharmacotherapies.	[49]
No evidence that the use of smoking cessation pharmacotherapies increased the risk of serious cardiovascular adverse events during or after treatment was observed. The findings of EAGLES and its extension trial provide further evidence that smoking cessation medications do not increase the risk of serious cardiovascular events in the general population of smokers.	[50]
98. Microstructure between patients with hypertension and healthy individuals and the effects of a high-intensity interval training (HIIT) on hypertension-induced microvascular remodeling in patients with hypertension: The intervention effects were independent of age, sex, change in blood pressure and change in cardiorespiratory fitness. HIIT in patients with hypertension improves retinal vessel microvascular remodeling after eight weeks of training. In patients with hypertension, screening retinal vessel microstructure by fundoscopy and monitoring efficacy of short-term exercise treatment are sensitive diagnostic approaches to quantify microvascular health in these patients.	[51]
Cardiorespiratory fitness in aging men and women: the DR's EXTRA study. The number of chronic diseases (0, 1, 2 or $\geq 3$ ) was inversely associated with maximal oxygen consumption $VO_{2max}$ in men ( $P < 0.001$ ) and women ( $P < 0.001$ ). The present study provides clinically useful reference values of cardiorespiratory fitness for primary and secondary prevention purposes in aging people.	[52]
Effects of aquarobic exercise and burdock intake on serum blood lipids and vascular elasticity in Korean elderly women: Our findings indicate that aquarobic exercise and burdock intake improved the serum blood lipid levels and vascular elasticity of Korean elderly women. Additionally, burdock extract intake may be useful in vascular health by playing a secondary role in disease prevention and health promotion.	[53]
A randomized controlled trial of Baduanjin exercise to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with prediabetes: Long-term BDJ training can effectively reduce the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its cardiovascular complications in prediabetic patients. The effect of BDJ is similar to that of moderate-intensity aerobic exercise.	[54]
Long-term exercise adherence after public health training in at-risk adults: In this pragmatic study, long-term exercise adherence was associated with participation in sport activities and self-rated health at baseline.	[55]

Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Cardiac Adipose Tissues - Secondary Analyses From a Randomized Clinical Trial: In individuals with abdominal obesity, both endurance and resistance training reduced epicardial adipose tissue mass, while only resistance training reduced pericardial adipose tissue mass	[56]
An optimized exercise prescription that better reflects patient's diagnosis, comorbidities and medication can have a significant impact on secondary prevention of cardiovascular disease. This trial can provide important evidence about the effectiveness of digital exercise guidance in everyday practice of cardiovascular healthcare.	[57]
Effects of an Exercise Program on Cardiometabolic and Mental Health in Children with Overweight or Obesity- A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial: In this secondary analysis of a randomized clinical trial, an aerobic plus resistance exercise program improved cardiometabolic health in children with overweight or obesity	[58]
Supervised Aerobic Exercise Training and Increased Lifestyle Physical Activity to Reduce Cardiovascular Disease Risk for Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Feasibility Trial. Recruitment rate was 56% Adherence rate was 53% and 100% to the exercise intervention and lifestyle PA intervention, respectively. Secondary outcome data indicate a reduction in oxidized low-density lipoprotein concentrations in the exercise group, and weight loss in both intervention groups.	[59]
Heart-to-Heart: promoting walking in rural women through motivational interviewing and group support: Heart-to-Heart (HTH), a 12-week walking program, a greater improvement in cardiorespiratory fitness ( $P = .057$ ) and in social support ( $P = .004$ ) compared with women in the comparison group. Neither group of women experienced a change in exercise self-efficacy ( $P = .814$ ). HTH was effective in improving cardiorespiratory fitness in a sample of rural women.	[60]
Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients: Systolic ABP was reduced by 12 mmHg ( $p < 0.001$ ) in AIT and 4.5 mmHg ( $p = 0.05$ ) in MIT. Diastolic ABP was reduced by 8 mmHg ( $p < 0.001$ ) in AIT and 3.5 mmHg ( $p = 0.02$ ) in MIT. $VO_{2max}$ improved by 15% ( $p < 0.001$ ) in AIT and 5% ( $p < 0.01$ ) in MIT. Systolic myocardial function improved in both exercise groups, diastolic function in the AIT group only.	[61]
Regular physical activity by means of daily school exercise lessons has a significant positive effect on physical fitness ( $\sigma_{2max}$ ). Furthermore, the number of circulating progenitor cells can be increased, and there is a positive trend in body mass index-standard deviation score reduction and motor ability improvement. Therefore, we conclude that primary prevention by means of increasing physical activity should start in childhood.	[62]
Overall, improvement in sleep quality over time was beneficial to reduce blood pressure and lipid levels. These findings highlight sleep as a potential target to reduce cardio-metabolic risk.	[63]
Mediterranean diet improves endothelial function in patients with diabetes and prediabetes: A report from the CORDIOPREV study. Habitual consumption of a MedDiet rich in extra virgin olive oil improves endothelial function in patients with prediabetes and diabetes. This takes great importance given that diet must be the cornerstone of treatment of patients with diabetes at high cardiovascular risk.	[64]
Cocoa flavanol supplementation preserves early and late radial artery function after transradial catheterization: Peri-interventional cocoa flavanol supplementation prevents long-term intima media thickening and endothelial dysfunction 6 months after TCA opening the perspective for dietary interventions to mitigate endothelial cell damage and intimal hyperplasia after mechanical injury	[65]



The weight maintenance intervention based on different macronutrient intake showed, independently of the advice delivery model, in both sexes that higher protein consumption was more effective for weight stability, showing better results in obese women (low protein: 1.65 kg in males and 0.73 Kg in females vs high protein: 1.45 kg in males and -0.93 Kg in females) . [66]

Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study: Substitution of 9.5-9.6%TE dietary SFAs with either MUFAs or n-6 PUFAs did not significantly affect the percentage of flow-mediated dilatation or other measures of vascular function. However, the beneficial effects on serum lipid biomarkers, blood pressure, and E-selectin offer a potential public health strategy for CVD risk reduction. [67]

Daily ingestion of 56 g of walnuts improves endothelial function in overweight adults with visceral adiposity. The addition of walnuts to the diet does not lead to weight gain. [68]

Cocoa flavanol (CF) intake improves endothelial function and Framingham Risk Score in healthy men and women - a randomised, controlled, double-masked trial: the Flaviola Health Study. By applying the Framingham Risk Score, CF predicted a significant lowering of 10-year risk for CHD, myocardial infarction, CVD, death from CHD and CVD. In healthy individuals, regular CF intake improved accredited cardiovascular surrogates of cardiovascular risk, demonstrating that dietary flavanols have the potential to maintain cardiovascular health even in low-risk subjects [69]

Increasing Nitrate-Rich Vegetable Intake Lowers Ambulatory Blood Pressure in (pre)Hypertensive Middle-Aged and Older Adults- A 12-Wk Randomized Controlled Trial: A prolonged dietary intervention focusing on high-nitrate vegetable intake is an effective strategy to lower SBP in (pre)hypertensive middle-aged and older adults [70]

The incorporation of vegetable juice into the daily diet can be a simple and effective way to increase the number of daily vegetable servings. Data from this study also suggest the potential of using a low sodium vegetable juice in conjunction with a calorie restricted diet to aid in weight loss in overweight individuals with metabolic syndrome. [71]

Pediatric hyperlipidemia: child and adolescent disease understandings and perceptions about dietary adherence: Dietary practices are developed within social interactions. Interventions promoting adherence must consider children within their social contexts. [72]

Effects of changing from a diet with saturated fat to a diet with n-6 polyunsaturated fat on the serum metabolome in relation to cardiovascular disease risk factors: The serum metabolic profiles confirmed the compliance of the participants based on their diet-specific metabolome after replacing SFA with mostly n-6 PUFA. The participants metabolic profiles in response to the change in diet were associated with cardiovascular disease risk markers. [73]

Effects of the pure flavonoids epicatechin and quercetin on vascular function and cardiometabolic health: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial: Epicatechin may in part contribute to the cardioprotective effects of cocoa and tea by improving insulin resistance. It is unlikely that quercetin plays an important role in the cardioprotective effects [74]

Olive pomace oil can improve blood lipid profile: a randomized, blind, crossover, controlled clinical trial in healthy and at-risk volunteers: Regular consumption of OPO in the diet could have hypolipidemic actions in subjects at cardiovascular risk as well as in healthy consumers, contributing to CVD prevention. [75]

1064. A Mediterranean diet enriched with EVOO but without energy restrictions reduced diabetes risk among persons with high cardiovascular risk. [76]

Impact of an Innovative Equipment to Monitor and Control Salt Usage during Cooking at Home on Salt Intake and Blood Pressure-Randomized Controlled Trial iMC SALT: Results by sex and hypertension status show a reduction in sodium (-1009 (-1876 to -142), p = 0.025) and in Na:K ratio (-0.9 (-1.5 to - [77]

Two daily fruit and nut bars, totalling 1421.9 kJ (340 kcal), did not cause weight gain. The role of habitual snacking on nutrient dense and satiating foods on both weight over time, and diet quality, warrants further study. Satiating snacks rich in fibre may provide a means to weight stabilisation.	[78]
Effect of pecan nuts and extra-virgin olive oil on glycemic profile and nontraditional anthropometric indexes in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial: PecanNutGroup improved the quality of the diet in comparison to other groups	[79]
In this Mediterranean nutrition intervention of multicomponent behavioral/ environmental changes, career firefighters had increased adherence to a Mediterranean diet.	[80]
ESSENS dyslipidemia: A placebo-controlled, randomized study of a nutritional supplement containing red yeast rice in subjects with newly diagnosed dyslipidemia: This study demonstrates the efficacy and safety of RYR-NS in lowering LDL-C and non-HDL-C after 12 wk, with magnitude of LDL-C reduction being comparable to that seen with moderate-intensity statin therapy.	[81]
Blood lipid profile improved indicating cardioprotective effects from an anti-inflammatory dietary intervention in patients with RA. (a diet rich in whole grain, fatty fish, nuts, vegetables and fruit and supplemented with probiotics, or a control diet resembling average nutritional intake in Sweden, for ten weeks)	[82]
REplacement of SaturatEd fat in dairy on Total cholesterol (RESET) study: In adults at moderate CVD risk, consumption of a high-fat diet containing SFA-reduced, MUFA-enriched dairy products for 12 wk showed beneficial effects on fasting LDL cholesterol and endothelial function compared with conventional dairy products. Our findings indicate that fatty acid modification of dairy products may have potential as a public health strategy aimed at CVD risk reduction	[83]
Including 1-2 cups of vegetable juice daily was an effective and acceptable way for healthy adults to close the dietary vegetable gap. Increase in daily vegetable intake was associated with a reduction in blood pressure in subjects who were pre-hypertensive at the start of the trial	[84]
Fish oil dose-dependently regulated serum PUFA and cardio-metabolic biomarkers including adiponectin, CRP, lipid profiles and fasting glucose in healthy middle-aged and elderly Chinese people who consumed insufficient dietary n-3PUFA, and the most desirable changes were observed for 1.24 g d <sup>-1</sup>	[85]
Among persons at high cardiovascular risk, a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts reduced the incidence of major cardiovascular events.	[86]
A Mediterranean diet supplemented with either extra virgin olive oil or nuts is not associated with the onset of metabolic syndrome, but such diets are more likely to cause reversion of the condition. An energy-unrestricted Mediterranean diet may be useful in reducing the risks of central obesity and hyperglycemia in people at high risk of cardiovascular disease.(PREDIMED)	[87]
Cocoa extract supplementation did not significantly reduce total cardiovascular events among older adults but reduced CVD death by 27%	[88]
The Nordic Diet contained 27% 52% 19%and 2%of energy from fat, carbohydrate, protein and alcohol, respectively. a healthy ND improves blood lipid profile and insulin sensitivity and lowers blood pressure at clinically relevant levels in hypercholesterolaemic subjects.	[89]
417. Balance@Work project: Improving workers' daily physical activity and dietary behavior may prevent weight gain and subsequently improve workers' health, increase productivity, and reduce absenteeism.	[90]
N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: N-3 PUFA significantly reduced the number of myocardial infarctions as a secondary outcome, a finding that might be of clinical interest.	[91]
A low-cost community-based peer-support lifestyle intervention resulted in a non-significant reduction	[92]

<p>Feasibility of attracting employees with pre-DM/DM at high CVD mortality risk to participate in a multimodal lifestyle program following a free CVD mortality risk screening at their workplace. The lifestyle intervention used in the PreFord study shows high potential for improving health of company employees with pre-DM/DM in the long term.</p>	[93]
<p>24 weeks of twice-weekly classes with strength training, aerobic exercise, and skill-based nutrition education (individual and social levels), and civic engagement components related to healthy food and physical activity environments (community, environment, and policy levels): This cardiovascular disease prevention intervention demonstrated significant, clinically meaningful improvements and maintenance among rural, at-risk older women.</p>	[94]
<p>Lifestyle change interventions -6-month lifestyle change intervention on cardiovascular risk factors in obese, sedentary, postmenopausal women - may be an effective means for reducing cardiovascular risk in obese, sedentary, postmenopausal women: The women significantly increased their physical activity (+39.6%) and cardiorespiratory fitness (+13.5%) and reduced their body weight (-6.5%), fat mass (-7.4%), body fat (-2.4%), BP (SBP -6.2% DBP -9.2%), total cholesterol (-7.4%), triglycerides (-16.5%), and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (9.1%) and improved their diet (p &lt; 0.05).</p>	[95]
<p>Action Schools! BC was an effective school-based physical activity model for improving the CVD risk profile of elementary-school children: INT children had a 20% greater increase in fitness and a 5.7% smaller increase in BP compared with children attending UP schools (P&lt;0.05).</p>	[96]
<p>The 9-month intervention consisted of school promotion for diet, exercise, and self-monitor of obesity-related behaviours and the control group was no promotion. This school-based intervention, focused on diet and exercise, was effective in improving ideal cardiovascular health behaviours in Chinese children and adolescents. Early intervention might benefit cardiovascular health over the life course.</p>	[97]

### 5.2.3 Πίνακας 3

191. Impact of telmisartan on cardiovascular outcome in hypertensive patients at high risk: a Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease subanalysis: There was no evidence for a significantly differential treatment effect of telmisartan in hypertensive and nonhypertensive patients for any endpoints, although the occurrence of the secondary three-fold endpoint was significantly lower in the telmisartan group (13.0%) compared with placebo (15.0%, $P < 0.05$ ) only in hypertensive patients.	[98]
There is now good clinical evidence that patients with high-normal blood pressure (prehypertension) are more likely to progress to manifest hypertension than patients with optimal or normal blood pressure. Additional ambulatory blood pressure monitoring seems to be essential to achieve correct diagnosis. Treatment of patients with high-normal office blood pressure with the angiotensin-converting enzyme inhibitor was well tolerated, and significantly reduced the risk of progression to manifest hypertension.	[99]
Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study, ramipril was shown to reduce the risk for MI and other cardiovascular events in patient at high risk for pathological cardiac events, but without heart failure or a low ejection fraction	[100]
Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis. Regression Evaluation (MORE) study: Carotid IMT and BP decreased similarly with olmesartan and atenolol, but only olmesartan reduced the volume of larger atherosclerotic plaques.	[101]
SPRINT participants with higher baseline predicted CVD risk gained greater absolute benefit from intensive treatment. Patients should be prioritized for intensive SBP treatment on the basis of higher predicted benefit.	[102]
Long-term follow-up of moderately hypercholesterolemic hypertensive patients following randomization to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT): the in-trial result showing a significant treatment by race effect did not remain significant during the entire follow-up ( $P = .08$ ). These findings are consistent with evidence from other large trials that show statins prevent CHD and add evidence that they are effective for CHD prevention in black patients.	[103]
The combination of amiloride with hydrochlorothiazide, at doses equipotent on blood pressure, prevents glucose intolerance and improves control of blood pressure compared with monotherapy with either drug.	[104]
In hypertensive patients with LVH, losartan decreases myocardial collagen content, whereas atenolol does not. The difference between the 2 treatments is statistically significant.	[105]
Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT): confirm the superiority of diuretic-based over alpha-blocker-based antihypertensive treatment for the prevention of CVD	[106]
In hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, both candesartan and enalapril induce a moderate but statistically significant reduction in an echoreflectivity index of myocardial fibrosis.	[107]
Amlodipine safely reduces systolic blood pressure and it may have a beneficial effect on cardiovascular outcomes in hypertensive haemodialysis patients.	[108]
Aldosterone receptor blockade using spironolactone may substantially reduce the risk of both CCV morbidity and death among HD patients;	[109]
Nifedipine GITS once daily is as effective as diuretic therapy in reducing cardiovascular complications in hypertensive diabetics.	[110]



Low-dose spironolactone in non-heart failure dialysis patients can effectively reduce the risks of both CCV morbidity and mortality with few side effects. The beneficial effect was mediated through improving the endothelial function or reducing left ventricular size independent of blood pressure changes, rather than mediation through changes in salt or potassium handling in the kidney.	[111]
Treatment with spironolactone was associated with a reduction in serum biomarkers of collagen synthesis independently of blood pressure in patients with hypertension, suggesting that spironolactone might exert favourable effects on myocardial collagen synthesis and fibrosis.	[112]
Empagliflozin reduced the total burden of cardiovascular complications and all-cause admission to hospital in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease.	[113]
Dapagliflozin treatment significantly reduced LVM in people with T2D and LVH. This reduction in LVM was accompanied by reductions in systolic BP, body weight, visceral and SCAT, insulin resistance, and hsCRP. The regression of LVM suggests dapagliflozin can initiate reverse remodelling and changes in left ventricular structure that may partly contribute to the cardio-protective effects of dapagliflozin.	[114]
The graded salutary relationship between efglenatide dose and cardiovascular outcomes suggests that titrating efglenatide and potentially other glucagon-like peptide-1 receptor agonists to high doses may maximize their cardiovascular and renal benefits.	[115]
Canagliflozin significantly reduced major cardiovascular events and kidney failure in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease, including in participants who did not have previous cardiovascular disease.	[116]
Sitagliptin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes patients receiving primary or secondary prevention of cardiovascular disease - A subgroup analysis of the PROLOGUE study: there is a favorable effect of DPP-4 inhibitor treatment on carotid atherosclerosis in diabetes patients without previous CV events.	[117]
Dapagliflozin reduced the risk of kidney failure, death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure, and prolonged survival in people with chronic kidney disease, with or without type 2 diabetes, independently of the presence of concomitant cardiovascular disease.	[118]
Acarbose an $\alpha$ -glucosidase inhibitor that lowers postprandial blood glucose, has been shown to reduce T2DM risk by 25% and possibly cardiovascular risk in impaired glucose tolerance subjects without cardiovascular disease. (ACE)	[119]
Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide: Completers on liraglutide 2.4/3.0 mg (n=92) maintained a 2-year weight loss of 7.8 kg from screening. With liraglutide 3.0 mg, 20-week body fat decreased by 15.4% and lean tissue by 2.0% Liraglutide is well tolerated, sustains weight loss over 2 years and improves cardiovascular risk factors.	[120]
Cholesterol-lowering treatment with pravastatin therapy prevents cardiovascular events, including stroke, in patients with diabetes or IFG or established CHD.	[121]
Ezetimibe was consistently a cost-saving strategy compared with evolocumab, in all analyses performed, except for the case where evolocumab price is significantly reduced and the branded ezetimibe is used. In conclusion, treatment with ezetimibe seems to be a major cost-saving strategy for preventing MACE in patients with type 2 DM.	[122]
The 10-year projection showed that pravastatin-treated individuals would live 108.1 fewer days (95% CI=-204.5 to -14.1, p=.03) than those receiving usual care, although treated individuals would gain 77.9 days of CHD-free survival. RMS Trial provides an intuitive and explicit way to express the effect of pravastatin therapy on CHD-free and overall survival in older adults free of cardiovascular disease	[123]



Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection.	[124]
A statin may prevent positive coronary artery remodeling via inhibition of plaque progression in underlying coronary atherosclerotic lesions in patients with coronary artery diseases.	[125]
Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein: Pubertal status and higher hsCRP were linked to lower CIMT progression in atorvastatin-treated subjects, with most consistent decreases in CIMT progression in the combined pubertal and high hsCRP group.	[126]
An aggressive intervention targeting LDL-cholesterol in HIV-infected patients was safe and capable of attaining very stringent target levels in adherent patients. However, the intervention did not influence CIMT progression or inflammatory biomarkers after 1 year of follow-up.	[127]
Pravastatin improves vascular abnormalities in young male patients with diabetes through alterations in microcirculation and conduit vessel function, with secondary myocardial effects. This may be of benefit in preventing end-organ injury.	[128]
Statin therapy was associated with a reduction in MACE and all-cause mortality among participants without clinical CVD but with asymptomatic peripheral arterial disease, regardless of its low CVD risk. The absolute reduction was comparable to that achieved in secondary prevention.	[129]
The addition of the PCSK9 inhibitor evolocumab to statin therapy improved clinical outcomes, with significant reductions in total PEP events, driven by decreases in myocardial infarction, stroke, and coronary revascularization.	[130]
In this subgroup analysis, the reduction in CV events tended to be associated with the CAVI (cardio-ankle vascular index )-lowering effect of pitavastatin, which was independent of the LDL-C-lowering effect.	[131]
The dal-VESSEL trial has established the tolerability and safety of CETP-inhibition with dalcetrapib in patients with or at risk of CHD. Dalcetrapib reduced CETP activity and increased HDL-C levels without affecting NO-dependent endothelial function, blood pressure, or markers of inflammation and oxidative stress.	[132]
Pitavastatin administration reduced CV events more efficaciously than atorvastatin despite similar LDL cholesterol-lowering effect of the two statins. Increased LPL mass during the first year by pitavastatin treatment may be associated with this efficacy.	[133]
In apparently healthy older persons without hyperlipidemia but with elevated high-sensitivity C-reactive protein levels, rosuvastatin reduces the incidence of major cardiovascular events.	[134]
Among people at intermediate cardiovascular risk but without overt cardiovascular disease, rosuvastatin 10 mg daily significantly reduced first stroke. Blood pressure lowering combined with rosuvastatin reduced ischemic stroke by 59% Both therapies are safe and generally well tolerated.	[135]
IMPROVE-IT demonstrated that the benefit of adding ezetimibe to statin is present in both women and men, with a good safety profile supporting the use of intensive, combination, lipid-lowering therapy to optimize cardiovascular outcomes.	[136]
Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): In the inclisiran-only arm, LDL cholesterol was reduced by 47·5%(95%CI 50·7-44·3) at day 210 and sustained over 1440 days. The 4-year averaged mean reduction of LDL-C cholesterol was 44·2%(95%CI: 47·1-41·4), with reductions in PCSK9 ranging from 62·2%to 77·8% Twice-yearly inclisiran provided sustained reductions in LDL cholesterol and PCSK9 concentrations and was well tolerated over 4 years in the extension study	[137]
Treatment with 10 mg atorvastatin daily in hypertensive patients at moderate risk gives a significant risk reduction of coronary heart disease, independent of baseline levels of total cholesterol	[138]

Generalizability of the REDUCE-IT trial and cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridemia among patients potentially eligible for icosapentethyl therapy: An analysis of the REACH registry: In this large international registry of patients with or at high-risk of ASCVD, 11.3% met the REDUCE-IT trial selection criteria. REDUCE-IT eligible patients were found to be at higher risk of cardiac atherothrombotic events, but at lower risk of stroke than trial-ineligible patients with lower TG.	[140]
Addition of omega-3 fatty acid and coenzyme Q10 to statin therapy in patients with combined dyslipidemia: The results of this pilot study suggest the possible beneficial effects of triple combination on the lipid and non-lipid parameters related to atherogenesis and side effects of statin treatment.	[141]
Field, a randomized clinical trial of cardiovascular prevention with fenofibrate in type 2 diabetes: Fenofibrate exerted a favourable effect on microangiopathy complications, with less albuminuria progression and less retinopathy needing laser treatment	[142]
Treatment with bezafibrate was shown to be associated with a significant 17% risk reduction ( $p = 0.03$ ) when study patients were censored from the analysis upon initiation of therapy with nonstudy LLDs. The data demonstrate that bezafibrate therapy in the BIP trial was associated with significant long-term cardiovascular protection that was attenuated by an unbalanced usage of nonstudy LLDs during the course of the trial.	[143]
Aspirin prevents stroke but not MI in women; No statistically significant differences were seen between the aspirin and placebo groups in the primary cardiovascular end point, which was the combined number of nonfatal MIs, nonfatal strokes, and cardiovascular deaths. Analysis of secondary cardiovascular end points revealed that aspirin use was associated with no significant effect on the number of total MIs, fatal MIs, and nonfatal MIs, and a nonsignificant decrease in cardiovascular mortality. However, aspirin users did experience significantly fewer strokes, in particular ischemic strokes.	[144]
Comparative Study of Ex Vivo Antiplatelet Activity of Aspirin and Cilostazol in Patients with Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease: Aspirin showed better antiplatelet effects assessed with VerifyNow and PFA-100 compared with cilostazol. However, there were favorable changes in atherogenic dyslipidemia only in the cilostazol.	[145]
Cilostazol increases circulating EPCs (endothelial progenitor cells) and decreases small-dense LDL in diabetic patients with cerebral ischemia.	[146]
Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis.	[147]
Cost-effectiveness of a fixed dose combination (polypill) in secondary prevention of cardiovascular diseases in India: Within-trial cost-effectiveness analysis of the UMPIRE trial: The polypill strategy was cost-saving compared to usual care among patients with or at high risk of CVD in India.	[148]
This randomized open-label study shows that acetyl salicylic acid is beneficial in the reduction of ACS and cardiovascular mortality among patients with pneumonia.	[149]
Aspirin, clopidogrel and prasugrel monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus - a double-blind randomised controlled trial of the effects on thrombotic markers and microRNA levels: Prasugrel monotherapy in T2DM provided potent platelet inhibition and reduced levels of a number of platelet-associated miRNAs. miR-197 is a potential marker of cardiovascular disease in this population. Clinical outcome studies investigating prasugrel monotherapy are warranted in individuals with T2DM	[150]
Long-term treatment with low-dose aspirin did not reduce the composite primary endpoint; however, there were reductions in secondary endpoints with fewer coronary events and renal outcomes - secondary endpoints were fatal and nonfatal coronary events, renal events (defined as doubling of	[151]

30. Oral estradiol therapy was associated with less progression of subclinical atherosclerosis (measured as CIMT) than was placebo when therapy was initiated within 6 years after menopause but not when it was initiated 10 or more years after menopause.	[152]
A Randomized Trial of Vitamin D Supplementation on Vascular Function in CKD: Cholecalciferol supplementation significantly increased endothelium-dependent brachial artery flow-mediated dilation at 16 weeks, whereas placebo did not (between-group difference in mean change: 5.49% 95% confidence interval, 4.34% to 6.64% P<0.001). Intervention also led to significant favorable changes in pulse wave velocity and circulating IL-6 levels. Thus, in nondiabetic patients with stage 3-4 CKD and vitamin D deficiency, vitamin D supplementation may improve vascular function.	[153]
High-dose B vitamin supplementation significantly reduces progression of early-stage subclinical atherosclerosis (carotid artery intima media thickness) in well-nourished healthy B vitamin "replete" individuals at low risk for cardiovascular disease with a fasting tHcy $\geq$ 9.1 micromol/L	[154]
Study findings suggest that CardiacValveCalcification is a predictor of CoronaryArteryCalcification progression and, potentially, of greater cardiovascular vulnerability. Treatment with cinacalcet combined with low doses of vitamin D slowed the progression of CAC compared to therapy using larger, varying doses of vitamin D.	[155]
In end-stage renal failure, at 20 weeks cinacalcet resulted in a 2.2 mm Hg larger average decrease in systolic blood pressure (P=0.002) and a 1.3 mm Hg larger average decrease in diastolic blood pressure (P=0.002) compared with placebo. In summary, in the EVOLVE trial, the effect of cinacalcet on death and major cardiovascular events was independent of baseline pulse pressure.	[156]
In hemodialysis patients, treatment with acetylcysteine (600 mg BID) reduces composite cardiovascular end points.	[157]
Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes.	[158]
Use of polypill was effective in preventing major cardiovascular events. Medication adherence was high and adverse event numbers were low. The polypill strategy could be considered as an additional effective component in controlling cardiovascular diseases, especially in LMICs.	[159]
Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events (UMPIRE): rationale and design of a randomised controlled trial of a cardiovascular preventive polypill-based strategy in India and Europe: The primary study outcomes were the self-reported use of aspirin, a statin and at least two blood pressure lowering agents; as well as changes in blood pressure and cholesterol. Secondary outcomes included: any cardiovascular events, reasons for stopping medications, serious adverse events and perceived changes in quality of life.	[160]
The polypill strategy was generally acceptable to patients and providers in cardiovascular prevention. Limitations to provider acceptability of this particular polypill were revealed, as was a perception it might be more suitable for high-risk primary prevention patients, though future combinations could facilitate its use in secondary prevention. Participants suggested a polypill-based strategy as particularly appropriate for lowering the high cardiovascular burden in indigenous populations.	[161]

#### 5.2.4. Πίνακας 4

Substantial improvement of primary cardiovascular prevention by a systematic score-based multimodal approach, a randomized trial, the PreFord-Study: Results demonstrate the efficiency of identifying cardiovascular high-risk subjects by the ESC-SCORE in order to enrol them to a risk adjusted primary prevention programme. This strategy resulted in a significant improvement of ESC-SCORE, as well as a reduction in predefined cardiovascular endpoints in the INT within 36 months	[162]
The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe: Stratification of cardiovascular risk by NFS identifies an independent population of patients who are at highest risk of recurrent events, and most likely to benefit from dual lipid-lowering therapy.	[163]
Among patients at risk of heart failure, BNP-based screening and collaborative care reduced the combined rates of LV systolic dysfunction, diastolic dysfunction, and heart failure.	[164]
214. In patients with suspected angina due to coronary heart disease, CCTA leads to more appropriate use of invasive angiography and alterations in preventive therapies that were associated with a halving of fatal and non-fatal myocardial infarction.	[165]
Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial: Among asymptomatic patients with type 1 or type 2 diabetes, use of CCTA to screen for CAD did not reduce the composite rate of all-cause mortality, nonfatal MI, or unstable angina requiring hospitalization at 4 years. These findings do not support CCTA screening in this population.	[166]
91. Impact of an anti-flu vaccination strategy for prevention of cardiovascular diseases. Individualised VAG strategy using a reference nurse increases vaccination uptake and also helps to improve health care aimed at preventing cardiovascular diseases.	[167]
It is likely to be a clinical benefit of giving influenza vaccine, given the clear reduction in pneumonia, a moderate reduction in hospitalisations, and a reduction in cardiovascular events and deaths during periods of peak circulation of influenza.	[168]
1003. The TimeToEvent format seems to be as useful as the well-established emoticons. For certain patient populations, especially younger patients, the TTE may be even superior to demonstrate a cardiovascular risk at early stages. Our results suggest that time-to-event illustrations should be considered for current decision support tools covering cardiovascular prevention.	[169]
BMI is the major factor associated with whether or not physicians provide counseling regarding nutrition and weight loss. Physicians may be missing important opportunities to influence behavior in patients at high risk for CVD by limiting their focus to obese patients.	[170]
An intensified and goal-oriented multipronged approach to the treatment of type 2 diabetes reduces cardiovascular events, as well as nephropathy, retinopathy, and autonomic neuropathy, by about half. The challenge is to ensure that this experience is widely adopted in daily practice.	[171]
Care manager to control cardiovascular risk factors in primary care- the Raffaello cluster randomized trial: Intervention - teamwork including nurses as care managers for the implementation of tailored care plans. The D&CM intervention was effective in controlling cardiovascular risk factors, in particular hypertension and diabetes. Numbers needed to treat were small. Such intervention may deserve further consideration in clinical practice.	[172]
Greater effect of enhanced pharmacist care on cholesterol management in patients with diabetes mellitus: a planned subgroup analysis of the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP): Pharmacist intervention for dyslipidemia appears to have a greater impact in patients with diabetes. Results of this substudy suggest that pharmacists should target this patient group for interventions in cholesterol risk management.	[173]

European hypertension and cardiology societies as well as expert committees on CVD prevention recommend stratifying cardiovascular risk using the SCORE method, the modification of lifestyles to prevent CVD, and achieving good control over risk factors. The EDUCORE (Education and Coronary Risk Evaluation). The EDUCORE method could provide a simple, inexpensive means of improving blood pressure control, and perhaps other health problems, in the primary healthcare setting	[174]
A prevention program in primary healthcare with a focus on physical activity and diet counselling followed by structured follow-up meetings can favourably influence several risk factors for cardiovascular diseases and quality of life in high-risk subjects for at least one year.	[175]
Workplace-based primary prevention intervention reduces incidence of hypertension: a post hoc analysis of cluster randomized controlled study: This post hoc analysis found that workplace-based primary prevention interventions program for cardiovascular disease were effective in promoting healthy lifestyle and reducing the incidence of HTN among employees.	[176]
Primary care practices that use electronic medical records and receive regular performance reports can improve their adherence to clinical practice guidelines for cardiovascular disease and stroke prevention.	[177]
Individualized mailed CVD risk messages increased the frequency of new lipid-lowering drug prescriptions, but we observed no difference in proportions lowering LDL-cholesterol after 9 months. With longer follow-up, the intervention's effect on LDL-cholesterol levels was apparent.	[178]
Personalized health planning (PHP): Following a health risk assessment, a multidimensional intervention based on integrative medicine principles reduced risk of CHD, possibly by increasing exercise and improving weight loss.	[179]

# Βιβλιογραφικές αναφορές

1. World Health Organization WHO, (2021) “*Cardiovascular diseases (CVDs)*”, available at [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. OECD/ European Observatory on Health Systems and Policies (2021), “*Cyprus: Country Health Profile 2021, State of Health in the EU*”, OECD Publishing, Paris/ European Observatory on Health and Policies, Brussels, ISBN 9789264962972
3. Crea F., (2022) “*The Atlas of cardiovascular disease in Europe and a focus on a frailty and cardiovascular risk*”, *European Heart Journal*, 2022, 43, 703-705, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac066>
4. Last J. M., (2001), “*Prevention*”, *A Dictionary of epidemiology*, Fourth Edition, 2001, 192-193
5. Akers L, Tippins J, et al (2023) “*Advancing Primary Prevention in human services: convening findings*” Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services. March 2023.
6. Kisling L., Das J. M., (2023), “*Prevention strategies*”, StatPearls Publishing LLC, available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537222>
7. Piepoli M. F. et al, (2014), “*Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery*”, *European Journal of Preventive Cardiology* 2014, Vol.21(6), 664-681, <https://doi.org/10.1177/2047487312449597>
8. World Health Organization, WHO (2009), “*Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to select major risks*”, ISBN 978 92 4 156387 1
9. Bosco E. et al, (2021), “*Major Adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systemic review*”, *BMC Medical Research Methodology*, 2021, 21:241, <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01440-5>
10. Dovjak M., Kukec A. (2019) “*Identification of Health Risk Factors and Their Parameters*”, in: *Creating Healthy and Sustainable Buildings*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-19412-3\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-19412-3_3)
11. European Patients’ Academy on Therapeutic Innovation (2023), “*Risk factors in health and disease*” available at: <https://toolbox.eupati.eu/resources/risk-factors-in-health-and-disease/>

12. ESC: Visseren Frank L.J., Mach Francois et al, (2021), "2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice", *European Heart Journal* 2021, 42, 3227-3337 doi:10.1093/eurheartj/ehab484
13. Alves-Silva J.M. et al, "The Role of Essential Oils and Their Main Compounds in the Management of Cardiovascular Disease Risk Factors", *Molecules*, 2021, 26, 3506 <https://doi.org/10.3390/molecules26123506>
14. Khambhati J, Allard-Ratick M, Dhindsa D, et al., (2018) "The art of cardiovascular risk assessment" *Clinical Cardiology* 2018, 41:677–684 <https://doi.org/10.1002/clc.22930>
15. Hobbs F.D.R. et al, (2010), "Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe", *Q J Med* 2010, 103:727–739 <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq122>
16. Wennehorst K. et al, (2016) "A Comprehensive Lifestyle Intervention to Prevent Type 2 Diabetes and Cardiovascular Diseases: the German CHIP Trial" *Prev Sci.* 2016 Apr;17(3):386-97, doi: 10.1007/s11121-015-0623-2
17. Tian M., Ajay S. et al, (2015), "A Cluster-Randomized, Controlled Trial of a Simplified Multifaceted Management Program for Individuals at High Cardiovascular Risk (SimCard Trial) in Rural Tibet, China, and Haryana, India." *Circulation* 2015 Sep 1;132(9):815-24, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015373
18. Zhang KM., Prior PL. et al, (2019), "Can causal explanations about endothelial pathophysiology benefit patient education? A cluster randomized controlled trial in cardiac rehabilitation.", *Patient Educ Couns.* 2019 Sep;102(9):1672-1679. doi: 10.1016/j.pec.2019.04.019.
19. Postuła M. et al, (2010) "Factors responsible for "aspirin resistance" - can we identify them?" *Kardiol Pol.* 2010 Apr;68(4):403-11; discussion 412-3.
20. Welschen LM., Van Oppen P et al, (2007), "The effectiveness of adding cognitive behavioral therapy aimed at changing lifestyle to managed diabetes care for patients with type 2 diabetes: design of a randomized controlled trial", *BMC Public Health.* 2007 May 8;7:74. doi: 10.1186/1471-2458-7-74.
21. Tinsel I., Siegel A. et al, (2018), "Encouraging Self-Management in Cardiovascular Disease Prevention" *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Jul 9;115(27-28):469-476. doi:10.3238/arztebl.2018.0469.
22. De Muylder R., Tonglet R. et al, (2005), "Randomized evaluation of a specific training of general practitioners in cardiovascular prevention", *Acta Cardiol.* 2005 Apr;60(2):199-205. doi: 10.2143/AC.60.2.2005032.
23. Harting J., Van Assema P. et al, (2006), "Effects of health counseling on behavioral risk factors in a high-risk cardiology outpatient population: a randomized clinical trial", *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.*

- 2006 Apr;13(2):214-21. doi:10.1097/01.hjr.0000194416.39508.e9.
24. Mora M., Fabres M. et al, (2014), "*Healthy heart: Results of a community education program on cardiovascular health*" *Aten Primaria*, 2014 Nov;46(9):457-63. doi: 10.1016/j.aprim.2013.12.009.
  25. Cox JL et al (2013) "*A novel approach to cardiovascular health by optimizing risk management (ANCHOR): behavioural modification in primary care effectively reduces global risk*", *Can J Cardiol*. 2013 Nov;29(11):1400-7. doi: 10.1016/j.cjca.2013.03.007. Epub 2013 Jun 21
  26. Nieuwkerk PT., Nierman MC. et al, (2012), "*Intervention to improve adherence to lipid-lowering medication and lipid-levels in patients with an increased cardiovascular risk*", *Am J Cardiol*. 2012 Sep 1;110(5):666-72. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.045.
  27. Buiges C., Trapero I. et al, (2022), "*Nurse-led and Interdisciplinary Secondary Cardiovascular Prevention Programmes: Spanish Cohort of the EUROACTION Project*", *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(13):1319-1329. doi:10.2174/1871530322666220331154354
  28. Jennings C., Kotseva K. et al, (2014), "*Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial*", *Eur Heart J*. 2014 Jun 1;35(21):1411-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehu051.
  29. Nihon R., Igakkai Z. (2009), "*Randomized clinical trial involving primary and secondary prevention of cardiovascular events with EPA in hypercholesterolemia*", Jan;46(1):22-5. doi: 10.3143/geriatrics.46.22. [Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)]. [Article in Japanese] Yokoyama M. DOI: 10.3143/geriatrics.46.22 PMID: 19246827
  30. Spassova L, Vittore D, et al, (2016), "*Randomised controlled trial to evaluate the efficacy and usability of a computerised phone-based lifestyle coaching system for primary and secondary prevention of stroke*", *BMC Neurol*. Feb 9;16:22. doi: 10.1186/s12883-016-0540-4.
  31. Kavita, Thakur JS, et al, (2020), "*Task shifting of cardiovascular risk assessment and communication by nurses for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in a tertiary health care setting of Northern India*", *BMC Health Serv Res*. Jan 3;20(1):10. doi: 10.1186/s12913-019-4864-9.
  32. Jakobsson S., Irewall AL., et al (2015), "*Cardiovascular secondary prevention in high-risk patients: a randomized controlled trial sub-study*", *BMC Cardiovasc Disord*. Oct 14;15:125. doi: 10.1186/s12872-015-0115-0..
  33. Voogdt-Pruis HR., Gorgels AP., et al, (2010) "*Patient perceptions of nurse-delivered cardiovascular prevention: cross-sectional survey within a randomised trial*", Oct;47(10):1237-44. doi: .1016/j.ijnurstu.2010.02.013. Epub 2010 Mar 29.
  34. Koelewijn-van Loon MS., van der Weijden T., et al, (2010), "*Improving lifestyle and risk perception*

- through patient involvement in nurse-led cardiovascular risk management: a cluster-randomized controlled trial in primary care*, Med. Jan-Feb;50(1-2):35-44. doi: 10.1016/j.yjmed. 2009.11.007. Epub 2009 Nov 26..
35. Zhou Y., Liao J., et al, (2018), *“Effects of a Nurse-Led Phone Follow-up Education Program Based on the Self-efficacy Among Patients With Cardiovascular Disease”*, Cardiovasc Nurs. Jan/Feb;33(1):E15-E23. doi: 10.1097/JCN.0000000000000414.
  36. Abbott L., Gordon S.G., et al, (2018), *“Exploring the intervention effect moderators of a cardiovascular health promotion study among rural African-Americans”*, Public Health Nurs. Mar;35(2):126-134. doi: 10.1111/phn.12377. Epub 2017 Nov 28.
  37. Oddone EZ., Gierisch JM., et al (2018) *“A Coaching by Telephone Intervention on Engaging Patients to Address Modifiable Cardiovascular Risk Factors: a Randomized Controlled Trial”*, J Gen Intern Med. Sep;33(9):1487-1494. doi: 10.1007/s11606-018-4398-6. Epub 2018 May 7.
  38. Farrant J., Dodd S., et al, (2023), *“Rationale and design of a randomised trial of trientine in patients with hypertrophic cardiomyopathy”*, TEMPEST investigators, Heart. Jul 12;109(15):1175-1182. doi: 10.1136/heartjnl-2022-322271.
  39. Wister A., Loewen N., et al (2007), *“One-year follow-up of a therapeutic lifestyle intervention targeting cardiovascular disease risk”*, CMAJ. Oct 9;177(8):859-65. doi: 10.1503/cmaj.061059.
  40. Piette JD., Datwani H, et al, (2012), *“Hypertension management using mobile technology and home blood pressure monitoring: results of a randomized trial in two low/middle-income countries”*, Health. Oct;18(8):613-20. doi: 10.1089/tmj.2011.0271.
  41. Tekkeşin Aİ., Hayiroğlu Mİ., et al, (2021), *“Lifestyle intervention using mobile technology and smart devices in patients with high cardiovascular risk: A pragmatic randomised clinical trial”*, Atherosclerosis. Feb;319:21-27. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.020. Epub 2021 Jan 6.
  42. Broers ER., Widdershoven J. et al, (2020), *“Personalized eHealth Program for Life-style Change: Results From the “Do Cardiac Health Advanced New Generated Ecosystem (Do CHANGE 2)” Randomized Controlled Trial”*, Psychosom Med. May;82(4):409-419. doi: 10.1097/PSY.0000000000000802..
  43. Partogi M., Gaviria-Valencia S., et al, (2022), *“Sociotechnical Intervention for Improved Delivery of Preventive Cardiovascular Care to Rural Communities: Participatory Design Approach”*, J Med Internet Res. Aug 22;24(8):e27333. doi: 10.2196/27333.
  44. Black JA., Campbell JA., et al, (2021), *“Absolute risk assessment for guiding cardiovascular risk management in a chest pain clinic”*, Med J Aust. Apr;214(6):266-271. doi: 10.5694/mja2.50960. Epub

2021 Feb 23.

45. Bergum H., Sandven I., et al, (2022), "Randomized trial of cardiovascular prevention in Norway combining an in-hospital lifestyle course with primary care follow-up: the Hjerteløftet study", *Eur J Prev Cardiol.* Dec 7;29(17):2252-2263. doi: 10.1093/eurjpc/zwac211..
46. Pagidipati NJ., Navar AM., et al, (2017), "Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: International Insights From the TECOS Trial (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin)", *Circulation.* Sep 26;136(13):1193-1203. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027252. Epub 2017 Jun 16.
47. Lottfaliany M., Sathish T., et al, (2020), "Effects of a lifestyle intervention on cardiovascular risk among high-risk individuals for diabetes in a low- and middle-income setting: Secondary analysis of the Kerala Diabetes Prevention Program", *Prev Med.* Oct;139:106068. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106068. Epub 2020 Mar 16.
48. Batra A., Klingler K., et al, (2005), "Smoking reduction treatment with 4-mg nicotine gum: a double-blind, randomized, placebo-controlled study", *Clin Pharmacol Ther.* Dec;78(6):689-96. doi: 10.1016/j.clpt.2005.08.019.
49. Baker TB., Piper ME., et al, (2016), "Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A Randomized Clinical Trial", *JAMA.* Jan 26;315(4):371-9. doi: 10.1001/jama.2015.19284.
50. Benowitz NL., Pipe A., et al, (2018), "Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial", *JAMA Intern Med.* May 1;178(5):622-631. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0397.
51. Streese L., Pichler FA., (2023), "Microvascular wall-to-lumen ratio in patients with arterial hypertension: A randomized controlled exercise trial" *Microvasc Res.* Jul;148:104526. doi: 10.1016/j.mvr.2023.104526. Epub 2023 Mar 11.
52. Hakola L., Komulainen P., et al, (2011), *Cardiorespiratory fitness in aging men and women: the DR's EXTRA study*, *Scand J Med Sci Sports.* Oct;21(5):679-87. doi: 10.1111/j.1600-0838.2010.01127.x. Epub 2010 Jun 1.
53. Ha MS., Kim JH., et al, (2018), "Effects of aquarobic exercise and burdock intake on serum blood lipids and vascular elasticity in Korean elderly women", *Exp Gerontol.* Jan;101:63-68. doi: 10.1016/j.exger.2017.11.005. Epub 2017 Nov 14.
54. Ma X., Li M., et al, (2022), "A randomized controlled trial of Baduanjin exercise to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with prediabetes", (*Sci Rep.* Nov 11;12(1):19338.

- doi: 10.1038/s41598-022-22896-5.
55. Saida TGRH., Juul Sørensen T., et al, (2017), "Long-term exercise adherence after public health training in at-risk adults", *Ann Phys Rehabil Med.* Jul;60(4):237-243. doi: 10.1016/j.rehab.2017.02.006. Epub 2017 Apr 25.
  56. Christensen RH., Wedell-Neergaard AS., et al, (2019), "Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Cardiac Adipose Tissues: Secondary Analyses From a Randomized Clinical Trial", *JAMA Cardiol.* 2 Aug 1;4(8):778-787. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2074.
  57. Zelko A., Bukova A., et al, (2018), "A randomized controlled trial to evaluate utilization of physical activity recommendations among patients of cardiovascular healthcare centres in Eastern Slovakia: study design and rationale of the AWATAR study", *BMC Public Health.* Apr 4;18(1):454. doi: 10.1186/s12889-018-5349-1.
  58. Migueles JH., Cadenas-Sanchez C., et al, (2023), "Effects of an Exercise Program on Cardiometabolic and Mental Health in Children With Overweight or Obesity: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial", (*JAMA Netw Open.* Jul 3;6(7):e2324839. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24839.
  59. Woodward A., Broom D., et al, (2022), "Supervised Aerobic Exercise Training and Increased Lifestyle Physical Activity to Reduce Cardiovascular Disease Risk for Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Feasibility Trial", *J Phys Act Health.* May 23;19(6):436-445. doi: 10.1123/jpah.2022-0103. Print 2022 Jun 1.
  60. Perry CK., Rosenfeld AG., et al, (2007), "Heart-to-Heart: promoting walking in rural women through motivational interviewing and group support", *J Cardiovasc Nurs.* Jul-Aug;22(4):304-12. doi: 10.1097/01.JCN.0000278953.67630.e3.
  61. Molmen-Hansen HE., Stolen T., et al, (2012), "Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients", *Eur J Prev Cardiol.* Apr;19(2):151-60. doi: 10.1177/1741826711400512. Epub 2011 Mar 4.
  62. Walther C., Gaede L., et al, (2009), "Effect of increased exercise in school children on physical fitness and endothelial progenitor cells: a prospective randomized trial", *Circulation.* Dec 1;120(22):2251-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865808. Epub 2009 Nov 17.
  63. Yiallourou SR., Carrington MJ., (2021), "Improved sleep efficiency is associated with reduced cardio-metabolic risk: Findings from the MODERN trial", (*1)J Sleep Res.* Dec;30(6):e13389. doi: 10.1111/jsr.13389. Epub 2021 Jun 2.
  64. Torres-Peña JD., Garcia-Rios A., et al, (2018), "Mediterranean diet improves endothelial function in

- patients with diabetes and prediabetes: A report from the CORDIOPREV study. Atherosclerosis*, Feb;269:50-56. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.012. Epub 2017 Dec 8.
65. Gröne M., Schillings M., et al., (2023), "Cocoa flavanol supplementation preserves early and late radial artery function after transradial catheterization", *Food Funct.* May 22;14(10):4824-4835. doi: 10.1039/d3fo01116j.
66. Navas-Carretero S., Holst C., et al., (2016), "The Impact of Gender and Protein Intake on the Success of Weight Maintenance and Associated Cardiovascular Risk Benefits, Independent of the Mode of Food Provision: The DiOGenes Randomized Trial", *J Am Coll Nutr.* ;35(1):20-30. doi: 10.1080/07315724.2014.948642. Epub 2015 Mar 31.
67. Vafeiadou K., Weech M., et al., (2015), "Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study", *Am J Clin Nutr.* Jul;102(1):40-8. doi: 10.3945/ajcn.114.097089. Epub 2015 May 27.
68. Katz DL., Davidhi A., et al., (2012), "Effects of walnuts on endothelial function in overweight adults with visceral obesity: a randomized, controlled, crossover trial", *J Am Coll Nutr.* Dec;31(6):415-23. doi: 10.1080/07315724.2012.10720468.
69. Sansone R., Rodriguez-Mateos A., et al., (2015), "Cocoa flavanol intake improves endothelial function and Framingham Risk Score in healthy men and women: a randomised, controlled, double-masked trial: the Flaviola Health Study", *Br J Nutr.* Oct 28;114(8):1246-55. doi: 10.1017/S0007114515002822. Epub 2015 Sep 9.
70. van der Avoort CMT., Ten Haaf DSM., et al., (2021), "Increasing Nitrate-Rich Vegetable Intake Lowers Ambulatory Blood Pressure in (pre)Hypertensive Middle-Aged and Older Adults: A 12-Wk Randomized Controlled Trial", *J Nutr.* Sep 4;151(9):2667-2679. doi: 10.1093/jn/nxab157.
71. Shenoy SF., Poston WS., et al., (2010), "Weight loss in individuals with metabolic syndrome given DASH diet counseling when provided a low sodium vegetable juice: a randomized controlled trial", *Nutr J.* Feb 23;9:8. doi: 10.1186/1475-2891-9-8.
72. Kools S., Kennedy C., et al., (2008), "Pediatric hyperlipidemia: child and adolescent disease understandings and perceptions about dietary adherence", *J Spec Pediatr Nurs.* Jul;13(3):168-79. doi: 10.1111/j.1744-6155.2008.00151.x.
73. Pigsborg K., Gürdeniz G., et al., (2022), "Effects of changing from a diet with saturated fat to a diet with n-6 polyunsaturated fat on the serum metabolome in relation to cardiovascular disease risk factors", *Eur J Nutr.* Jun;61(4):2079-2089. doi: 10.1007/s00394-021-02796-6. Epub 2022 Jan 9.

74. Dower JI., Geleijnse JM., et al, (2015), "*Effects of the pure flavonoids epicatechin and quercetin on vascular function and cardiometabolic health: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial*", Am J Clin Nutr. May;101(5):914-21. doi: 10.3945/ajcn.114.098590. Epub 2015 Feb 25.
75. González-Rámila S., Sarriá B., et al, (2023), "*Olive pomace oil can improve blood lipid profile: a randomized, blind, crossover, controlled clinical trial in healthy and at-risk volunteers*", Eur J Nutr. Mar;62(2):589-603. doi: 10.1007/s00394-022-03001-y. Epub 2022 Sep 24.
76. Salas-Salvadó J., Bulló M., et al, (2014), "*Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial*", Ann Intern Med. Jan 7;160(1):1-10. doi: 10.7326/M13-1725.
77. Silva-Santos T., Moreira P., et al, (2021), "*Impact of an Innovative Equipment to Monitor and Control Salt Usage during Cooking at Home on Salt Intake and Blood Pressure-Randomized Controlled Trial*", Nutrients. Dec 21;14(1):8. doi: 10.3390/nu14010008. iMC SALT.
78. Davidi A., Reynolds J., et al, (2011), "*The effect of the addition of daily fruit and nut bars to diet on weight, and cardiac risk profile, in overweight adults*", J Hum Nutr Diet. Dec;24(6):543-51. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01201.x. Epub 2011 Sep 2.
79. Dos Santos JL., Portal VL., et al, (2022), "*Effect of pecan nuts and extra-virgin olive oil on glycemic profile and nontraditional anthropometric indexes in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial*", Eur J Clin Nutr. Jun;76(6):827-834. doi: 10.1038/s41430-021-01045-7. Epub 2021 Nov 22.
80. Hershey MS et al (2023) "*Effect of a Nutrition Intervention on Mediterranean Diet Adherence Among Firefighters: A Cluster Randomized Clinical Trial*" JAMA Netw Open. 2023 Aug 1;6(8):e2329147. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.29147.
81. Kasliwal RR et al (2016) "*ESSENS dyslipidemia: A placebo-controlled, randomized study of a nutritional supplement containing red yeast rice in subjects with newly diagnosed dyslipidemia.*" Nutrition. 2016 Jul-Aug;32(7-8):767-76. doi: 10.1016/j.nut.2016.01.012. Epub 2016 Jan 28."
82. Hulander E., Bärebring L., et al, (2021), "*Diet intervention improves cardiovascular profile in patients with rheumatoid arthritis: results from the randomized controlled cross-over trial*", ADIRA Nutr J. Jan 23;20(1):9. doi: 10.1186/s12937-021-00663-y..
83. Vasilopoulou D, Markey O et al (2020) "*Reformulation initiative for partial replacement of saturated with unsaturated fats in dairy foods attenuates the increase in LDL cholesterol and improves flow-mediated dilatation compared with conventional dairy: the randomized, controlled REplacement of SaturatEd fat in dairy on Total cholesterol (RESET study)*" Am J Clin Nutr. 2020 Apr 1;111(4):739-748. doi: 10.1093/ajcn/nqz344.
84. Shenoy SF., Kazaks AG., et al, (2010), "*The use of a commercial vegetable juice as a practical*

- means to increase vegetable intake: a randomized controlled trial*", Nutr J. Sep 17;9:38. doi: 10.1186/1475-2891-9-38.
85. Song J., Hu M., et al, (2018), "*Dose-dependent effects of fish oil on cardio-metabolic biomarkers in healthy middle-aged and elderly Chinese people: a double-blind randomized controlled trial*", Food Funct. Jun 20;9(6):3235-3243. doi: 10.1039/c7fo01566f.
  86. Poulter NR., Dobson JE., et al, (2009), "*Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)*", J Am Coll Cardiol. Sep 22;54(13):1154-61. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.087..
  87. Babio N., Toledo E., et al, (2014), "*Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial*", CMAJ. Nov 18;186(17):E649-57. doi: 10.1503/cmaj.140764. Epub 2014 Oct 14.
  88. Holdaas H., Fellström B., et al, (2003), "*Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial*", Lancet. Jun 14;361(9374):2024-31. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13638-0.
  89. Adamsson V., Reumark A., et al, (2011), "*Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET)*", J Intern Med. Feb;269(2):150-9. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02290.x. Epub 2010 Oct 22.
  90. Verweij LM., Proper KI., (2009), "*Design of the Balance@Work project: systematic development, evaluation and implementation of an occupational health guideline aimed at the prevention of weight gain among employees*", BMC Public Health. Dec 14;9:461. doi: 10.1186/1471-2458-9-461.
  91. Svensson M, Schmidt EB, Jørgensen KA, Christensen JH (2006) "*N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial*" Clin J Am Soc Nephrol. 2006 Jul;1(4):780-6. doi: 10.2215/CJN.00630206. Epub 2006 Jun 14.
  92. Thankappan KR., Sathish T., et al, (2018), "*A peer-support lifestyle intervention for preventing type 2 diabetes in India: A cluster-randomized controlled trial of the Kerala Diabetes Prevention Program*", PLoS Med. Jun 6;15(6):e1002575. doi: 10.1371/journal.pmed.1002575. eCollection 2018 Jun.
  93. Brinkmann C., Hof H., et al, (2023), "*Lifestyle intervention reduces risk score for cardiovascular mortality in company employees with pre-diabetes or diabetes mellitus - A secondary analysis of the PreFord randomized controlled trial with 3 years of follow-up*", (Front Endocrinol (Lausanne). Feb 23;14:1106334. doi: 10.3389/fendo.2023.1106334. eCollection 2023.
  94. Seguin-Fowler RA., Eldridge GD., et al, (2022), "*Improvements and Maintenance of Clinical and*

- Functional Measures Among Rural Women: Strong Hearts, Healthy Communities-2. 0 Cluster Randomized Trial*, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Nov;15(11):e009333. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.122.009333. Epub 2022 Nov 15.
95. Carels RA., Darby LA., et al, (2004), "Reducing cardiovascular risk factors in postmenopausal women through a lifestyle change intervention", *J Womens Health (Larchmt)*. May;13(4):412-26. doi: 10.1089/154099904323087105.
96. Reed KE., Warburton DE., et al, (2008), "Action Schools! BC: a school-based physical activity intervention designed to decrease cardiovascular disease risk factors in children", *Prev Med*. Jun;46(6):525-31. doi: 10.1016/j.ypmed.2008.02.020. Epub 2008 Mar 10.
97. Guo P., Zhou Y., et al, (2023), "Effects of a school-based lifestyle intervention on ideal cardiovascular health in Chinese children and adolescents: a national, multicentre, cluster-randomised controlled trial", *Lancet Glob Health*. Mar;11 Suppl 1:S14. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00097-9.
98. Foulquier S., Böhm M., et al, (2014), "Impact of telmisartan on cardiovascular outcome in hypertensive patients at high risk: a Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease subanalysis", *J Hypertens*. Jun;32(6):1334-41. doi: 10.1097/HJH.000000000000154.
99. Praveen D., Patel A., et al, (2013), "A multifaceted strategy using mobile technology to assist rural primary healthcare doctors and frontline health workers in cardiovascular disease risk management: protocol for the SMARTHealth India cluster randomised controlled trial", *Implement Sci*. Nov 25;8:137. doi: 10.1186/1748-5908-8-137.
100. Zimmermann M., Unger T., (2004), "Challenges in improving prognosis and therapy: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End point Trial programme", *Expert Opin Pharmacother*. May;5(5):1201-8. doi: 10.1517/14656566.5.5.1201.
101. Stumpe KO., Agabiti-Rosei E., et al, (2007), "Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study", *Ther Adv Cardiovasc Dis*. Dec;1(2):97-106. doi: 10.1177/1753944707085982.
102. Bress AP., Greene T., et al, (2021), "Patient Selection for Intensive Blood Pressure Management Based on Benefit and Adverse Events", *J Am Coll Cardiol*. Apr 27;77(16):1977-1990. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.058.
103. Margolis KL., Davis BR., et al, (2013), "Long-term follow-up of moderately hypercholesterolemic hypertensive patients following randomization to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and

- Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT)*”, J Clin Hypertens (Greenwich). Aug;15(8):542-54. doi: 10.1111/jch.12139. Epub 2013 Jun 10.
104. Brown MJ., Williams B., et al, (2016), “*Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial*”, Lancet Diabetes Endocrinol. Feb;4(2):136-47. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00377-0. Epub 2015 Oct 18.
105. Ciulla MM., Paliotti R., et al, (2004), “*Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial*”, Circulation. Aug 3;110(5):552-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000137118.47943.5C. Epub 2004 Jul 26..
106. Collaborative Research Group, (2003), “*Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Hypertension*”, Sep;42(3):239-46. doi: 10.1161/01.HYP.0000086521.95630.5A. Epub 2003 Aug 18.
107. Ciulla MM., Paliotti R., et al, (2009), “*Effects of antihypertensive treatment on ultrasound measures of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: results of a randomized trial comparing the angiotensin receptor antagonist, candesartan and the angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril*”, J Hypertens. Mar;27(3):626-32. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283232838.
108. Tepel M., Hopfenmueller W., et al, (2008), “*Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients*”, Nephrol Dial Transplant. Nov;23(11):3605-12. doi: 10.1093/ndt/gfn304. Epub 2008 May 29.
109. Matsumoto Y., Mori Y., et al, (2014), “*Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients*”, J Am Coll Cardiol. Feb 18;63(6):528-36. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.056. Epub 2013 Oct 30.
110. Mancina G., Brown M., et al, (2003), “*Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT)*”, Hypertension. Mar;41(3):431-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000057420.27692.AD. Epub 2003 Feb 17
111. Lin C., Zhang Q., et al, (2016), “*Long-Term Effects of Low-Dose Spironolactone on Chronic Dialysis Patients: A Randomized Placebo-Controlled Study*”, J Clin Hypertens (Greenwich). Feb;18(2):121-8. doi: 10.1111/jch.12628. Epub 2015 Jul 30.
112. Ferreira JP., Rossignol P., et al, (2019), “*Potential spironolactone effects on collagen metabolism*

- biomarkers in patients with uncontrolled blood pressure*”, Heart. Feb;105(4):307-314. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313182. Epub 2018 Aug 18.
113. McGuire DK., Zinman B., et al, (2020), “*Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial*”, Lancet Diabetes Endocrinol. Dec;8(12):949-959. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30344-2. (
114. Brown AJM., Gandy S., (2020), “*A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial*”, Eur Heart J. Sep 21;41(36):3421-3432. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa419.
115. Gerstein HC et al (2023) “*Exploring the Relationship Between Efglenatide Dose and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Insights From the AMPLITUDE-O Trial*”, Circulation. 2023 Mar 28;147(13):1004-1013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063716. Epub 2023 Feb 20.
116. Mahaffey KW et al (2019) “*Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups*”, Circulation. 2019 Aug 27;140(9):739-750. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007. Epub 2019 Jul 11.
117. Tanaka A, Yoshida H et al (2018) “*Sitagliptin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes patients receiving primary or secondary prevention of cardiovascular disease: A subgroup analysis of the PROLOGUE study*”, Int J Cardiol. 2018 Nov 15;271:331-335. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.055. Epub 2018 May 19.
118. Wheeler DC, McMurray JJ et al (2021), “*Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease*”, Circulation. 2021 Feb 2;143(5):438-448. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675. Epub 2020 Nov 13.
119. Holman RR, Bethel MA et al (2014) “*Rationale for and design of the Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial*”, Am Heart J. 2014 Jul;168(1):23-9.e2. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.021. Epub 2014 Apr 5.
120. Astrup A, Carraro R et al, (2012), “*Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide*”, Int J Obes (Lond). 2012 Jun;36(6):843-54. doi: 10.1038/ijo.2011.158. Epub 2011 Aug 16.
121. Keech A, Colquhoun D et al, (2003) “*Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial*”, Diabetes Care. 2003 Oct;26(10):2713-21. doi: 10.2337/diacare.26.10.2713.

122. Arbel R, Hammerman A, Azuri J, (2019) *"Usefulness of Ezetimibe Versus Evolocumab as Add-On Therapy for Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus"* Am J Cardiol. 2019 Apr 15;123(8):1273-1276. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.01.021. Epub 2019 Jan 23.
123. Orkaby AR et al (2018), *"Pravastatin for Primary Prevention in Older Adults: Restricted Mean Survival Time Analysis"* J Am Geriatr Soc. 2018 Oct;66(10):1987-1991. doi: 10.1111/jgs.15509. Epub 2018 Sep 25.
124. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, McComsey GA, (2016) *"Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection"* AIDS. 2016 Sep 10;30(14):2195-203. doi:10.1097/QAD.0000000000001167
125. Suzuki M, Saito M, Nagai T, Saeki H, Kazatani Y.(2006) *"Prevention of positive coronary artery remodeling with statin therapy in patients with coronary artery diseases"* Angiology. 2006 May-Jun;57(3):259-65. doi:10.1177/000331970605700301.
126. Ardoin SP et al (2014) *"Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein"* Ann Rheum Dis. 2014 Mar;73(3):557-66. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202315. Epub 2013 Feb 22.
127. Masiá M et al (2009), *"A pilot randomized trial comparing an intensive versus a standard intervention in stable HIV-infected patients with moderate-high cardiovascular risk"*, J Antimicrob Chemother. 2009 Sep;64(3):589-98. doi: 10.1093/jac/dkp250. Epub 2009 Jul 22.
128. Casey RG et al (2007, *"Two-week treatment with pravastatin improves ventriculo-vascular haemodynamic interactions in young men with type 1 diabetes"* Diab Vasc Dis Res. 2007 Mar;4(1):53-61. doi: 10.3132/dvdr.2007.007
129. Ramos R et al (2016) *"Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index"* J Am Coll Cardiol. 2016 Feb 16;67(6):630-640. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.052.
130. Murphy SA et al (2019) *"Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis From the FOURIER Trial"* JAMA Cardiol. 2019 Jul 1;4(7):613-619. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0886.
131. Saiki A J et al (2021) *"CAVI-Lowering Effect of Pitavastatin May Be Involved in the Prevention of Cardiovascular Disease: Subgroup Analysis of the TOHO-LIP"* Atheroscler Thromb. 2021 Oct 1;28(10):1083-1094. doi: 10.5551/jat.60343. Epub 2020 Dec 18.
132. Lüscher TF (2012) *"Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary*

- heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial*” Eur Heart J. 2012 Apr;33(7):857-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehs019. Epub 2012 Feb 16
133. Nagayama D et al (2022) “*Prevention of Cardiovascular Events with Pitavastatin is Associated with Increased Serum Lipoprotein Lipase Mass Level: Subgroup Analysis of the TOHO-LIP*” J Atheroscler Thromb. 2022 Apr 1;29(4):451-463. doi: 10.5551/jat.62141. Epub2021 Feb 27.
134. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM (2010) “Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial” Ann Intern Med. 2010 Apr 20;152(8):488-96, W174. doi: 10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00005
135. Bosch J et al (2021) “*Antihypertensives and Statin Therapy for Primary Stroke Prevention: A Secondary Analysis of the HOPE-3 Trial*” Stroke. 2021 Aug;52(8):2494-2501. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030790. Epub 2021 May 14
136. Kato ET et al (2017) “Efficacy and Safety of Adding Ezetimibe to Statin Therapy Among Women and Men: Insight From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)” J Am Heart Assoc. 2017 Nov 18;6(11):e006901. doi: 10.1161/JAHA.117.006901.
137. Ray KK et al (2023) “*Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial*” Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Feb;11(2):109-119. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9. Epub 2023 Jan 5
138. Svilaas A, Kjeldsen S, Midtbø K, Westheim A, Syvertsen JO “*Statin therapy for hypertensive patients*” Tidsskr Nor Laegeforen. 2004 Jan 22;124(2):165-6.
139. Chonchol M, Cook T, Kjekshus J, Pedersen TR, Lindenfeld J. “*Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency.*” Am J Kidney Dis. 2007 Mar;49(3):373-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.11.043.
140. Picard F et al (2021) “*Generalizability of the REDUCE-IT trial and cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridemia among patients potentially eligible for icosapentethyl therapy: An analysis of the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry*” Int J Cardiol. 2021 Oct 1;340:96-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.08.031. Epub2021 Aug 25.
141. Tóth Š et al (2017) “*Addition of omega-3 fatty acid and coenzyme Q10 to statin therapy in patients with combined dyslipidemia*” J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2017 Jul 26;28(4):327-336. doi: 10.1515/jbcpp-2016-0149.
142. Radermecker RP, Scheen AJ. (2005) “*Field, a randomized clinical trial of cardiovascular prevention*

- with fenofibrate in type 2 diabetes*” Rev Med Liege. 2005 Dec;60(12):957-61.
143. Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U, (2008), “*Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial*” J Am Coll Cardiol. 2008 Jan 29;51(4):459-65. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.048.
144. Buring JE (2006) “*Aspirin prevents stroke but not MI in women; vitamin E has no effect on CV disease or cancer*” Cleve Clin J Med. 2006 Sep;73(9):863-70. doi: 10.3949/ccjm.73.9.863.
145. Hong S, Lee WJ, Park CY “*Comparative Study of Ex Vivo Antiplatelet Activity of Aspirin and Cilostazol in Patients with Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease*” Endocrinol Metab (Seoul). 2022 Apr;37(2):233-242. doi: 10.3803/EnM.2021.1353. Epub 2022 Apr 6.
146. Ueno H et al (2011) “*Comparison of the effect of cilostazol with aspirin on circulating endothelial progenitor cells and small-dense LDL cholesterol in diabetic patients with cerebral ischemia: a randomized controlled pilot trial*” J Atheroscler Thromb. 2011;18(10):883-90. doi: 10.5551/jat.9225. Epub 2011 Jun24
147. Kwon SU et al (2005) “*Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis*” Stroke. 2005 Apr;36(4):782-6. doi: 10.1161/01.STR.0000157667.06542.b7. Epub 2005 Mar 3
148. Singh K et al (2018) “*Cost-effectiveness of a fixed dose combination (polypill) in secondary prevention of cardiovascular diseases in India: Within-trial cost-effectiveness analysis of the UMPIRE trial*” Int J Cardiol. 2018 Jul 1;262:71-78. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.082. Epub2018 Mar 21.
149. Oz F et al (2013) “*Does aspirin use prevent acute coronary syndrome in patients with pneumonia: multicenter prospective randomized trial*” Coron Artery Dis. 2013 May;24(3):231-7. doi: 10.1097/MCA.0b013e32835d7610.
150. Parker WAE et al (2020) “*Aspirin, clopidogrel and prasugrel monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomised controlled trial of the effects on thrombotic markers and microRNA levels*” Cardiovasc Diabetol. 2020 Jan 7;19(1):3. doi: 10.1186/s12933-019-0981-3.
151. Goicoechea M et al (2018) “*Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Patients: a Multicenter Randomized Clinical Trial (AASER Study)*” Cardiovasc Drugs Ther. 2018 Jun;32(3):255-263. doi: 10.1007/s10557-018-6802-1.
152. Hodis HN et al (2016) “*Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol*” N Engl J Med. 2016 Mar 31;374(13):1221-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505241.
153. Kumar V et al (2017) “*A Randomized Trial of Vitamin D Supplementation on Vascular Function in*

- CKD” J Am Soc Nephrol. 2017 Oct;28(10):3100-3108. doi: 10.1681/ASN.2017010003. Epub 2017 Jun 30.
154. Hodis HN et al (2009) *“High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial”* Stroke. 2009 Mar;40(3):730-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526798. Epub 2008 Dec 31
155. Bellasi A, Reiner M, Pétavy F, Goodman W, Floege J, Raggi P. (2013) *“Presence of valvular calcification predicts the response to cinacalcet: data from the ADVANCE study”* J Heart Valve Dis. 2013 May;22(3):391-9.
156. Chang TI et al (2016) *“The effects of cinacalcet on blood pressure, mortality and cardiovascular endpoints in the EVOLVE trial”* J Hum Hypertens. 2016 Mar;30(3):204-9. doi: 10.1038/jhh.2015.56. Epub 2015 Jun 4
157. Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. (2003) *“The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial”* Circulation. 2003 Feb 25;107(7):992-5. doi: 10.1161/01.cir.0000050628.11305.30.
158. Martina V et al (2008) *“Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes”* Diabetes Care. 2008 May;31(5):940-4. doi: 10.2337/dc07-2251. Epub 2008 Feb 11
159. Roshandel G et al (2019) *“Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial”* Lancet. 2019 Aug 24;394(10199):672-683. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31791-X.
160. Thom S et al (2012) *“Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events (UMPIRE): rationale and design of a randomised controlled trial of a cardiovascular preventive polypill-based strategy in India and Europe”* Eur J Prev Cardiol. 2014 Feb;21(2):252-61. doi: 10.1177/2047487312463278. Epub 2012 Oct 4.
161. Liu H et al (2015) *“Patients' and providers' perspectives of a polypill strategy to improve cardiovascular prevention in Australian primary health care: a qualitative study set within a pragmatic randomized, controlled trial”* Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2015 May;8(3):301-8. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001483. Epub 2015 May 5.
162. Gysan DB et al (2017) *“Substantial improvement of primary cardiovascular prevention by a systematic score-based multimodal approach: A randomized trial: The PreFord-Study”* Eur J Prev Cardiol. 2017 Sep;24(14):1544-1554. doi: 10.1177/2047487317718081. Epub 2017 Jul 10.
163. Simon TG et al (2018) *“The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular*

- risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe*” Int J Cardiol. 2018 Nov 1;270:245-252. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.087. Epub2018 May 26.
164. Ledwidge M et al (2013) “*Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial*” JAMA. 2013 Jul 3;310(1):66-74. doi: 10.1001/jama.2013.7588.
  165. Williams MC et al (2016) “*Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease*” J Am Coll Cardiol. 2016 Apr 19;67(15):1759-1768. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.026.
  166. Muhlestein JB et al (2014) “*Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial*” JAMA. 2014 Dec 3;312(21):2234-43. doi: 10.1001/jama.2014.15825.
  167. García Vallejo R, Lázaro Marí MP, Quintana Bravo MA. (2009) “*Impact of an anti-flu vaccination strategy for prevention of cardiovascular diseases*” Rev Calid Asist. 2009 Feb;24(1):11-5. doi: 10.1016/S1134-282X(09)70070-3. Epub2009 Feb 23.
  168. Loeb M ET AL (2022) “*Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial*” Lancet Glob Health. 2022 Dec;10(12):e1835-e1844. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00432-6.
  169. Adarkwah CC, Jegan N et al (2016) “*Time-to-event versus ten-year-absolute-risk in cardiovascular risk prevention - does it make a difference? Results from the Optimizing-Risk-Communication(OptRisk) randomized-controlled trial*” BMC Med Inform Decis Mak. 2016 Nov 29;16(1):152. doi: 10.1186/s12911-016-0393-1.
  170. Rakita V et al (2015) “*Factors Influencing Physician Counseling on Cardiovascular Risk*” J Prim Care Community Health. 2016 Apr;7(2):65-70. doi: 10.1177/2150131915614963. Epub 2015 Nov 16
  171. Pedersen , Gaede P (2003) “*Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study*” Metabolism. 2003 Aug;52(8 Suppl 1):19-23. doi: 10.1016/s0026-0495(03)00213-0.
  172. Deales A et al (2013) “*Care manager to control cardiovascular risk factors in primary care: the Raffaello cluster randomized trial*” Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 May;24(5):563-71. doi: 10.1016/j.numecd.2013.11.008. Epub 2013 Dec 24
  173. Simpson SH, Johnson JA, Biggs RS, Tsuyuki RT (2004) “*Greater effect of enhanced pharmacist care on cholesterol management in patients with diabetes mellitus: a planned subgroup analysis of the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP)*” Pharmacotherapy. 2004 Mar;24(3):389-94. doi: 10.1592/phco.24.4.389.33169

174. Bergum H et al (2022) “Randomized trial of cardiovascular prevention in Norway combining an in-hospital lifestyle course with primary care follow-up: the Hjerteløftet study” *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Dec 7;29(17):2252-2263. doi: 10.1093/eurjpc/zwac211.
175. Rodríguez-Salceda I et al (2010) “EDUCORE project: a clinical trial, randomised by clusters, to assess the effect of a visual learning method on blood pressure control in the primary healthcare setting” *BMC Public Health*. 2010 Jul 30;10:449. doi: 10.1186/1471-2458-10-449.
176. Eriksson KM, Westborg CJ, Eliasson MC (2006) “A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification of cardiovascular risk factors” *Scand J Public Health*. 2006;34(5):453-61. doi: 10.1080/14034940500489826.
177. Hu Z, Wang X et al (2023) “Workplace-based primary prevention intervention reduces incidence of hypertension: a post hoc analysis of cluster randomized controlled study” *BMC Med*. 2023 Jun 14;21(1):214. doi: 10.1186/s12916-023-02915-6.
178. Ornstein S et al (2004) “A multimethod quality improvement intervention to improve preventive cardiovascular care: a cluster randomized trial” *Ann Intern Med*. 2004 Oct 5;141(7):523-32. doi: 10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00008
179. Persell SD, Lloyd-Jones DM, Friesema EM, Cooper AJ, Baker DW (2013) “Electronic health record-based patient identification and individualized mailed outreach for primary cardiovascular disease prevention: a cluster randomized trial” *J Gen Intern Med*. 2013 Apr;28(4):554-60. doi: 10.1007/s11606-012-2268-1. Epub2012 Nov 11.
180. Edelman D et al (2006) “A multidimensional integrative medicine intervention to improve cardiovascular risk” *J Gen Intern Med*. 2006 Jul;21(7):728-34. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00495.x.
181. Οργανισμός Ασφάλισης Υγείας «ΓΕΣΥ» διαθέσιμο στο [https://www.gesy.org.cy/sites/Sites?d=Desktop&locale=el\\_GR&lookuphost=/el-gr/&lookuppage=hioprinciples](https://www.gesy.org.cy/sites/Sites?d=Desktop&locale=el_GR&lookuphost=/el-gr/&lookuppage=hioprinciples) (Accessed on 08 Dec 2023)