

**Белялов Ф.И. Депрессия, тревога, стресс и смертность.
Терапевтический архив. 2016;12:116–119.**

РЕЗЮМЕ

В аналитической работе обобщены основные результаты последних исследований связей депрессии, тревоги, стресса с общей и сердечно-сосудистой смертностью. Показано, что депрессия и стресс ассоциируются с возрастанием риска смерти, преимущественно от сердечно-сосудистых причин, а лечение депрессии и контроль стресса могут увеличить продолжительность жизни.

Основные глобальные задачи научной и практической медицины включают увеличение продолжительности и качества жизни людей. Рассматривая влияние медицины на смертность населения следует учитывать, что на этот показатель в большей степени воздействуют социальные, экономические и поведенческие факторы, а вклад медицины не превышает 20%, как следует из программы County Health Rankings & Roadmaps.

Среди приоритетов системы здравоохранения — снижение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, которые вызывают почти половину всех смертей [1]. С этой целью реализуются федеральные программы, направленные на первичную профилактику, создание специализированных центров по лечению инсультов и инфарктов миокарда, высокотехнологичной помощи. В последние годы темпы снижения общей и сердечно-сосудистой смертности на нашей стране замедлились, что заставляет искать дополнительные возможности контроля важнейших демографических индикаторов [2]. Среди управляемых факторов риска, не требующих для контроля значительных затрат, все чаще в последние годы обращают внимание на психическое состояние.

Наличие психических расстройств повышает риск смерти в 2.2 раза, две трети из которых вследствие естественных причин, и лишь 14% летальных исходов можно связать с психическими расстройствами [3]. Основными причинами смерти у пациентов с психическими расстройствами, как

и всего населения, являются сердечно-сосудистые заболевания и, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца.

Изменение психического состояния влияет на физиологические процессы и поведение человека. Например, изменяются баланс вегетативной нервной системы (симпатикотония), контроль воспаления, тромбообразование, которые, в свою очередь, способствуют развитию соматических катастроф через повышение нестабильности атеросклеротических бляшек с разрывами, тромбозом и окклюзией коронарных и мозговых сосудов [4–9].

Поведенческие факторы, включая приверженность к рекомендованному лечению, следование правилам оптимального образа жизни, посещения врачей и лечебных учреждений, также зависят от состояния психики [10–14].

В настоящей работе проведен анализ научных исследований последнего десятилетия, направленных на изучение связей распространенных психических факторов с общей и сердечно-сосудистой смертностью.

Депрессия

В многочисленных эпидемиологических исследованиях выявлена связь депрессии и общей смертности. Наличие депрессии ассоциировалось с достоверным возрастанием общей смертности в 1,8–3,2 раза, независимо от хорошо изученных социодемографических и соматических факторов риска смерти [15–19]. Смертность возрастала при более выраженной депрессии, а также при усилении депрессии с течением времени, в отличие от стабильного уровня снижения настроения [20, 21]. Даже легкая (субклиническая) депрессия была связана с повышением смертности [22]. В большинстве исследований влияние депрессии на смертность у мужчин и женщин не отличалось.

В проспективном наблюдении в течение 21 года депрессивные симптомы были достоверно связаны с повышением общей смертности на 24% [23]. После коррекции на поздние соматические проблемы эта связь стала

несущественной. Проспективное наблюдение врачами общей практики в течение 8 лет за 1204 пожилыми пациентами с депрессией показало, что наличие депрессии ассоциировалось с 3-кратным повышением смертности у пациентов с соматической мультимобридностью [24]. Соответственно можно предположить, что влияние депрессии на смертность может опосредоваться через соматическое здоровье, особенно у пожилых.

Основными причинами роста смертности и у пациентов с депрессией являются сердечно-сосудистые заболевания, значительно реже суициды. Например, в проспективном исследовании в Великобритании в течение 8,5 лет наблюдения наличие большой депрессии ассоциировалось с возрастанием в 3,5 раза смерти от ишемической болезни сердца [25]. У женщин с депрессией частота фатальной ишемической болезни сердца увеличилась на 49% за девять лет наблюдения [26].

Депрессия может увеличить риск смерти через изменение поведения: суициды, отказ от эффективных инвазивных вмешательств (стентирование коронарных артерий, коронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, диализ), пренебрежение медикаментозным лечением соматических заболеваний, ограничение физической активности, нежелание изменить диету и другие аспекты нездорового образа жизни. Например, депрессия нивелировала положительное влияние физической активности на общую смертность [27].

Лечение депрессии проводится с помощью антидепрессантов и психотерапевтических методик. Психотропное лечение позволяет уменьшить депрессию, повысить качество жизни, улучшить физическую активность, увеличить приверженность к лечению.

Результаты немногочисленных исследований, оценивающих влияние лечения депрессии с помощью антидепрессантов и психотерапии на смертность, достаточно противоречивы.

В когортном австралийском исследовании мужчин старше 67 лет, несмотря на повышение общей смертности почти в два раза при наличии депрессии, прием антидепрессантов не повлиял на общую смертность [21]. С другой стороны, в рандомизированном проспективном исследовании PROSPECT лечение большой депрессии у пожилых пациентов, проводимое врачами общей практики с помощью антидепрессантов и психотерапии согласно разработанным алгоритмам, ассоциировалось со снижением 5-летней общей смертности почти наполовину [28]. Продолжение наблюдения за пациентами до десяти лет подтвердило устойчивость снижения общей смертности, которое составило 24% [29].

Поскольку сердечно-сосудистые болезни вносят основной вклад в общую смертность, заслуживают внимания результаты рандомизированного исследования IMPACT, которое продемонстрировало снижение на 19% абсолютного риска сердечно-сосудистых событий у пациентов старше 60 лет с большой депрессией и дистимией без сердечно-сосудистых заболеваний, которые получали лечение антидепрессантами и психотерапией в течение 8 лет наблюдения [30].

Тревога

Результаты большинства исследований не подтвердили независимого негативного влияния симптомов тревоги и тревожных расстройств на общую смертность [17, 31]. В то же время, нельзя полностью исключить отрицательное влияние тревоги, поскольку зависимость может иметь U-образную форму [32].

Влияние тревоги может существенно зависеть от метода оценки психического состояния и коморбидных расстройств. При использовании шкалы HADS сопутствующая депрессии тревога снижала общую смертность в исследовании HUNT-2 [32]. Наоборот, у ветеранов вьетнамской войны с большой депрессией коморбидное генерализованное тревожное расстройство ассоциировалось с увеличением общей смертности [33,34].

Мета-анализ исследований не выявил связи тревоги и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца [35]. Более того, в ряде случаев тревога может выполнять защитную функцию. Например, у пациентов с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда в анамнезе тревога ассоциировалась со снижением смертности (на 30% в течение 5 лет) [36]. Тревожные пациенты чаще посещают врачей и лечебные учреждения, обследуются и лечатся, что может позитивно сказаться на исходах соматического заболевания. Тревога может как улучшить, так и снизить приверженность к рекомендованному врачом лечению [14, 37, 38].

Избыточная тревога и страх не позволяют реализовать охранительный потенциал эмоциональной реакции. Например, у женщин с ишемической болезнью сердца фобические расстройства способствовали повышению сердечной смертности в 1,6 раза, а частоты внезапной сердечной смерти в 2 раза [39].

Для контроля тревоги широко используются антидепрессанты и транквилизаторы. Однако, применение бензодиазепиновых транквилизаторов может повысить общую смертность согласно результатам когортных исследований во Франции и Великобритании [40–42].

Несмотря на возможные риски бензодиазепинов частота их приема не снижается, а в Соединенных Штатах Америки среди пациентов старше 85 лет увеличилась почти в два раза за последние десять лет [43].

Стресс

По данным исследований выявлена связь смертности с стрессом у мужчин, особенно пожилых, отсутствием работы, но не со стрессами военного времени [44–47].

Основной вклад в повышение общей смертности вносят сердечно-сосудистые заболевания. Возможно, пациенты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний более уязвимы к воздействию стресса.

Временной анализ выявил очевидную связь социально-экономических изменений в России с 1965 по 2005 годы с динамикой смертности от ишемической болезни сердца [48].

Крах биржи в 2008 году в Лос-Анжелесе ассоциировался с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности на 17 и 24%, смертности от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца на 24, 28 и 38% соответственно [49].

Прошедшее в 11 марта 2011 года сильное землетрясение на севере Японии с магнитудой 9,0 по шкале Рихтера привело к почти трехкратному повышению частоты сердечно-легочных реанимаций на следующий день [50].

Проигрыш любимой команды из Лос-Анжелеса в игре за чемпионство в национальной футбольной лиги привел к повышению общей и сердечно-сосудистой смертности, смертности от ишемической болезни сердца на 17, 22, 20 и 17% соответственно по сравнению с обычными днями [51]. Когда же через четыре года команда выиграла общая смертность в городе снизилась на 6%.

После установления диагноза рака в первую неделю сердечно-сосудистая смертность повысилась в 5,6 раза, в первый месяц — в 3,3 раза, позднее к концу года показатель быстро снизился до обычного уровня [52].

Позитивную роль в предупреждении смертности может играть психотерапевтическое лечение. Под данным мета-анализа 23 рандомизированных контролируемых исследований у мужчин с заболеваниями сердца психологическое лечение, направленное на контроль стресса и дополнявшее программу реабилитации, снизило 2-летнюю смертность на 27% [53]. У женщин психологическое лечение на смертность достоверно не повлияло. Важно отметить, что наибольший эффект лечение давало сразу после сердечного события и смертность в этих случаях снизилась на 72%.

Заклучение

Таким образом, проведенный анализ результатов научных исследований показывает, что депрессия и стресс ассоциируются с возрастанием риска смерти, преимущественно от сердечно-сосудистых причин, а лечение депрессии и контроль стресса могут увеличить продолжительность жизни.

Конфликт интересов отсутствует

Литература

1. Белялов Ф.И., Погодаева С.В., Зайцев А.П., Свистунов В.В., Семенов А.В. Медицинская демография и причины смертности населения Иркутска. Иркутск: РИО ИГМАПО, 2015. 39 с. (Beljalov F.I., Pogodaeva S.V., Zajcev A.P., Svistunov V.V., Semenov A.V. Medicinskaja demografija i prichiny smertnosti naselenija Irkutska. Irkutsk: RIO IGMAPO, 2015. 39 s.)
2. Демографический ежегодник России. 2014: Стат. сб. Росстат. М., 2014. Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312. Ссылка активна на 01.12.2015. (The Demographic Yearbook of Russia. 2015: Statistical Handbook. Moskow, Rosstat, 2015. 263 p.)
3. Walker E, McGee RE, Druss BG. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2015; 72(4): 334–341. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502.
4. Kitzlerova E, Anders M. The role of some new factors in the pathophysiology of depression and cardiovascular disease: overview of recent research. Neuro Endocrinol Lett. 2007; 28(6): 832–840.
5. Barton DA, Dawood T, Lambert EA, et al. Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? J Hypertens. 2007; 25(10): 2117–2124. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32829baae7
6. Kop WJ, Stein PK, Tracy RP, et al. Autonomic Nervous System Dysfunction and Inflammation Contribute to the Increased Cardiovascular Mortality Risk Associated With Depression. Psychosom Med 2010; 72(7): 626–635. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181eadd2b

7. von Kanel R. Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm. *Thromb Res.* 2015; 135, Suppl 1: S52–55. DOI: 10.1016/S0049-3848(15)50444-1
8. Austin AW, Wissmann T, von Kanel R. Stress and hemostasis: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(8): 902–912. DOI: 10.1055/s-0033-1357487
9. Погосова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска. *Кардиология.* 2011; 2: 59–66. (Pogosova G.V. Depressija — faktor riska razvitija ishemicheskoj bolezni serdca i prediktor koronarnoj smerti: 10 let nauchnogo poiska. *Kardiologija.* 2011; 2: 59–66).
10. Emily AK, James AF, Bush DE, et al. Relation of Anxiety and Adherence to Risk-Reducing Recommendations Following Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology.* 2009; 103[12]: 1629–1634. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.02.014
11. Murphy BM, Grande MR, Navaratnam HS, et al. Are poor health behaviours in anxious and depressed cardiac patients explained by sociodemographic factors? *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20(6): 995–1003. DOI: 10.1177/2047487312449593
12. Tomenson B, McBeth J, Chew-Graham CA, et al. Somatization and Health Anxiety as Predictors of Health Care Use. *Psychosom Med* 2012; 74(6): 656–664. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31825cb140
13. Dempe C, Junger J, Hoppe S, et al. Association of anxious and depressive symptoms with medication nonadherence in patients with stable coronary artery disease. *J Psychosom Res.* 2013; 74(2): 122–127. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2012.12.003
14. Bet PM, Penninx BW, van Laer SD, et al. Current and remitted depression and anxiety disorders as risk factors for medication nonadherence. *J Clin Psychiatry.* 2015; 76(9): e1114–1121. DOI: 10.4088/JCP.14m09001
15. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Ромасенко Л.В., Деев А.Д., Юферева Ю.М. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2012; 12: 59–66. (Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E., Romasenko L.V., Deev A.D., Jufereva Ju.M. Depressivnaja simptomatika uhudshaet prognoz serdechno-sosudistyh zabolevanij i snizhaet

prodolzhitel'nost' zhizni bol'nyh arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezni serdca. *Kardiologija*. 2012; 12: 59–66.)

16. Gump BB, Matthews KA, Eberly LE et al. Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Stroke*. 2005; 36(1): 98–102. DOI: 10.1161/01.STR.0000149626.50127.d0
17. Markkula N, Harkanen T, Perala J, et al. Mortality in people with depressive, anxiety and alcohol use disorders in Finland. *Br J Psychiatry*. 2012; 200(2): 143–149. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.094904
18. Lasserre AM, Marti-Soler H, Strippoli MP, et al. Clinical and course characteristics of depression and all-cause mortality: A prospective population-based study. *J Affect Disord*. 2016; 189: 17–24. DOI: 10.1016/j.jad.2015.09.010
19. Bogner HR, Morales KH, Reynolds CF 3rd, et al. Course of depression and mortality among older primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012; 20(10): 895–903. doi: 10.1097/JGP.0b013e3182331104
20. Zhang JP, Kahana B, Kahana E, et al. Joint Modeling of Longitudinal Changes in Depressive Symptoms and Mortality in a Sample of Community-Dwelling Elderly People. *Psychosom Med*. 2009; 71(7): 704–714. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181ac9bce
21. Almeida OP, Alfonso H, Hankey GJ, Flicker L. Depression, Antidepressant Use and Mortality in Later Life: The Health in Men Study. *PLoS ONE*. 2010; 5(6): e11266. DOI: 10.1371/journal.pone.0011266
22. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, et al. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. *Br J Psychiatry* 2013; 202(1): 22–27. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.112169
23. Houle JN. Depressive Symptoms and All-Cause Mortality in a Nationally Representative Longitudinal Study With Time-Varying Covariates. *Psychosom Med*. 2013; 75(3): 297–304. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31828b37be
24. Gallo JJ, Hwang S, Joo JH, et al. Multimorbidity, Depression, and Mortality in Primary Care: Randomized Clinical Trial of an Evidence-Based Depression Care Management Program on Mortality Risk. *J Gen Intern Med*. 2016; 31(4): 380–6. doi: 10.1007/s11606-015-3524-y
25. Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN et al. Depression and Ischemic Heart Disease Mortality: Evidence From the EPIC-Norfolk United Kingdom

- Prospective Cohort Study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 515–523. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07061018
26. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, et al. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Coronary Heart Disease in Women: Results From the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(11): 950–958. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.060
27. Lee PL. Depressive symptoms negate the beneficial effects of physical activity on mortality risk. *Int J Aging Hum Dev.* 2013; 76(2): 165–179.
28. Gallo JJ, Bogner HR, Morales KH, et al. The Effect of a Primary Care Practice-Based Depression Intervention on Mortality in Older Adults: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 689–698.
29. Gallo JJ, Morales KH, Bogner HR, et al. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ.* 2013; 346: f2570. doi: 10.1136/bmj.f2570.
30. Stewart JC, Perkins AJ, Callahan CM. Effect of Collaborative Care for Depression on Risk of Cardiovascular Events: Data From the IMPACT Randomized Controlled Trial. *Psychosomatic Medicine.* 2014; 76(1): 29–37. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000022
31. Saeed Mirza S, Arfan Ikram M, Hofman A, Tiemeier H. Anxiety does not predict mortality. A population-based study. *World Psychiatry.* 2015; 14(1): 103–104. doi: 10.1002/wps.20192
32. Mykletun A, Bjerkeset O, Overland S, et al. Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *Br J Psychiatry.* 2009; 195(2): 118–125. doi: 10.1192/bjp.bp.108.054866.
33. Phillips AC, Batty GD, Gale CR, et al. Generalized Anxiety Disorder, Major Depressive Disorder, and Their Comorbidity as Predictors of All-Cause and Cardiovascular Mortality: The Vietnam Experience Study. *Psychosom Med* 2009; 71(4): 395–403. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31819e6706
34. Phillips AC. Generalised Anxiety Disorder, Mortality and Disease: A Stronger Predictor than Major Depressive Disorder. In: *Anxiety and Related Disorders.* Edited by: Ágnes Szirmai. 2011.
35. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2015;170(6):1105-1115. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.013.

36. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of Cardiac Disease Severity in the Predictive Value of Anxiety for All-Cause Mortality. *Psychosom Med*. 2010; 72(1): 9–15. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181c64fc0
37. Kim HK, Park JH, Park JH, et al. Differences in Adherence to Antihypertensive Medication Regimens According to Psychiatric Diagnosis: Results of a Korean Population-Based Study. *Psychosom Med*. 2010; 72(1): 80–87. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181c4e3e9.
38. Bauer LK, Caro MA, Beach SR, et al. Effects of Depression and Anxiety Improvement on Adherence to Medication and Health Behaviors in Recently Hospitalized Cardiac Patients. *The American Journal of Cardiology*. 2012; 109(10): 1266–1271. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.12.017
39. Watkins LL, Blumenthal JA, Babyak MA, et al. Phobic Anxiety and Increased Risk of Mortality in Coronary Heart Disease. *Psychosom Med* 2010; 72(7): 664–671. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181e9f357
40. Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(10): 1566–1577. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK
41. Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014; 348: g1996. doi: 10.1136/bmj.g1996.
42. Belleville G. Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry*. 2010; 55(9): 558–567.
43. Marra EM, Mazer-Amirshahi M, Brooks G, et al. Benzodiazepine Prescribing in Older Adults in U.S. Ambulatory Clinics and Emergency Departments (2001–10). *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(10): 2074–2081. DOI: 10.1111/jgs.13666
44. Roelfs D, Shor E, Davidson K, Schwartz J. War-related stress exposure and mortality: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2010;39(6):1499-509. doi:10.1093/ije/dyq132.
45. Nielsen RN, Kristensen TS, Schnohr P, Gronbk M. Perceived Stress and Cause-specific Mortality Among men and Women: Results From a Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2008; 168(5): 481–491. DOI: 10.1093/aje/kwn157

46. Roelfs DJ, Shor E, Davidson KW, Schwartz JE. Losing Life and Livelihood: A Systematic Review and Meta-Analysis of Unemployment and All-Cause Mortality. *Social science & medicine* (1982). 2011;72(6):840-854. doi: 10.1016/j.socscimed.2011.01.005.
47. Aldwin CM, Molitor N-T, Avron S, Levenson MR, Molitor J, Igarashi H. Do Stress Trajectories Predict Mortality in Older Men? Longitudinal Findings from the VA Normative Aging Study. *Journal of Aging Research*. 2011;2011:896109. doi:10.4061/2011/896109.
48. Razvodovsky YE. Psychosocial distress as a risk factor of ischemic heart disease mortality. *Psychiatr Danub*. 2013; 25(1): 68–75.
49. Schwartz BG, Pezzullo JC, McDonald SA, et al. How the 2008 Stock Market Crash and Seasons Affect Total and Cardiac Deaths in Los Angeles County. *The American Journal of Cardiology*. 2012; 109(10): 1445–1448. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.01.354
50. Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, et al. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2012; 33(22): 2796–2803. doi: 10.1093/eurheartj/ehs288
51. Robert AK, Scott M, Justin L, et al. Comparison of Total and Cardiovascular Death Rates in the Same City During a Losing Versus Winning Super Bowl Championship. *The American Journal of Cardiology*. 2009;103[12]:1647–1650. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.02.012
52. Fang F, Fall K, Mittleman MA, et al. Suicide and Cardiovascular Death after a Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(14): 1310–1318. DOI: 10.1056/NEJMoa1110307
53. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2972–2984. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm504>