

Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Бойцов С. А., Кухарчук В. В.*, Карпов Ю. А., Сергиенко И. В., Драпкина О. М., Семенова А. Е., Уразалина С. Ж.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Субклинический атеросклероз является начальной скрытой формой хронического, прогрессирующего, воспалительного заболевания артерий. Дестабилизация асимптомных, гемодинамически не значимых атеросклеротических бляшек (АБ) может стать причиной инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или даже внезапной смерти. Поскольку в реальной клинической практике оценка стабильности АБ затруднена, необходимо учитывать сам факт наличия субклинического атеросклероза в стратификации риска больных. Частота выявления АБ при дуплексном сканировании сонных артерий у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE составила 59% (358 человек из 600) при анализе популяции больных, наблюдавшихся в поликлиниках Западного административного округа г. Москвы. До

настоящего времени не разработаны четкие критерии стратификации сердечно-сосудистого риска по факту наличия субклинического атеросклероза, хотя его значимость в прогнозе не вызывает сомнений. Требуются большие крупномасштабные исследования по оценке прогноза у больных с субклиническим атеросклерозом для уточнения возможности использования этого параметра как независимого фактора риска и разработки рекомендаций по изменению тактики ведения больных.

Ключевые слова: атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Поступила 26/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 82-86

Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events

Boytsov S. A., Kukharchuk V. V.*, Karpov Yu. A., Sergienko I. V., Drapkina O. M., Semenova A. E., Urazalina S. Zh.
Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Subclinical atherosclerosis is an initial, latent stage of chronic progressing arterial inflammation. Destabilisation of asymptomatic, hemodynamically non-significant atherosclerotic plaques (AP) could lead to myocardial infarction, stroke, or sudden death. Since the assessment of AP stability is problematic in real-world clinical settings, the risk stratification should, at least, account for the presence of subclinical atherosclerosis. In 600 ambulatory patients from the Moscow City Western Administrative Okrug who had low and moderate SCORE-assessed cardiovascular risk levels, the prevalence of AP, based on the duplex carotid ultrasound results, was 59% (n=358). Do

Presently, no standard guidelines exist on cardiovascular risk stratification which would include the assessment of subclinical atherosclerosis, despite the importance of the latter as a prognostic factor. Large clinical studies on prognosis in patients with subclinical atherosclerosis will clarify the role of this parameter as an independent cardiovascular risk factor and facilitate the development of respective clinical recommendations.

Key words: atherosclerosis, atherosclerotic plaque, cardiovascular risk.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 82-86

Атеросклероз представляет собой хроническое, прогрессирующее, воспалительное заболевание артерий крупного и среднего калибров. Субклиническим считается бессимптомное атеросклеротическое поражение, когда формирование атеросклеротических бляшек (АБ) находится в начальной стадии, и степень сужения кровеносных сосудов не достигает гемодинамической значимости. Однако, заболевание не всегда прогрессирует постепенно, а может сразу манифестировать развитием таких грозных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или даже внезапная сердечная смерть. Поэтому важно вовремя распознать наличие атеросклеротического поражения артерий и принять необходимые меры для профилактики осложнений.

В настоящее время разработаны шкалы по стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые учитывают общепринятые факторы риска (ФР): пол, возраст, курение, уровень общего холестерина крови (ОХС), артериального давления (АД). Большую популярность приобрела шкала SCORE (Systemic coronary risk evaluation), разработанная в 2003г группой экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК) и специалистов из других европейских обществ и основанная на достаточно простом скрининговом обследовании больных [1]. При этом суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) оценивается по абсолютной вероятности развития фатального сердечно-сосудистого события (ССС) в ближайшие 10 лет. Недостатком шкалы SCORE является то, что она не учитывает наличие сахарного диабета (СД), атеросклеротического поражения сосудов,

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: v_kukharch@mail.ru

[Бойцов С.А. – директор ГНИЦ профилактической медицины, Кухарчук В.В. (*контактное лицо) – руководитель отдела проблем атеросклероза, Карпов Ю.А. – заместитель генерального директора, Сергиенко И.В. – с.н.с. отдела проблем атеросклероза, Драпкина О.М. – профессор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. акад. В.В.Василенко Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Семенова А.Е. – м.н.с. отдела проблем атеросклероза, Уразалина С.Ж. – докторант отдела возрастных проблем сердечно-сосудистой системы].

поражения органов-мишеней (ПОМ). В связи с этим дополнительно применяется шкала Рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и ЕОК (2007) [2]. В данной системе стратификации риска, в отличие от шкалы SCORE, помимо общепринятых ФР предлагается использовать параметры, характеризующие состояние артериальной стенки: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), наличие АБ, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и скорость пульсовой волны, а также наличие СД, метаболического синдрома (МС) и ассоциированных клинических состояний, что позволяет более точно определять величину риска. Причем наличие утолщения стенки артерии (ТКИМ > 0,9 мм) либо АБ автоматически переводит больного в группу высокого риска ССО.

Известен тот факт, что диффузное утолщение интимы может быть не связано с атеросклеротическим процессом и не приводит к развитию осложнений [3]. Однако наличие АБ, вследствие возможности ее дестабилизации, может стать причиной неблагоприятных ССС и должно приниматься во внимание [4].

Роль размера и «статуса» АБ

Если рассматривать сам процесс формирования АБ, то нужно помнить, что преимущественное расположение АБ отчасти определяется особенностями локальной гемодинамики. АБ часто находятся в зоне бифуркации либо изгиба артерии, где больше выражены напряжение сдвига, сопротивление, возникающее между током крови и эндотелием сосудистой стенки. Показано, что высокое напряжение сдвига способствует формированию прочной фиброзной капсулы АБ, что является важной чертой стабилизации АБ. Напротив, при низком напряжении сдвига за счет активации металлопротеиназ фиброзная покрывка оказывается совсем тонкой, что определяет нестабильность АБ (рисунок 1) [5,6]. Можно предположить, что крупные АБ, имеющие плотную фиброзную покрывку, менее склонны к разрыву, но при этом обуславливают выраженную клиническую симптоматику, в частности, ангинозные боли. В то же время, при их разрыве и высвобождении внутрь сосуда огромных количеств прокоагулянтного тканевого фактора

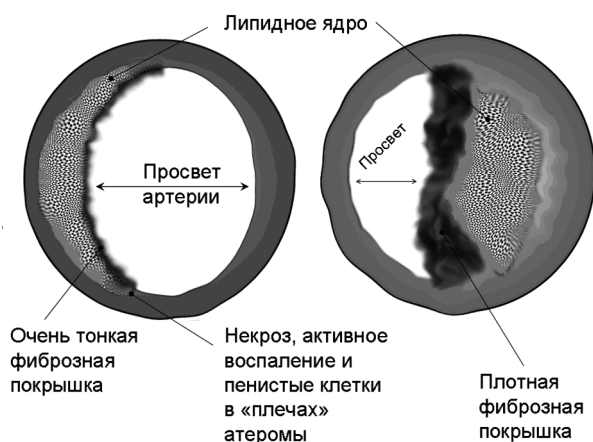
вероятно развитие тромботической окклюзии крупного сосуда, клиническим эквивалентом которого служит обширный ИМ с формированием зубца Q [7]. Небольшие же АБ «не болят», но они могут быть значительно менее стабильными, их эрозии или разрывы могут приводить к формированию многочисленных ИМ без формирования зубца Q, которые часто бывают, например, у пациентов с СД.

Значение «гемодинамически не значимого» бессимптомного субклинического атеросклероза, т.е. АБ < 50% демонстрирует исследование COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation) [8]. В исследовании проведение коронарной ангиопластики со стентированием улучшало клиническую симптоматику за счет коррекции гемодинамически значимых стенозов, однако не влияло на прогноз заболевания. Развитие ССО у этих больных может определяться наличием малых бессимптомных АБ и их дестабилизацией. Таким образом, в то время как постепенное прогрессирование заболевания с развитием клинической симптоматики в виде стенокардии напряжения позволяет вовремя установить проблему и начать лечение, коварность субклинического атеросклероза заключается в сложности его своевременной диагностики. Однако, не вызывает сомнений важность принятия мер по ранней коррекции атеросклеротического поражения и стабилизации процесса. В настоящее время активно ставится вопрос об изменении системы стратификации риска ССО у всех групп лиц, а не только при наличии артериальной гипертензии (АГ).

Диагностика субклинического атеросклероза.

Ранняя диагностика атеросклеротического процесса в клинической практике стала возможна только последнее время, когда в арсенале врача появился такой диагностический метод, как дуплексное сканирование крупных артерий, позволяющий рассчитать процент стеноза сосуда, а также определить ТКИМ. При трактовке результатов оценки ТКИМ следует уделять внимание тому, в каком регионе сонной артерии (СА) проводилось измерение (наибольшие референсные значения нормальной ТКИМ относятся к области бифуркации общей СА – ОСА) и в скольких точках проводилась оценка (часто специалист указывает среднюю величину). Увеличение ТКИМ до 1,3–1,5 мм или локальное утолщение на 0,5 мм (или на 50 % от ТКИМ в близлежащих участках) следует трактовать как наличие АБ [9]. Необходимо помнить, что данные по прогностическому значению ТКИМ не однозначны, особенно часто критике подвергается связь между ТКИМ СА и риском развития ИМ. Тем не менее, наличие утолщенного КИМ должно восприниматься, в первую очередь, как состояние, с большей вероятностью предшествующее развитию субклинического атеросклероза, и из этого вовсе не следует, что именно это локальное поражение СА в будущем приведет к развитию инсульта.

Визуализация атеросклеротического поражения при помощи дуплексного сканирования позволяет достаточно точно оценить размер АБ и выраженность стеноза артерии, но не всегда дает четкие представления о степени стабильности АБ. Сегодня разработаны системы оценки, позволяющие выявлять нестабильные АБ, ориентируясь на эхогенность и плавность контуров АБ. Наиболее опасными представляются гетерогенные АБ с тонкой покрывкой, с низкой эхогенностью и рваными



Примечание: нестабильность АБ определяется, в первую очередь, свойствами фиброзной покрывки, а также клеточным составом и масштабами воспаления и некроза в «плечах» АБ — самых опасных местах, где, зачастую и происходит ее надрывы.

Рис. 1 Схема строения стабильных (справа) и нестабильных АБ.

Таблица 1

Методы диагностики субклинического атеросклероза		
Характеристика	Неинвазивные и минимально инвазивные	Инвазивные
Традиционные методы	Дуплексное сканирование сосудов с оценкой ТКИМ и выраженности АБ Рентгенологическое исследование грудной клетки (кальцификация аорты) Оценка ЛПИ	Ангиография
Перспективные методы, опыт использования которых имеется в РФ	Дуплексное сканирование сосудов с оценкой структуры АБ и состояния стенок артерий. МСКТ с оценкой кальциевого индекса. Электронно-лучевая томография. МР-ангиография с оценкой структуры АБ	Ангиография с ВСУЗИ. Оптическая когерентная томография
Развивающиеся технологии	МСКТ с определением напряжения сдвига [12]. МР-визуализация с применением внутрисосудистых катушек и новых контрастных веществ [7, 13, 14]. Совмещенные технологии МСКТ/МРТ, ПЭТ/КТ, КТ/сцинтиграфия. Молекулярная лучевая диагностика (сцинтиграфия с ⁹⁹ Tc-аннексином 5, ⁹⁹ Tc-IL-2, с мечеными тромбоцитами и ЛНП и т.п.) [14].	Инвазивная молекулярная внутрисосудистая диагностика [15, 16]

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; МРТ – магниторезонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

контурами, что может указывать на изъязвление атеромы [10]. Своевременная диагностика важна, т.к. Вовремя принятые меры позволяют существенно снизить риск развития ишемического инсульта [11].

Методы, позволяющие визуализировать и оценить степень развития субклинического атеросклероза представлены в таблице 1.

Сложнее оценить состояние АБ в коронарных артериях (КА), т.к. обычная коронарография в большинстве случаев не дает возможности выявить среди небольших АБ нестабильные (гемодинамически значимые стенозы, как правило, сопряжены с клинической симптоматикой). Состав АБ можно определить с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), но развитие этих методов ограничивается высокой стоимостью и большим диаметром датчика. Еще более четкое изображение интимы АБ КА дает оптическая когерентная томография, с помощью которой возможно выявить микронадрывы фиброзной покрышки.

Альтернативой служат лучевые методы исследования. Наиболее часто применяется такой метод, как подсчет кальциевого индекса, который позволяет выявить раннее атеросклеротическое поражение коронарного русла (а в случае «клинического» атеросклероза – оценить степень поражения) и имеет определенное прогностическое значение. В отношении больных с неврологической симптоматикой, характерной для ишемии в вертебробазилярном бассейне. Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография (МРТ и КТ) сегодня признаются методами выбора в диагностике поражений вертебральных артерий [11].

Современные мультиспиральные компьютерные томографии (МСКТ)-сканеры позволяют определить не только наличие и размер, но и структуру крупных АБ, однако оценка их стабильности на основании данных МСКТ затруднена.

Предложенный недавно метод МСКТ с оценкой распределения плотности контраста в коронарном русле позволил определить участки КА с низким напряжением сдвига, где ожидается формирование нестабильных АБ [12].

Дополнительную информацию о состоянии АБ может дать МРТ с внутривенным (в/в) введением ультрамалых частиц оксида железа (USPIO), которые накапливаются макрофагами, или с применением второй магнитной катушки, введенной в сосудистое русло [7,13,14].

Данные методы рассматриваются как экспериментальные.

Таким образом, в настоящее время существуют широкие возможности для диагностики субклинического атеросклероза, при этом наиболее сложной проблемой представляется дифференцирование стабильных и нестабильных АБ [5]. В связи с этим при решении вопроса о тактике лечения сегодня приходится руководствоваться, в первую очередь, общим уровнем ССР. Очевидно, в будущем верификация нестабильных АБ у асимптомных больных будет определять необходимость интенсивного воздействия, направленного на стабилизацию АБ, вне зависимости от общего риска.

Поскольку в настоящее время оценка стабильности АБ затруднена в реальной клинической практике, необходимо учитывать сам факт наличия субклинического атеросклероза в стратификации риска острых сосудистых осложнений.

Распространенность субклинического атеросклероза у лиц низкого и умеренного риска по шкале SCORE.

В ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России проведена работа по оценке частоты выявляемости субклинического атеросклероза у лиц низкого и умеренного риска ССО, оцениваемого по шкале SCORE. Эта работа является частью исследования «Разработка и практическое освоение в здравоохранении новых методов и средств профилактики, диагностики и лечения атеросклероза и его осложнений», проводимого совместно с лечебно-профилактическими учреждениями города Москвы.

Цель работы – провести дополнительную оценку величины ССР у пациентов, отнесенных к группе низкого и умеренного риска по шкале SCORE.

Материал и методы

В 12 поликлиниках Западного административного округа (ЗАО) г. Москвы у пациентов > 30 лет, обращавшихся по любому поводу к участковому терапевту, проводили определение риска развития сердечно-сосудистой патологии по шкале SCORE. Критерии исключения: диагностированные заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклерозом, СД, сердечная, почечная, дыхательная и печеночная недостаточность, онкологические, психические заболевания и диффузная патология соединительной ткани.

Оценка риска согласно шкале SCORE проводилась в зависимости от пола, возраста, курения, систолического АД (САД) и концентрации общего холестерина (ОХС). Риск смерти от ССС за 10 лет считался низким, если при проекции данных пациента на шкалу SCORE он составлял <1% и умеренным, если он составлял <5%.

Включены 600 человек (155 мужчин и 445 женщин) с низким и средним ССР по шкале SCORE. Всем больным проводили дуплексное сканирование СА на аппаратах Philips IE33 и Philips IU22 линейным датчиком 9-11МГц с определением ТКМ, наличия АБ в СА в соответствии с Рекомендациями Американского общества специалистов по эхокардиографии и Общества по сосудистой медицине и биологии (2008) [17].

Пациентам с умеренным риском развития ССО назначался аторвастатин (Липтонорм®, ФАРМСТАН-ДАРТ, Россия) в дозе 20 мг/сут. Контроль уровня ОХС, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ) проводили через 3, 6, 12 и 24 мес.

Результаты

Частота выявления АБ составила 59% (n=358 из 600), а утолщение КИМ > 0,9 мм было отмечено только в 5% случаев (n=28 из 600), что свидетельствует о незначительном вкладе в величину риска такого параметра, как ТКМ.

Анализ данных показал, что исходно, до начала обследования и лечения по данной Программе, уровень ОХС у женщин группы низкого риска был повышен в среднем до 5,98 ммоль/л, однако, следует отметить, что подобное повышение отмечалось при нормальном уровне ХС ЛНП. Как и следовало ожидать, значения трансминаз были нормальными, в пределах нормы оказались показатели глюкозы, мочевого кислоты, креатинкиназы.

Через год наблюдения отмечено достоверное снижение уровня ОХС, не достигающее, правда, нормальных значений. Это можно объяснить тем, что женщины этой группы не получали медикаментозную терапию и коррекция нарушений липидного обмена осуществлялась за счет изменения образа жизни. Это демонстрирует, что активное наблюдение в специализированном кардиологическом центре позволяет воздействовать на один из наиболее значимых ФР. На завершающем этапе наблюдения (2 года) отмечается сохранение полученного эффекта. Уровень ХС ЛВП за 2 года наблюдения несколько увеличился. Схожие показатели зарегистрированы у мужчин группы низкого риска. Уровень ОХС исходно был повышен. За время наблюдения удалось немедикаментозно воздействовать на этот показатель.

Литература

- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
- ESH-ESC Guidelines committee 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. Hypertension 2007; 25:1105-87.
- Bonow R, Mann D, Zipes D, et al. Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed. - 2011 - Saunders.
- Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. Int J Clin Pract 2008; 62(8):1246-54. Epub 2008 Jun 28. Review.
- Insull WJr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. Am J Med 2009; 122(1 Suppl): S3-14.
- Koskinas K, Chatzizisis Y, Baker A, et al. The role of low endothelial shear stress in the conversion of atherosclerotic lesions from stable to unstable plaque. Current Opinion in Cardiology 2009; 24(6): 580-90.
- Libby P, Aikawa M. New insights into plaque stabilisation by lipid lowering. Drugs. 1998; 56 Suppl 1: 9-13.
- Kottke TE. The lessons of COURAGE for the management of stable coronary artery disease. JACC 2011; 58(2):138-9.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25(9): 1751-62.

На фоне лечения Липтонормом® выявлены значимые изменения показателей липидного профиля у женщин группы умеренного риска, т.е. женщин с наличием > 2 ФР ССЗ. Исходно у пациенток данной группы отмечен более высокий уровень ОХС по сравнению с группой низкого риска, что было ожидаемо. Более высоким был уровень ХС ЛНП. Выраженное снижение ОХС с 6,39 до 5,54 ммоль/л, ХС ЛНП с 3,9 до 3,32 ммоль/л и увеличение ХС ЛВП с 1,4 до 1,48 ммоль/л объясняется тем, что часть пациенток получали медикаментозную терапию статинами. На фоне терапии динамики трансминаз не было. Еще более значимая динамика показателей липидного обмена отмечена у мужчин группы умеренного риска. Содержание ОХС снизилось с 6,02 до 5,09 ммоль/л, ТГ с 1,71 до 1,4 ммоль/л, ХС ЛНП с 3,74 до 2,98 ммоль/л. ХС ЛВП увеличился с 1,2 до 1,29 ммоль/л. Так же, как и у женщин этой группы не отмечено достоверной динамики трансминаз, тогда как значения креатинкиназы выросли, не превышая при этом верхнюю границу нормы.

Заключение

До настоящего времени не разработаны четкие критерии стратификации ССР по факту наличия субклинического атеросклероза, хотя его значимость в прогнозе не вызывает сомнений. Об этом свидетельствуют работы зарубежных авторов. В исследовании CAFES-CAVE (Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects) оценивали вероятность развития ССО у людей с низким риском в зависимости от атеросклеротических изменений в бифуркациях СА и бедренных артерий [18]. Было продемонстрировано, что вероятность развития ССО за 10 лет возрастает на 9% при утолщении КИМ, на 39% при наличии гемодинамически не значимой АБ (стеноз СА <50%) и на 81% при наличии АБ, суживающей СА на ≥ 70%. В 2009г было показано, что относительный риск развития осложнений у лиц, не имеющих жалоб, зависит от результатов физикального и инструментального обследования. При положительном результате стресс-теста (тредмил, велоэргометрия) относительный риск равен 3,7, при выслушивании шума над бедренной артерией — 3,0, при наличии АБ в СА — 3,8, при утолщении КИМ — 2,3 [19]. Однако, требуется проведение крупномасштабных исследований по оценке прогноза у больных с субклиническим атеросклерозом для уточнения возможности использования данного параметра как независимого ФР острых сосудистых осложнений и разработке рекомендаций по изменению тактики ведения больных.

10. Kwee RM, van Oostenbrugge RJ, Hofstra L, et al. Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging. *Neurology* 2008; 70(24 Pt 2): 2401-9.
11. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *JACC* 2011; 57(8): 1002-44.
12. Ramkumar PG, Mitsouras D, Feldman CL, et al. New advances in cardiac computed tomography. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 596-603.
13. Lindner JR. Molecular imaging of vascular phenotype in cardiovascular disease: new diagnostic opportunities on the horizon. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 343-50.
14. Morishige K, Kacher D, Libby P, et al. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Enhanced With Superparamagnetic Nanoparticles Measures Macrophage Burden in Atherosclerosis. *Circulation* 2010; 122: 1707-15.
15. Calfon MA, Rosenthal A, Mallas G, et al. In vivo near infrared fluorescence (NIRF) intravascular molecular imaging of inflammatory plaque, a multi-modal approach to imaging of atherosclerosis. *J Vis Exp* 2011; (54).
16. Jaffer FA, Calfon MA, Rosenthal A, et al. Two-dimensional intravascular near-infrared fluorescence molecular imaging of inflammation in atherosclerosis and stent-induced vascular injury. *JACC* 2011; 57(25): 2516-26.
17. Stein JI, Korcarz CE. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiography* 2008; 21: 93-111.
18. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1). *Atherosclerosis* 2001; 156: 379-87.
19. Cournot M, Taraszkiewicz D, Cambou J, et al. Additional Prognostic Value of Three Tests for Coronary Risk Assessment: Results. *Am Heart J* 2009; 158: 845-51.