

Анализ факторов сердечно-сосудистого риска и их коррекция в амбулаторно-поликлинической практике

Е.М. Андреевская¹, Е.С. Минина¹, Е.В. Новоженова¹, Н.Ю. Мосолова¹,
О.В. Шишлачева¹, Л.О.Минушкина²

¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Целью исследования являлись совершенствование системы прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин путем выявления классических факторов риска (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, повышение уровня холестерина и ожирение), оценки дополнительного риска при повышенном уровне высокочувствительного С-реактивного белка и оптимизация тактики превентивной фармакотерапии в условиях повседневной клинической практики.

Проведено обследование группы пациентов из 30 человек (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте старше 50 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием факторов сердечно-сосудистого риска. Обследование пациентов включало оценку демографической информации, данных анамнеза, наличия сопутствующих заболеваний, определение профиля артериального давления, проведение антропометрических измерений, анализ лабораторных данных. Суммарный десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений оценивали по шкале SCORE, анализировали связь уровня высокочувствительного С-реактивного белка с основными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений в соответствии с моделью Ridker.

Оценка связи уровня высокочувствительного С-реактивного белка с показателями прогностически неблагоприятных нарушений метаболизма выявила достоверную связь высокочувствительного С-реактивного белка с индексом соотношения объем талии/объем бедер при артериальной гипертензии I стадии, возрастающую при артериальной гипертензии III стадии, и прямую связь с уровнем триглицеридов в группе с артериальной гипертензией I–III стадии. Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка может служить для объективизации принимаемого решения при выборе тактики агрессивной комбинированной профилактической медикаментозной терапии и выделения контингента пациентов для активного динамического наблюдения.

Ключевые слова: прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений, превентивная фармакотерапия.

The aim of the present study was to perfect a prognostic system for cardio-vascular complications in male and female by revealing classical risk factors (arterial hypertension, smoking, diabetes mellitus, increased cholesterol levels, obesity) as well as to evaluate additional risk factors like increased C-reactive protein and to optimize the tactics of preventive pharmacotherapy in every day routine clinical practice.

30 patients (18 women and 12 men) older than 50 without cardio-vascular pathology but with cardio-vascular risk factors have been taken into the study. The following information was collected from the patients: demography, anamnesis, accompanying diseases, profile of arterial hypertension, anthropometric parameters, lab findings. A summarized 10-year risk factor for cardio-vascular complications has been evaluated by SCORE scale. C-reactive protein relations with main cardio-vascular risk factors have also been evaluated by Ridker model.

While assessing relations of highly sensitive C-reactive protein and prognostically unfavourable metabolic disorders it has been found out that there is an evident relation between C-reactive protein levels and ratio "waist measurements/hip measurements" in patients with arterial hypertension stage I, an increasing relation in patients with arterial hypertension stage III, and a direct relation between triglyceride levels and arterial hypertension in stages I–III. Levels of highly sensitive C-reactive protein may help to objectively make a choice in tactics of aggressive combined prophylactic medicamentous therapy and to define a group of patients for active dynamic follow-up.

Key words: cardio-vascular complication prognosis, preventive pharmacotherapy.

Как показывает опыт практического здравоохранения, определение высокого риска у клинически здоровых лиц на основе данных эпидемиологических наблюдений с экстраполяцией на старший возраст не является для них сильным мотивирующим фактором для начала агрессивной комбинированной медикаментозной терапии. У врача для выбора тактики длительной агрессивной фармакотерапии, направленной на коррекцию нескольких факторов риска, также должны быть убедительные аргументы, основанные на объективных критериях, свидетельствующих о высоком дополнительном риске у конкретного пациента и, таким образом, идентификации лиц с угрожающе высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Проблема адекватности первичной медикаментозной профилактики путем коррекции факторов риска остается не-

решенной до настоящего времени, так как более 50% сердечно-сосудистых катастроф развивается у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском [1, 2]. Актуальность проблемы улучшения качества профилактической помощи определяется недостаточной изученностью вопроса о критериях выбора оптимальной тактики превентивной терапии у пациентов с комплексом факторов сердечно-сосудистого риска.

Уровень сердечно-сосудистой смертности в России очень высок. Россия – вторая после Украины страна в мире по распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Различными формами ССЗ страдают 16 млн россиян. Ежегодно в России от ССЗ умирают более 1 млн человек, поэтому необходимо улучшение качества профилактической помощи, что поможет существенно снизить смертность от ССЗ.

В многочисленных исследованиях установлено, что при наличии одного или нескольких факторов риска (артериальная гипертензия – АГ, курение, сахарный диабет, повышение уровня холестерина – ХС и ожирение) риск смерти от ССЗ возрастает. Также было выявлено, что в условиях повседневной клинической практики не предпринимаются адекватные действия по устранению этих факторов, что может быть причиной роста смертности от ССЗ. Доказано, что меры, направленные на улучшение выявления и устранение факторов риска, могут значительно снизить смертность от коронарной патологии во всех европейских странах [3].

Доминирующим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений является АГ, как правило, в сочетании с другими классическими факторами риска, такими, как ожирение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена.

Только 14% коронарных событий у мужчин и 5% у женщин происходит без участия АГ, а контроль над уровнем артериального давления (АД) уменьшает риск этих явлений примерно на 1/3 [4]. Тем не менее, несмотря на широкую доступность антигипертензивных препаратов, почти у 45,5% больных в США не удается достигнуть целевых цифр АД. В европейских странах количество пациентов с неконтролируемым АД варьирует от 59,7% (Англия) до 81,3% (Испания). В России только у 21,5% мужчин и 22,5% женщин, получающих терапию при АГ, АД достигает целевого уровня [5, 6].

Уровень высокочувствительного С-реактивного бейка (вЧС-РБ) является биологической реакцией организма, отражающей состояние воспалительной реакции в эндотелии и детерминирующей высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Американской ассоциацией сердца (АНА) официально рекомендовано определение уровня вЧС-РБ у практически здоровых лиц с факторами риска в качестве добавочного фактора при определении абсолютного сердечно-сосудистого риска [7].

Определение уровня вЧС-РБ клинически чрезвычайно важно, поскольку у 62% пациентов сердечно-сосудистые осложнения развиваются при очень низком риске по шкале SCORE, у 43% – при одном факторе риска и у 9,4% – при отсутствии сердечно-сосудистых факторов риска [8– 10].

Целью настоящего исследования являлись совершенствование системы прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин путем выявления классических факторов риска (АГ, курение, сахарный диабет, повышение уровня ХС и ожирение), оценки дополнительного риска при повышенном уровне вЧС-РБ и оптимизация тактики превентивной фармакотерапии пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска в условиях повседневной клинической практики.

Материалы и методы

Нами проведено обследование группы пациентов из 30 человек (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте старше 50 лет без ССЗ с факторами сердечно-сосудистого риска в соответствии с требованиями клинико-эпидемиологического многоцентрового исследования EURIKA по изучению общественного здоровья для оценки влияния факторов риска ССЗ на уровень смертности и эффективность коррекции имеющихся факторов риска. Общее количество пациентов – 7641 из 12 европейских стран, 604 из них – пациенты из 26 центров

России [11–13]. Сбор данных был начат в мае 2009 г. и завершен в январе 2010 г.

В исследование включали пациентов обоего пола в возрасте старше 50 лет, у которых не было ССЗ, но был один или несколько факторов риска его развития. Пациенты регулярно приходили на амбулаторный прием врача-терапевта и соответствовали критериям включения протокола.

Определение факторов риска и оценка терапии базировались на Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ от 2007 г.

Обследование пациентов осуществлялось на двух визитах. Во время первого визита собирали демографическую информацию о каждом пациенте, данные анамнеза, регистрировали сопутствующие заболевания с применением эпидемиологических методов. Определяли профиль АД. Проводили антропометрические измерения: окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ).

На втором визите проводили забор крови. Определяли липидный спектр (общий холестерин – ОХ, триглицериды – ТГ, липопротеиды высокой и низкой плотности – ЛПВП, ЛПНП соответственно), глюкоза крови, гликированный гемоглобин и уровень вЧС-РБ.

Суммарный десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений оценивали по шкале SCORE с оценкой классических метаболических факторов риска (АД, уровень ОХС, возраст, пол, статус курения). При проведении исследования был рассчитан дополнительный риск смерти, связанный с воздействием каждого фактора (АГ, курение, гиперлипидемия, сахарный диабет).

В соответствии с поставленной целью в группе наблюдения анализировали связь уровня вЧС-РБ с основными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений с градацией риска по уровню вЧС-РБ в соответствии с моделью Ridker [9] (табл. 1).

Таблица 1

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня вЧС-РБ

Концентрация вЧС-РБ, мг/л	≤1	1,1–1,9	2,0–2,9	>3
Риск ССЗ	Минимальный	Низкий	Умеренный	Высокий

В рамках исследования EURIKA был проведен опрос врачей (806 врачей по всем странам, 94 врачей из 26 центров по России, 3 врачей ФГБУ «Поликлиника №3»), которые отвечали на вопросы о том, используют ли они какие-либо методики оценки риска и следуют ли клиническим рекомендациям по ведению пациентов. Помимо этого, оценивали факторы, влияющие на частоту использования этих методик и рекомендаций.

Статистический анализ проведен с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде $M \pm std$.

Результаты и обсуждение

Социально-демографическая и клиническая характеристика пациентов, отобранных в исследование EURIKA, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Социально-демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатель	Общая популяция исследования EURICA	Пациенты из России	Пациенты ФГБУ «Поликлиника №3» женщины	Пациенты ФГБУ «Поликлиника №3» мужчины
Число пациентов	7641	604	18	12
Возраст, годы (±СО)	63,2±8,9	58,3±7,3	55,3±7,1	58,2±6,4
Мужчины, %	48,4	31,8		40
Женщины, %	51,6	68,2	60	
Курильщики, %	48,4	40,6	44,4	58,3
В том числе: курящие при включении бывшие курильщики	21,3 27,1	25,2 15,4	27,8 16,6	33,3 25,0
АГ, %	72,7	80,5	78,4	74,6
Дислипидемия, %	57,7	50,5	55,4	52,7
Сахарный диабет 2-го типа, %	26,8	15,7	18,3	15,2
Ожирение, %	43,5	56,5	57,8	52,6
Отсутствие физической активности, %	19,8	12,6	19,2	17,5
Низкая физическая активность, %	50,2	54,6	58,7	53,4
Высокий риск ССЗ, %	40,1	29,0	28,5	24,6

Средний возраст женщин составлял 55,3±7,1 года, мужчин – 58,2±6,4 года. Женщины составляли 60% популяции, мужчины – 40%. Более половины пациентов (50,7% женщин и 52,6% мужчин) имели избыточную массу тела (ожирение 1–2-й степени). Более полови-

ны пациентов (58,7% женщин и 53,4% мужчин) имели низкую физическую активность, а у 19,2% женщин и 17,5% мужчин физическая активность практически отсутствовала. Курящие пациенты составляли 16,6% среди женщин и 25% среди мужчин. Семейный анамнез ранних ССЗ имел место у 37,9%, дислипидемии – у 50,5%, сахарного диабета – у 15,7% пациентов в популяции. При проведении исследования был рассчитан дополнительный риск смерти, связанный с воздействием каждого фактора ССЗ. Установлено, что у курильщиков риск смерти от ССЗ возрастает на 17%, при наличии АГ – до 23%, при повышении уровня ХС – до 26%, а при наличии сахарного диабета – до 30%.

В рамках исследования EURICA был проведен анализ эффективности мероприятий по первичной профилактике ССЗ.

В табл. 3 представлена характеристика пациентов с АГ и дислипидемией, оценка проведения гипотензивной и гиполипидемической терапии и достижения целевых показателей у пациентов (отдельно оценивалась популяция больных с сахарным диабетом и без диабета).

Целевым уровнем АД считали показатели систолического АД (САД) ≤140 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) ≤90 мм рт.ст. У больных сахарным диабетом целевым уровнем САД считали цифры ≤130 мм рт.ст. и ДАД ≤80 мм рт.ст.

Целевым уровнем ОХС считали значения ≤5 ммоль/л и ЛПНП ≤3 ммоль/л. У больных сахарным диабетом целевым уровнем ОХС считали значения ≤4,5 ммоль/л и ЛПНП – ≤2,5 ммоль/л.

Оценка проведения терапии и достижения целевых показателей у пациентов с АГ и дислипидемией

Таблица 3

Показатель	Все пациенты EURICA	Пациенты из России	Пациенты ФГБУ «Поликлиника №3» женщины	Пациенты ФГБУ «Поликлиника №3» мужчины
АГ, n	5559	486	13 (72,2%)	8 (66,7%)
Медикаментозное лечение, %	94,2	85,4	88,4	86,4
Достижение целевого уровня АД, %	38,8	35,9	34,8	36,2
Дислипидемия, n	4407	305	10	7
Медикаментозное лечение, %	74,4	49,8	44,8	52,6
Достижение целевого уровня ОХС, %	43,3	27,6	26,3	28,7
Достижение целевого уровня ОХС и ЛПНП, %	41,2	24,3	23,2	25,1

Антигипертензивную терапию получали 88,4% мужчин и 86,4% женщин, но только у 34,8 и 36,2% соответственно удалось достигнуть целевых цифр АД. Среди пациентов с дислипидемией только половина (44,8% женщин и 52,6% мужчин) получали гиполипидемическую терапию и только у 23,2% женщин и 25,1% мужчин достигнут контроль над дислипидемией.

Для совершенствования оценки риска среди больных, наблюдавшихся на базе поликлиники №3, мы провели оценку ассоциации классических факторов риска сердечно-сосудистых осложнений с уровнем вЧС-РБ (табл. 4).

Таблица 4

Распределение пациентов с различными факторами сердечно-сосудистого риска в группы по уровню вчС-РБ (n=30)

Концентрация вчС-РБ, мг/л	≤1	1.1-1.9	2.0-2.9	>3
Риск развития сердечно-сосудистых осложнений	Минимальный	Низкий	Умеренный	Высокий
Количество пациентов с АГ	2	4	13	4
Количество пациентов с ожирением	3	2	7	5
Количество пациентов с дислипидемией	1	3	8	4
Количество пациентов с многофакторным риском	0	2	10	18

Оказалось, что более 50% пациентов, имеющих 1 или 2 фактора риска, и значит, имеющих низкий или умеренный дополнительный риск по шкале SCORE, должны быть отнесены к категориям среднего и высокого риска по уровню вчС-РБ. У пациентов с несколькими факто-

рами риска в 90% случаев имеется высокий риск ССЗ по уровню вчС-РБ. Дополнительно у больных с АГ различной степени тяжести был проведен анализ корреляционных связей между изученными факторами риска и уровнем вчС-РБ (табл. 5). Оценка связи уровня вчС-РБ с показателями прогностически неблагоприятных нарушений метаболизма выявила достоверную связь вчС-РБ с индексом соотношения ОТ/ОБ на уровне $r=0,7$ ($p<0,01$) при АГ I стадии, возрастающую до $r=0,85$ ($p<0,008$) при АГ III стадии. Установлена прямая связь уровня вчС-РБ со средним показателем уровня ТГ от $r=0,38$ ($p<0,09$) в группе с АГ I стадии, до $r=0,57$ при достоверности $p<0,04$ при АГ III стадии. Высокодостоверная прямая связь установлена также между уровнем вчС-РБ и индексом ОХС/ХС ЛПВП в трех группах АГ независимо от уровня САД – от $r=0,54$ ($p<0,04$) при АГ I стадии до $r=0,6$ ($p<0,009$) при АГ III стадии. Достоверная тесная обратная связь с уровнем ХС ЛПВП установлена также в трех группах АГ – от $r=0,49$ ($p<0,07$) при АГ I стадии до $r=0,62$ ($p<0,03$) при АГ III стадии.

Таблица 5

Средний показатель вчС-РБ у больных с АГ при распределении в три группы по степени АГ и связь вчС-РБ с факторами риска, формирующими метаболический синдром

Факторы риска	I степень АГ САД 140–159 или ДАД 90–99 мм рт.ст. n=13 (43%)	II степень АГ САД 160–179 или ДАД 100–109 мм рт.ст. n=11 (37%)	III степень АГ САД =>180 или ДАД =>110 мм рт.ст. n=6 (20%)
вчС-РБ, мг/л	1,8±10,23	2,80±0,7	3,2±0,1
ИМТ, кг/м2	29,9±7,5	31,8±4,8	32,1±3,9
Коэффициент корреляции (ИМТ и вчС-РБ)	0,49 $p<0,08$	0,52 $p<0,05$	0,59 $p<0,04$
ОТ/ОБ	0,89±0,11	0,94±0,9	0,98±0,13
Коэффициент корреляции (ОТ/ОБ и вчС-РБ)	0,7 $p<0,01$	0,78 $p<0,01$	0,85 $p<0,008$
ОХС/ХС ЛПВП	5,3	6,7	6,7
Коэффициент корреляции (ОХС/ХС ЛПВП и вчС-РБ)	0,54 $p<0,04$	0,7 $p<0,006$	0,6 $p<0,009$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,3	0,9±0,5	0,9±0,2
Коэффициент корреляции (ХС ЛПВП и вчС-РБ)	0,49 $p<0,07$	0,52 $p<0,05$	0,62 $p<0,03$
ТГ, ммоль/л	1,9±0,4	1,9±1,2	2,3±0,6
Коэффициент корреляции (ТГ и вчС-РБ)	0,38 $p<0,09$	0,42 $p<0,08$	0,57 $p<0,04$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,8±1,0	5,9±0,7	6,2±0,8
Коэффициент корреляции (глюкоза крови натощак и вчС-РБ)	0,22 $p<0,4$	0,31 $p<0,2$	0,38 $p<0,2$

Исследование EURIKA (The European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice), проводившееся в 12 странах Европы, ставило перед собой задачи оценить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в рутинной амбулаторной практике. В нашей работе мы сравнили распространенность основных факторов риска атеросклероза в целом в исследовании, в Российской популяции и среди больных, наблюдавшихся в поликлинике №3. Обращает на себя внимание более низкая, чем в других европейских странах, распространенность сахарного диабета и несколько большая доля среди наших больных пациентов с избыточной массой тела. По распространенности других факторов риска существенных различий не было.

Обращает на себя внимание, что у больных из России, как в целом, так и у больных, наблюдавшихся на базе поликлиники №3, степень контроля за артериальным давлением и дислипидемией оказалась ниже, чем в целом среди больных, участвовавших в исследовании. Это может свидетельствовать о недооценке риска сердечно-сосудистых осложнений в амбулаторной практике. При опросе 30% врачей ответили, что они не используют методики оценки риска, а 13% врачей отметили, что не следуют рекомендациям по коррекции факторов риска ССЗ. Среди основных причин специалисты отметили нехватку времени, низкую эффективность и недостаточное понимание методик и положений руководств.

Для совершенствования подхода к оценке риска сердечно-сосудистых осложнений мы

использовали как классические факторы, так и более новые маркеры высокого риска, такие как вЧС-РБ. Кроме того, анализировали эффективность мер первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Величина вЧС-РБ непосредственно связана с риском развития тяжелых ССЗ и их осложнений – инфаркта миокарда, внезапной смерти, мозгового инсульта как у больных ССЗ, так и у пациентов без симптомов. Для стратификации риска сосудистых осложнений значимым является уровень вЧС-РБ, не превышающий 10 мг/л. Более высокие показатели связаны с наличием острого воспаления, хронического заболевания, травмы. В нашей работе для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений мы использовали шкалу, предложенную Р.М. Ridker [12]. При этом в нашем исследовании было показано, что у больных с высоким риском осложнений согласно шкале SCORE оценка риска, проведенная с использованием вЧС-РБ, также свидетельствует в пользу высокого риска осложнений. У больных, имеющих лишь 1–2 классических фактора риска, уровень вЧС-РБ в ряде случаев может соответствовать высокому риску осложнений. Таким образом, включение в практику обследования амбулаторных больных определение вЧС-РБ может дать дополнительную информацию об имеющемся риске сердечно-сосудистых осложнений и расширить показания к назначению терапии, направленной на первичную профилактику осложнений.

При анализе ассоциаций вЧС-РБ с другими факторами риска атеросклероза оказалось, что наиболее тесные корреляционные связи факторов риска с вЧС-РБ наблюдаются у больных с АГ III стадии. У больных с АГ I и II стадии корреляции менее тесные или недостоверны. Это также свидетельствует о наибольшей диагностической и прогностической значимости оценки уровня вЧС-РБ у больных с АГ I и II стадии.

Выводы

1. В настоящее время перед терапевтом первичного амбулаторно-поликлинического звена поставлена задача своевременного выявления категории лиц высокого риска летальных или угрожающих жизни сердечно-сосудистых заболеваний до развития клинически выраженных проявлений сердечно-сосудистой патологии с целью их профилактики.

2. Антигипертензивные препараты и липидснижающую терапию в России назначают реже, чем в европейских странах, что в свою очередь приводит к низкому контролю АД (35,9%) и уровней липидов (24,3%).

3. Более 60% пациентов, получающих лечение по поводу АГ и дислипидемии, нуждаются в более эффективной стратегии по лечению и коррекции факторов риска.

4. Особое внимание в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний должно быть уделено женщинам с факторами риска, которые составляют большинство (68,2%) в российской популяции.

5. Определение уровня вЧС-РБ может служить для объективизации принимаемого решения при выборе

тактики агрессивной профилактической медикаментозной терапии и выделения контингента пациентов для активного динамического наблюдения.

Литература

1. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008, 7(6), прилож1513-8.*

2. Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА.

3. Banegas J. et al. Prevalence and control of traditional cardiovascular risk factors and anticipated avoidable coronary mortality in primary prevention in Europe: The EURIKA Study. PCV30. Presented at the ISPOR 13th Annual European Congress, 6-9 Nov 2010, Prague, Czech Republic.

4. Boytsov S.A. Cardiovascular risk factors management in primary prevention of cardiovascular disease in the Russian Federation (The EURIKA study). Abstract A-340-0015-00177. Presented at the 79th European Atherosclerosis Society Congress, EAS, 26-29 June, 2011, Gothenburg, Sweden.

5. Dallongeville J. et al. A survey of physicians' attitudes towards the control of cardiovascular risk factors. The EURIKA Study. PCV121. Presented at the ISPOR 13th Annual European Congress, 6-9 Nov 2010, Prague, Czech Republic

6. European Heart Network. Cardiovascular Disease Statistics. <http://www.ehnheart.org/cdv-statistics.html>

7. Grinland P, Knoll MD, Stamler J. et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. JAMA. 2003;290:891-7.

8. Jose' R. Banegas, European Heart Journal doi: 10.1093/eurheartj/ehr08.

9. Lawes C. et al. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet 2008; 371:1513-8.

10. Khot U.N., Khot M.B. Bajazer C.T. et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003; 290: 898-904.

11. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al.: Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practices. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499-511.

12. Ridker P.M., Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. Circulation 2004; 109:1955-9.

13. Ridker P.M., Wilson P.W., Grundy S.M. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? Circulation 2004; 109:2818-25.