

СКРИНИНГ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БЕССИМПТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ

J.S. Berger^{1*}, C.O. Jordan², D. Lloyd-Jones³, R.S. Blumenthal⁴

¹ Department of Medicine, New York University School of Medicine, L.H.Charney Division of Cardiovascular Medicine. New York, New York. & Department of Medicine, University of Pennsylvania, Division of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Pennsylvania

² Department of Medicine, University of Minnesota, Division of Cardiovascular Medicine. Minneapolis, Minnesota

³ Departments of Preventive Medicine and Medicine, Northwestern University, Feinberg School of Medicine. Chicago, Illinois

⁴ Department of Medicine, J. Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease. Baltimore, Maryland

Перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК.

Статья J.S. Berger, C.O. Jordan, D. Lloyd-Jones, R.S. Blumenthal Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2010;55:1169–77 © 2010 by the American College of Cardiology Foundation

Скрининг сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов

J.S. Berger^{1*}, C.O. Jordan², D. Lloyd-Jones³, R.S. Blumenthal⁴

¹ Department of Medicine, New York University School of Medicine, L.H.Charney Division of Cardiovascular Medicine. New York, New York. & Department of Medicine, University of Pennsylvania, Division of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Pennsylvania

² Department of Medicine, University of Minnesota, Division of Cardiovascular Medicine. Minneapolis, Minnesota

³ Departments of Preventive Medicine and Medicine, Northwestern University, Feinberg School of Medicine. Chicago, Illinois

⁴ Department of Medicine, J. Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease. Baltimore, Maryland

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — основная причина смертности в западных странах и одна из ведущих причин смертности в мире. Риск ССЗ, связанных с атеросклерозом в течение всей последующей жизни у лиц в возрасте 50 лет, в среднем составляет 52% для мужчин и 39% для женщин с большими различиями в зависимости от тяжести факторов риска. Оценка сердечно-сосудистого риска может быть полезна для целенаправленного выбора профилактического лечения пациентов, у которых нет симптомов, но достаточно высок риск ССЗ. Стратификация пациентов в соответствии с риском ССЗ остается сложной, особенно в случаях с низким или промежуточным краткосрочным риском. Для облегчения оценки индивидуального риска было предложено несколько алгоритмов. Представлено описание 6 алгоритмов оценки риска: Фремингемской шкалы оценки риска развития ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых заболеваний (Framingham Risk Score for coronary heart disease events and for cardiovascular events); III отчета группы экспертов по оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых (Adult Treatment Panel III — ATP III); шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation); шкалы риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score); шкалы ASSIGN (Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment); алгоритма QRISK (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm). Описание шкалы включает характеристику популяций, в которых она была разработана и проверена, факторы риска, используемые при оценке, прогнозируемые исходы, результаты ROC (receiver-operating characteristic) анализа и ограничения применения. К нерешенным проблемам при оценке сердечно-сосудистого риска относятся: преимущество оценки 10-летнего риска по сравнению с риском в течение всей последующей жизни; целесообразность прогнозирования конечных точек, связанных с ССЗ или только с коронарной болезнью сердца; эффективность применения шкал риска, из которых исключены лабораторные показатели; возраст, в котором надо начинать оценивать риск; влияние расовых и половых различий на оценку риска и вопрос о том, должна ли оценка риска определять терапию. Авторы считают, что наилучший подход к выявлению и профилактике высокого риска ССЗ заключается в рутинной практике тестирования сердечно-сосудистых факторов риска и оценки с применением шкал риска. Авторы рекомендуем работникам здравоохранения обсуждать суммарный кардиоваскулярный риск и оценку кардиоваскулярного риска в течение последующей жизни с каждым пациентом для лучшего понимания пациентом будущего риска. Адекватное вмешательство, основанное на оценке риска, имеет потенциал для значительного снижения уровня риска в популяции.

Ключевые слова: сердечно-сосудистое заболевание, шкала риска, профилактика, инфаркт миокарда.

РФК 2010;6(3):381–390

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jeffrey.berger@nyumc.org

Краткое описание случая

56-летняя женщина без каких-либо симптомов сердечно-сосудистой патологии обратилась в приемную врача за медицинской помощью. Она не курит в настоящее время, но сообщила, что прекратила курить только 4 года назад, когда у её сестры в возрасте 54 лет развился ишемический инсульт. Случаев инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной сердечной смерти в семейном анамнезе у пациентки не было. Её артериальное давление в покое 138/76 мм рт.ст.,

уровень глюкозы натощак 109 мг/дл (6 ммоль/л), общий уровень холестерина 210 мг/дл (5,4 ммоль/л), уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) 42 мг / дл (1,1 ммоль/л) и уровень триглицеридов 201 мг/дл (2,3 ммоль/л). Больная никогда не принимала лекарственных препаратов, ведет малоподвижный образ жизни, индекс массы тела (вес в килограммах, разделенный на рост в метрах в квадрате) у неё составляет 31. Она хотела бы узнать, какой у неё риск ССЗ в будущем.

Клиническая проблема

ССЗ — основная причина смертности в западных странах и одна из ведущих причин смертности во всем мире. По оценкам, один из трех взрослых американцев имеет одно или более из сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом (ишемическую болезнь сердца — ИБС, цереброваскулярную болезнь или поражение периферических артерий) [1]. Риск атеросклеротических ССЗ в течение последующей жизни для лиц в возрасте 50 лет в среднем составляет 52% для мужчин и 39% для женщин с широкими различиями в зависимости от тяжести факторов риска [2]. Оценка индивидуального сердечно-сосудистого риска может быть полезна для целенаправленного выбора профилактического лечения пациентов, у которых нет симптомов, но достаточно высок риск ССЗ [3]. Для того чтобы облегчить индивидуальную оценку риска у пациентов, было предложено несколько алгоритмов. Большинство шкал оценки риска включали возраст, пол, уровень артериального давления, курение, сахарный диабет и показатели уровня липидов. В некоторые недавно предложенные шкалы оценки включены дополнительные факторы риска, в том числе применение антигипертензивной терапии, С-реактивный белок (СРБ), преждевременная ИБС в семейном анамнезе, низкое социально-экономическое положение, а также гликированный гемоглобин (гемоглобин А1с).

Хотя ожирение является фактором сердечно-сосудистого риска, оно часто не учитывается, поскольку его влияние в значительной степени опосредовано другими факторами риска в краткосрочной перспективе (в течение 5–10-лет по большинству алгоритмов оценки риска). Хроническое заболевание почек — другой очевидный фактор риска ССЗ — до сих пор не включено в методы оценки риска. Большинство населения имеет один или более факторов риска ССЗ [4]. Важность факторов сердечно-сосудистого риска была продемонстрирована в исследовании INTERHEART (исследование «случай-контроль», которое проводилось в 52 странах), показавшем, что оптимизация 9-ти легко измеряемых и потенциально модифицируемых факторов риска может привести к 90% снижению первоначального риска ИМ [5].

Стратегии профилактики ССЗ могут различаться по эффективности в зависимости от исходного уровня сердечно-сосудистого риска. Для правильной оценки соотношения риска и пользы какой-либо стратегии профилактики важно оценить абсолютное снижение риска. Если снижение относительного риска одинаково во всех группах риска, абсолютное снижение риска будет значительнее в когорте больных с высокой степенью риска, чем в когорте с низким уровнем риска. По этой причине очень важно точно оценивать сердечно-сосудистый риск. В зависимости от используемой

шкалы оценки риска один и тот же пациент может быть отнесен к различным уровням риска. Однако не следует смешивать точные количественные значения, получаемые при оценке по шкале риска и в значительной степени произвольно выбранные определения, которые присваиваются им профилактическими алгоритмами. Например, хотя 9,8% может представлять более низкий риск, а 10,2% — промежуточный риск, эти оценки различаются незначительно; однако при сравнении разных шкал оценки риска в большинстве случаев на основании таких величин больные могут быть отнесены в разные группы риска.

В этом контексте в качестве возможных средств количественной оценки риска у лиц без симптомов ССЗ были предложены различные шкалы оценки риска (табл. 1). Важно отметить, что осуществление только стратегии "высокого риска" вряд ли способно уменьшить общую распространенность ССЗ, так как население "с меньшим риском", которое в силу огромной численности является самой большой группой пораженных заболеваниями сердца, будет источником большинства сердечно-сосудистых событий. Таким образом, для социальных целей важно реализовать как профилактику высокого риска, так и подходы, рассчитанные на все население.

Стратегии и доказательства

Фремингемская шкала оценки риска (ФШР) (Framingham risk score — FRS). Исследование Framingham Heart Study — важное достижение [6], широко известное благодаря разработанной шкале оценки риска для прогнозирования возникновения событий, относящихся к ИБС, в течение 10 лет у людей без симптомов этого заболевания [7]. Факторы риска, используемые в Фремингемской шкале, включают возраст, пол, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (Хс ЛПВП), артериальное давление и курение. Важно отметить, что Фремингемская шкала оценки значима и может быть легко использована в клинической практике. ФШР для оценки «твердых» конечных точек, связанных с ИБС, включена в ряд рекомендаций по профилактике ССЗ [3,8,9] и используется для выбора тактики воздействия на факторы риска (табл. 1).

Адаптированная ФШР была включена группой экспертов в Национальную образовательную программу по выявлению, оценке и лечению повышенного холестерина крови у взрослых в США (III отчет группы экспертов по оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых — Adult Treatment Panel III - АТР III) для использования в рекомендациях по скринингу и лечению дислипидемий [3]. Хотя адекватная оценка риска по ФШР была подтверждена во многих группах населения, в том числе у американцев европейского про-

Таблица 1. Характеристика различных шкал оценки сердечно-сосудистого риска

Исследование [номер в списке литературы]	Включенные показатели риска	Оцениваемые исходы	Популяция, в которой проводилось исследование	Популяция, в которой проверена валидность шкалы	Показатель ROC-анализа	Ограничения применения
Фремингемская шкала [6,7]	Возраст, пол, АД, курение, применение антигипертензивных препаратов, ОХ, ЛПВП	ИБС (стенокардия, ИМ, внезапная смерть)	США, белые мужчины и женщины в возрасте от 30 до 62 лет	Мужчины, женщины, афроамериканцы, Европа, Средиземноморье и Азия	0,7744 (Ж) 0,7598 (М)	Возраст <30 лет и >65 лет; американцы японского происхождения, мужчины испанцы, женщины американки аборигенного происхождения, ГЛЖ, СД и тяжелая артериальная гипертензия
Суммарный сердечно-сосудистый риск (Global cardiovascular Risk) [2]	Возраст, пол, САД, курение, ОХ, ЛПВП, СД, применение антигипертензивных препаратов	ИБС, инсульт, ХСН или заболевание периферических артерий	США, белые мужчины и женщины в возрасте от 30 до 74 лет	Потомки участников Фремингемского исследования	0,793 (Ж) 0,763 (М)	Преимущественно для представителей европеоидной расы
SCORE [20]	Возраст, пол, курение, ОХ или отношение ОХ/ЛПВП, в соответствии с высоким или низким риском в регионе	Сердечно-сосудистые события с летальным исходом	Европа, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 64 лет	Европа	0,71-0,84	Не включает события без летального исхода, проведена оценка «одиночных» факторов риска, предпочтительнее, чем «обычная»
ASSIGN [23]	Возраст, пол, САД, ОХ, ЛПВП, + семейный анамнез, социальное положение	Смерть от ССЗ, госпитализация в связи с ИБС, АКШ или ЧКА	Шотландия, мужчины и женщины в возрасте от 30 до 74 лет	Шотландия	0,7841 (Ж) 0,7644 (М)	Немного лучше ФШР, тем не менее, завышает риск
Reynolds [21]	Возраст, САД, курение, ОХ, ЛПВП, СРБ, + семейный анамнез, гемоглобин A _{1c} при СД	ИМ, инсульт, реваскуляризация коронарных артерий или смерть от ССЗ	США, женщины в возрасте >45 лет	США, женщины	0,808 (Ж)	Преимущественно белой расы, только женщины, не поддается оценке социального статуса; АД, вес и семейный анамнез оценивались только со слов участниц исследования
QRISK [24, 25]	Возраст, пол, САД, курение, отношение ОХ/ЛПВП, + семейный анамнез, применение антигипертензивных препаратов, ИМТ, социальное положение	ИМ, ИБС, инсульт, транзитное нарушение мозгового кровообращения	Великобритания, мужчины и женщины в возрасте от 36 до 74 лет	Великобритания	0,7879 (Ж) 0,7674 (М)	«Домашнее преимущество», данные подтверждены для той же популяции, в которой они были получены
Reynolds, мужчины [22]	Возраст, пол, САД, курение, ОХ, ЛПВП, СРБ, + семейный анамнез, гемоглобин A _{1c} при СД	ИМ, инсульт, реваскуляризация коронарных артерий или смерть от ССЗ	США, мужчины в возрасте от 50 до 80 лет	США мужчины	0,7-0,741 (М)	Преимущественно белой расы, среднего возраста, социально-экономический статус и доступность медицинской помощи не поддаются оценке, семейный анамнез оценивался со слов участников исследования

АКШ – аортокоронарное шунтирование; АД – артериальное давление; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; Ж – женщины; ИБС – ишемическая (коронарная) болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; М – мужчины; САД – систолическое артериальное давление; ОХ – общий холестерин; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; СРБ – СРБ, исследованный высоко чувствительным методом; ФШР – Фремингемская шкала; ЧКА – чрескожная коронарная ангиография; ASSIGN – исследование Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment; ROC – операционная характеристика приемника (receiver-operating characteristic); QRISK – исследование QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm; SCORE – исследование Systematic Coronary Risk Evaluation

исхождения и афроамериканцев [10], точность её несколько ограничена среди некоторых европейских и азиатских популяций, и, кроме того, во ФШР не включены некоторые маркеры риска. Систематический обзор 27 исследований, где применялась Фремингемская система оценки в баллах, показал, что соотношение предсказанных и наблюдавшихся событий колебалось от недооценки порядка 0,43 в популяции высокого риска до превышения порядка 2,87 в популяции низкого риска [11]. ФШР была широко оценена при различных условиях, и многие из выявленных при этом проблем могут быть также значимыми для других систем оценки риска.

В дополнение к шкале оценки риска коронарных событий была разработана ФШР для совокупности всех ССЗ, связанных с атеросклерозом (ИБС, включая стенокардию, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий и сердечной недостаточности) [2], а также отдельные шкалы оценки риска каждого из этих заболеваний, в том числе риска заболеваний периферических артерий [12], инсульта [13] и сердечной недостаточности [14]. Помимо оценки 10-летнего риска были также разработаны шкалы оценки риска в течение всей последующей жизни [15, 16] и риска в течение последующих 30 лет жизни [17]. Эти последние шкалы оценки риска нуждаются в дальнейшей проверке.

III отчет группы экспертов по оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых — Adult Treatment Panel III — АТР III. В этом документе представлены обновленные рекомендации по оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых [3]. В АТР III выделены три категории риска ИБС, в зависимости от которых определены цели и формы терапии, снижающей уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс ЛПНП). Категория наиболее высокого риска (>20% в течение 10 лет) включает больных с ИБС и заболеваниями, эквивалентными ИБС (атеросклеротическими поражениями других артерий и сахарным диабетом). В этой категории рекомендуется поддерживать целевой уровень Хс ЛПНП <100 мг/дл.

Во второй категории риска, которая включает больных с множественными (≥ 2) факторами риска, рекомендуется целевой уровень Хс ЛПНП <130 мг/дл. Основные факторы риска включают курение, артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов, низкий уровень Хс ЛПВП, семейный анамнез преждевременной ИБС, возраст ≥ 45 лет у мужчин или ≥ 55 лет у женщин. Алгоритм АТР III стратифицирует больных в группы с риском развития ИБС в течение 10 лет >20%, от 10% до 20%, и <10%. Третья категория включает людей без факторов риска или с 1 фактором риска, а рекомендуемый целевой уровень Хс ЛПНП в этой категории составляет <160 мг/дл.

В 2004 году была предложена модификация категорий риска [18] с подразделением категории с множественными факторами риска на группу умеренно высокого риска (≥ 2 факторов риска с 10-летним риском развития ИБС от 10% до 20%) и группу умеренного риска (≥ 2 рисков факторы с 10-летним риском ИБС <10%). В группе умеренно высокого риска дополнительной целью лечения может быть снижение уровня Хс ЛПНП <100 мг/дл, в значительной степени обоснованное результатами исследования снижения уровня липидов у взрослых, получающих лечение в связи с артериальной гипертензией ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [19].

Шкала SCORE. Проект SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) был предназначен для повышения точности оценки риска у пациентов в Европе. Система оценки SCORE была разработана на основании данных более 200 000 пациентов, полученных при объединении результатов 12 европейских когортных исследований [20]. Шкала SCORE оценивает 10-летний риск первого фатального события, связанного с атеросклерозом, в том числе инфаркта миокарда, инсульта или аневризмы аорты. Оценка по этой шкале имеет большое значение, поскольку оценивается риск любого летального события, связанного с атеросклерозом, хотя при этом не оценивается риск несмертельных событий.

Факторы риска, используемые в системе SCORE, включают возраст, пол, общий холестерин, отношение уровня общего холестерина к уровню Хс ЛПНП, систолическое артериальное давление и курение. Уникальным аспектом системы SCORE являются отдельные шкалы оценки риска для регионов Европы с высоким и низким риском. Тем не менее, прогностическая значимость системы SCORE была высокой в каждой из когорт исследования в Европе. В настоящее время имеются несколько специальных версий шкалы SCORE для отдельных стран.

Шкала риска Рейнольдса — Reynolds Risk Score. Шкала риска Рейнольдса изначально была предназначена для разработки и проверки алгоритма оценки суммарного сердечно-сосудистого риска у здоровых женщин [21]. В ходе клинического исследования в США примерно у 25 000 исходно здоровых женщин, специалистов здравоохранения, было оценено влияние тридцати пяти факторов. Шкала риска Рейнольдса оценивает 10-летний суммарный риск сердечно-сосудистых событий (ИМ, ишемического инсульта, реваскуляризации коронарных артерий и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний).

Следует отметить, что непосредственно в ходе этого исследования такие факторы риска, как артериальное давление и масса тела, не измерялись, эти показатели сообщали сами участницы исследования. Это могло привести к уменьшению оценки прогностической

значимости этих факторов и стать причиной увеличения прогностической значимости других переменных. Кроме того, эта шкала оценки риска была проверена только в той популяции, при исследовании которой она была разработана.

Авторы предложили 2 модели шкалы оценки риска: наиболее точную и упрощенную клиническую (шкала риска Рейнольдса). Шкала риска Рейнольдса включает возраст, систолическое артериальное давление, гемоглобин А1с при наличии сахарного диабета, курение, уровень общего холестерина и Хс ЛПНП, С-реактивного белка при оценке методом высокочувствительного анализа и историю ИМ у родителей в возрасте до 60 лет. В отличие от ФШР и шкалы SCORE в шкале риска Рейнольдса оцениваются и учитываются такие факторы риска, как анамнез преждевременной ИБС у родителей и точный уровень СРБ.

Недавно шкала риска Рейнольдса со специфической для мужчин коррекцией была применена с хорошими результатами у здоровых мужчин без сахарного диабета [22]. Авторы показали, что в популяции мужчин, специалистов в области здравоохранения, включенных в клиническое исследование, добавление СРБ и истории ИМ у родителей в возрасте до 60 лет, как и у женщин, улучшает прогнозирование суммарного сердечно-сосудистого риска и изменение классификации риска по сравнению с классификацией по традиционной ФШР, включенной в АТР III.

Шкала ASSIGN. Шкала ASSIGN (Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment) была разработана с использованием репрезентативной базы данных в Шотландии [23]. Шкала была получена в популяции мужчин и женщин в возрасте от 30 до 74 лет без симптомов сердечно-сосудистых заболеваний. Шкала ASSIGN оценивает 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, диагноз ИБС, цереброваскулярной болезни при выписке из стационара или вмешательство на коронарной артерии.

К важным факторам риска при оценке по этой шкале относятся такие традиционные факторы, как количество выкуриваемых сигарет, а также низкий социальный уровень и семейный анамнез, но не ожирение. Новым в шкале ASSIGN было включение оценки индекса социального статуса, который может объяснять социальные различия при ССЗ.

Шкала риска QRISK. Шкала риска ССЗ QRISK (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm) была разработана на основании данных о большой популяции, наблюдавшейся первичной службой здравоохранения в Великобритании. Эта когорта состояла из 1,3 миллиона людей в возрасте от 35 до 74 лет без симптомов сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболева-

ний [24,25]. Шкала QRISK оценивает 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИМ, ИБС, инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения. Оцениваемыми факторами риска были возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление, соотношение общего холестерина и Хс ЛПНП, индекс массы тела, семейный анамнез ИБС, социально-экономическое состояние и лечение антигипертензивными средствами.

Это было первое исследование, использовавшее данные, полученные в популяции пациентов общемедицинской практики, а не результаты обсервационного исследования в заранее определенной когорте населения. Шкала QRISK, как и шкала ASSIGN, включает низкий социально-экономический статус, что является важным шагом в признании значения социальной депривации для оценки сердечно-сосудистого риска. Основной недостаток этой шкалы — то, что проверка валидности шкалы проводилась в той же популяции, на основании данных о которой шкала была разработана.

Дополнительные прогностические показатели

Хотя модели оценки риска в баллах могут улучшить точность прогноза, их внедрение в клиническую практику оставляет желать лучшего. Кроме того, эти модели разработаны на основании данных, полученных в разных группах населения, но используются применительно к больным. Однако это вполне соответствует нашей практике здравоохранения и применения медицинских вмешательств; доказательная медицина основана на приложении к больным при назначении лекарственной терапии или профилактического лечения средних эффектов, наблюдавшихся при клинических испытаниях. Для оценки бессимптомного атеросклероза было предложено применение ряда неинвазивных тестов, таких как лодыжечно-плечевой индекс (ankle-brachial index ABI), кальциноз коронарных артерий, толщина комплекса интима-медиа сонной артерии (intima media thickness, IMT) и электрокардиографические исследования с физической нагрузкой [26,27]. Многие из этих неинвазивных тестов преподносятся как потенциальные средства улучшения и, возможно, упрощения оценки сердечно-сосудистого риска у людей без симптомов ССЗ. Однако вопрос о целесообразности их использовании при скрининге ССЗ остается спорным [28,29].

Лодыжечно-плечевой индекс, который представляет собой отношение систолического артериального давления, определенного на лодыжке, к систолическому артериальному давлению, определенному на плече, быстро и легко поддается измерению и является индикатором поражений периферических артерий нижних конечностей, которые в подавляющем большинстве об-

условлены атеросклерозом. Недавно опубликованный анализ, объединивший результаты 16 международных когорт [30], показал, что оценка лодыжечно-плечевого индекса дает дополнительную независимую информацию о риске сверх оценки по Фремингемской шкале, а низкий лодыжечно-плечевой индекс примерно в два раза увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смертности и основных коронарных событий во всех категориях ФШР. Авторы этого анализа предложили новую формулу оценки риска, включающую лодыжечно-плечевой индекс и маркеры ФШР, и предполагают продолжить разработку и проверку этой модели.

Компьютерная томография позволяет неинвазивно обнаружить и оценить количественно кальциноз коронарных артерий. Кальциноз коронарных артерий и его степень, по-видимому, является очень полезным фактором для оценки риска, так как по существу дает визуальное представление о коронарном атеросклерозе. По данным исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), наблюдалась сильная связь между коронарным кальцинозом и случаями проявления ИБС со скорректированным относительным риском коронарных событий от 3,6 до 9,7 в зависимости от количественной оценки выраженности кальцификации [31]. С-индекс (дискриминантная точность) при оценке, учитывающей факторы риска с добавлением кальциноза артерий, был высоким — 0,83 для ИМ и смерти и 0,82 для всех проявлений ИБС (тогда как при оценке с учетом только факторов риска составил 0,79 и 0,77, соответственно; $p < 0,01$ при сравнении этих вариантов оценки) [31].

Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий считается маркером раннего атеросклероза. Этот показатель использовался в крупных популяционных исследованиях, но результаты его измерения очень зависят от специалиста, проводящего ультразвуковое исследование сосудов. В ряде исследований отмечалась умеренная, ступенчатая ассоциация между толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и наличием коронарного атеросклероза, а также риском будущих сердечно-сосудистых событий [32]. Однако при скорректированном анализе с учетом традиционных факторов риска значение толщины комплекса интима-медиа для оценки риска ослабевает. Кроме того, это исследование доступно только в отдельных центрах, и при применении в повседневной клинической практике результаты измерения толщины интима-медиа разными специалистами значительно различаются.

Отклонения от нормы результатов электрокардиографических исследований с физической нагрузкой имеют связь с повышенным риском ИМ и внезапной сердечной смерти [33]. Пробы с физической нагрузкой обладают существенным диагностическим и прогно-

стическим преимуществом по сравнению с изменениями ST-сегмента при обычном ЭКГ исследовании, в том числе для оценки физической работоспособности, восстановления частоты сердечного ритма, наличия или отсутствия аритмий и гемодинамических реакций.

Когортное исследование бессимптомных пациентов с наблюдением в течение более 20 лет показало, что пробы с физической нагрузкой имели сильное прогностическое значение, дополнительное к оценке по Фремингемской шкале, в отношении риска сердечно-сосудистой смерти у больных в категориях с риском событий, связанных с ИБС, менее 20% в течение 10 лет (при классификации по Фремингемской шкале) [27]. По данным Фремингемского исследования, пробы с физической нагрузкой давали дополнительную прогностическую информацию при оценке в моделях, скорректированных по возрасту и другим показателям Фремингемской шкалы, особенно в группе наиболее высокого риска (с прогнозируемым риском ИБС в течение 10 лет 20%) [34].

Нерешенные вопросы

Оценивать ли риск в течение последующих 10 лет или в течение всей последующей жизни? В последнее время делается акцент на риск ССЗ в течение всей последующей жизни. Среди людей без ССЗ в возрасте 50 лет, более чем у 50% мужчин и почти у 40% женщин в течение последующей жизни возникнут ССЗ. Должны ли мы уделять больше внимания оценке риска в течение всей жизни, чем в течение последующих 10 лет? Больные в возрасте 50 лет или моложе могут иметь очень высокий сердечно-сосудистый риск в течение всей последующей жизни, который может поддаваться снижению при сокращении факторов риска; но у таких больных может быть определен низкий 10-летний сердечно-сосудистый риск (из-за взвешенного значения возраста в формуле оценки 10-летнего риска), и они, соответственно, могут попасть в категорию низкого риска.

Оценка риска на протяжении всей последующей жизни может позволить политикам более активно привлекать общественный интерес к профилактике, диагностике и лечению ССЗ, особенно у молодых людей, которые имеют высокие долгосрочные риски. Кроме того, пожизненный риск потенциально может определять распределение ресурсов в целях улучшения здоровья населения и служб профилактики ССЗ, а также быть полезным при разработке эпидемиологических исследований. Тем не менее, оценка краткосрочного (10-летнего) риска полезна для идентификации пациентов, нуждающихся в активном снижении риска в краткосрочной перспективе. Этот уровень риска может оправдать применение агрессивных фармакологических средств и должен быть определен для уравнива-

ния эффективности, стоимости и безопасности терапии.

Сердечно-сосудистые заболевания или ИБС? Что следует оценивать в качестве конечной точки? В настоящее время имеются шкалы для оценки риска ИМ, инсульта, заболеваний периферических артерий, фибрилляции предсердий, реваскуляризации коронарных артерий и многих других проявлений сердечно-сосудистой патологии. Существует также шкала оценки суммарного риска всех ССЗ, связанных с атеросклерозом (ИБС, включая стенокардию, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий, и сердечной недостаточности) [2].

Хотя структура многих исследований была разработана с определением «жестких» конечных точек (ИМ, инсульта и смерти), включение более «мягких» и более субъективных конечных точек (таких как стенокардия, перемежающаяся хромота, сердечная недостаточность, операции реваскуляризации) имеет большое значение для определения перспектив пациента и стратегии действий. Пациенты и руководители здравоохранения могут выиграть от направления ресурсов для профилактики этих более «мягких» конечных точек на оценку группы риска больных и определение рекомендаций по ведению с возможной фармакотерапией пациентов (например, лечением аспирином и статинами) ранее, чем предлагается действующими национальными рекомендациями в целях снижения риска «жестких» конечных точек в будущем.

Шкалы оценки риска без включения лабораторных показателей. Из-за ограниченных ресурсов в некоторых регионах мира большое значение имеет разработка недорогих стратегий для оценки риска. Почти в каждой шкале оценки рисков в качестве маркеров риска включены отдельные лабораторные показатели. С целью упрощения прогнозирования риска и разработки методов оценки с использованием измерений, доступных в любой клинике или приемной, были проанализированы результаты Фремингемского исследования [2] и исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [33].

Gaziano и соавт. [35] провели оценку возможности столь же эффективного прогнозирования сердечно-сосудистого риска при применении шкалы без включения лабораторных исследований, как и при применении шкалы, включающей проведение лабораторных анализов. В модели шкалы без лабораторных показателей были использованы все факторы риска Фремингемской шкалы за исключением уровня липопротеидов высокой плотности и холестерина, которые были замещены индексом массы тела. Авторы показали, что шкала без включения лабораторных показателей почти не отличается по точности классификации риска ССЗ [35]. Поэтому для оценки рисков во всех случаях, когда недоступны лабораторные данные, должно быть

рассмотрено использование моделей, не включающих лабораторные исследования. Будущие исследования должны уточнить сравнительную оценку прогностической значимости моделей с включением лабораторных исследований и без включения лабораторных исследований.

В каком возрасте целесообразно начинать оценивать риск ССЗ? Многие из обсуждаемых шкал оценки риска не оценивались и не были подтверждены в популяции людей более молодого возраста. Это важно, поскольку более молодые люди могут иметь в течение всей последующей жизни очень высокий сердечно-сосудистый риск, который может поддаваться снижению при сокращении факторов риска, но так как у них может оказаться низким 10-летний риск, их будут рассматривать в категории низкого риска. В исследовании по прогнозированию риска у молодых взрослых было отмечено, что ФШР не позволяет выявить пациентов с высоким 10-летним риском в возрасте <40-лет, несмотря на наличие у них существенных факторов риска [36]. Действительно, хотя более молодые люди имеют более низкий уровень риска, такая оценка не представляет им полной картины их долгосрочного риска, снижает ценность информации о риске и, вероятно, снижает мотивацию и желание следовать рекомендациям. Кроме того, при наблюдающейся эпидемии развития ожирения в более раннем возрасте и сохраняющейся недостаточности физической активности многие молодые люди, вероятно, имеют повышенный долгосрочный риск.

Цель стратификации риска — избежать неблагоприятных клинических исходов, начиная как можно ранее изменять поведение и проводить лекарственную терапию, поэтому целесообразно оценить, когда врач должен начинать беспокоиться о том, что пациент имеет повышенный риск. Недавно полученные данные позволяют предположить, что у молодых взрослых (в возрасте ≤ 50 лет) с низким 10-летним риском и высоким риском $\geq 39\%$ в течение последующей жизни (по крайней мере, с 1 повышенным фактором риска, который поддается коррекции) чаще имеются субклинические ССЗ и прогрессирует атеросклероз по сравнению с пациентами с низкими оценками 10-летнего и пожизненного риска [37]. Это свидетельствует о потенциальной пользе начала агрессивных мер профилактики в более раннем возрасте у больных с низким краткосрочным, но высоким пожизненным прогнозируемым риском.

Расовые и половые различия. Абсолютные риски при любом варианте оценки могут различаться в зависимости от совокупности факторов риска, характерных для той или иной популяции, например в популяциях с расовыми или этническими особенностями. Это различие может быть связано как с различной

восприимчивостью к установленным факторам риска, так и с воздействием "новых" факторов риска. Ряд исследований указывает, что ФШР переоценивает риск событий, связанных с ИБС, у мужчин — американцев японского происхождения и латиноамериканцев, у женщин — американок аборигенного происхождения и в европейских и азиатских популяциях [10,38-40].

В 1999 г. рабочее совещание, организованное Национальным институтом Сердца, Легких и Крови для оценки использования Фремингемской шкалы в популяциях, отличающихся от Фремингемской, отметило сопоставимые результаты оценки риска ИБС по ФШР в популяциях белых американцев и афроамериканцев в США [40]. Однако такой фактор, как артериальное давление, в идеале должен иметь больший вес при оценке риска у темнокожих мужчин и женщин. Авторы также пришли к выводу, что такого рода различия распространяются на многие этнические группы, поэтому требуется корректировка абсолютной оценки риска на основании этнической принадлежности с использованием простой корректировки для учета различной исходной заболеваемости и распространенности факторов риска.

Разделение шкал прогнозирования риска у мужчин и у женщин в каждом из обсуждавшихся выше методов оценки риска иллюстрирует существенные различия между прогнозом у женщин и мужчин. Важным и по-прежнему не до конца понятным отличием является возникновение ССЗ на 10 лет позже у женщин, чем у мужчин. Различия между женщинами и мужчинами особенно заметны, если анализировать прогноз отдельных исходов. В более раннем возрасте женщины подвергаются более высокому риску инсульта, тогда как мужчины подвергаются более высокому риску ИМ. Кроме того, испытания эффективности аспирина для первичной профилактики показали, что аспирин эффективно снижает риск инсульта у женщин и ИМ у мужчин [41,42].

Тем не менее, для принятия решения о необходимости лечения аспирином или отсутствии необходимости в таком лечении современные рекомендации по применению аспирина Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации, как правило, используют ФШР оценки риска ИБС в течение 10 лет. По-видимому, для женщин, которые получают пользу от приема аспирина главным образом за счет снижения риска инсульта, для принятия решения о лечении следует использовать шкалу, включающую оценку риска инсульта. На самом деле, согласно последним рекомендациям Американской рабочей группы по профилактике заболеваний (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), показания к применению аспирина оцениваются для мужчин на основе риска ИБС, в то время как для женщин должны быть основаны на оценке риска инсульта [8].

Должна ли оценка риска определять тактику лечения?

Способы стратификации риска могут и должны использоваться в согласии с общепринятыми клиническими рекомендациями. Решение использовать или не использовать определенные лекарства для профилактики ССЗ у конкретного пациента зависит, в частности, от исходного сердечно-сосудистого риска у этого человека. Таким образом, при принятии решения о терапии аспирином в целях первичной профилактики следует рассмотреть общий риск ССЗ (и потенциальный вред аспирина).

Вышеописанные современные методы обеспечивают оценку абсолютного сердечно-сосудистого риска, что позволяет врачу принять обоснованное решение в интересах пациента. К сожалению, не существует шкал для правильной оценки потенциального риска побочных эффектов определенных лекарственных препаратов (например, тяжелых кровотечений при использовании аспирина или гиперкалиемии при блокаде ренин-ангиотензиновой системы). Оптимальное решение о лечении может быть принято только после надлежащей оценки соотношения пользы и рисков.

Тем не менее, существующие шкалы оценки риска ССЗ способствуют дальнейшему обсуждению изменений образа жизни и медикаментозной терапии, которые могут уменьшить вероятность возникновения или прогрессирования ССЗ. Эти методы краткосрочной и долгосрочной стратификации риска могут быть очень полезными для больного, так как не только помогают осознать риск, но также могут быть инструментом мотивации.

Современные рекомендации

Оценка сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов без ССЗ все чаще пропагандируется международными организациями и современными рекомендациями [3,8,9,18,43,44]. Рекомендации Американской кардиологической ассоциации [9] предлагают начинать оценивать 10-летний риск в возрасте 40 лет и повторять эту оценку каждые 5 лет (или более часто, если есть изменения факторов риска). Хотя никакие конкретные шкалы оценки не определены в качестве обязательных, авторы рекомендуют Фремингемскую шкалу оценки 10-летнего риска ИБС, признавая ее ограничения в некоторых расовых и этнических группах.

Американская кардиологическая ассоциация и Американская коллегия кардиологов в совместном заявлении [44] поддержали необходимость оценки риска, в первую очередь, с использованием Фремингемской шкалы для адекватной первичной профилактики. Европейское общество кардиологов рекомендует использовать систему SCORE [43] для оценки риска

Таблица 2. Оценка риска у больной в описанном случае

Шкала риска	Оценка риска
Фремингемская шкала	
Риск ИБС в течение 10 лет	2%
Суммарный риск ССЗ	10%*
Сердечный возраст/сосудистый возраст	73
Reynolds	6%
SCORE (сердечно-сосудистые заболевания с летальным исходом)	1%-2% †
QRISK	11%
ASSIGN	14%
Риск ССЗ в течение всей последующей жизни	39%
*Риск составлял 10% как при оценке с применением развернутой модели шкалы, так и при оценке упрощенной моделью шкалы без включения лабораторных исследований	
† 1% в стране с низким сердечно-сосудистым риском и 2% в стране с высоким сердечно-сосудистым риском	
Сокращения представлены в таблице 1	

смерти от ССЗ в течение 10 лет. Авторы всех этих принципов высказывают опасения, что любая оценка риска не является совершенной и не дает возможности самоуспокоенности. Поэтому лучше всем пациентам независимо от риска предоставить рекомендации по правильному питанию и ведению образа жизни.

Выводы и рекомендации

У пациентки в описанном случае оценки риска различаются в зависимости от того, какая шкала оценки будет применена (табл. 2). 10-летний риск "жестких" исходов, связанных с ИБС (ИМ и смерти от ИБС), составляет у больной 2%, в то время как суммарный 10-летний сердечно-сосудистый риск определяется в интервале от 6% до 14%. Риск ССЗ в течение всей последующей жизни оценивается у этой больной в 39% (50%, если включать ожирение в число основных факторов риска), что еще больше усложняет принятие решений. Недавно для лучшего понимания концепции риска было предложено понятие «сердечный возраст» (или «сосудистый возраст») [2]. «Сердечный возраст» этой 56-летней женщины с имеющимися факторами риска ССЗ соответствует «сердечному возрасту» 73-летней женщины с естественными факторами риска. В табл. 3 приведена оценка сердечно-сосудистого риска этой больной, полученная с использованием постоянных показателей ФШР для оценки 10-летнего риска ИБС, однако влияние других факторов риска (например, семейный анамнез, СРБ, индекс массы тела, а также социальное положение) при оценке по ФШР не учитывалось.

Лучшим подходом к высокому риску при оценке и профилактике ССЗ является рутинное тестирование для выявления факторов сердечно-сосудистого риска и

Таблица 3. Различия в оценке сердечно-сосудистого риска при расчете с применением нескольких опубликованных шкал риска

Шкала риска	Оценка риска
Фремингемская	
Риск ИБС в течение 10 лет	2%
Шкала Reynolds	
Отрицательный СА, СРБ 0,5 мг/л	2%
Отрицательный СА, СРБ 3,0 мг/л	3%
Отрицательный СА, СРБ 8,0 мг/л	4%
Положительный СА, СРБ 0,5 мг/л	3%
Положительный СА, СРБ 3,0 мг/л	5%
Положительный СА, СРБ 8,0 мг/л	6%
Шкала SCORE (ССЗ с летальным исходом)	
Страны с низким сердечно-сосудистым риском	1%
Страны с высоким сердечно-сосудистым риском	2%
Шкала QRISK	
Отрицательный СА, ИМТ <23 кг/м ²	6%
Отрицательный СА, ИМТ 23-32 кг/м ²	6%
Отрицательный СА, ИМТ ≥33 кг/м ²	7%
Положительный СА, ИМТ <23 кг/м ²	10%
Положительный СА, ИМТ 23-32 кг/м ²	11%
Положительный СА, ИМТ ≥33 кг/м ²	12%
Шкала ASSIGN*	
Отрицательный СА, SIMD <10	8%
Отрицательный СА, SIMD 10-29	10%
Отрицательный СА, SIMD ≥30	15%
Положительный СА, SIMD <10	13%
Положительный СА, SIMD 10-29	15%
Положительный СА, SIMD ≥30	23%
Риск ССЗ в течение всей жизни	39%
* В исследовании ASSIGN оценивался социально-экономический фактор риска SIMD (Scottish Index of Multiple Deprivation). SIMD может варьировать от 0,54 (наименее неблагоприятное социально-экономическое положение) до 87,6 (наиболее неблагоприятное социально-экономическое положение). СА – семейный анамнез, другие сокращения см. в таблице 1	

оценка выраженности риска. Такой подход, хотя и не является совершенным, позволяет выявлять население, для которого может быть полезным профилактическое лечение, эффективность которого была доказана в клинических испытаниях. Мы рекомендуем работникам здравоохранения обсуждать 10-летний риск ИБС, а также суммарный сердечно-сосудистый риск и оценку риска ССЗ в течение всей жизни с каждым пациентом для более полного представления будущего индивидуального риска. Использование шкал оценки суммарного сердечно-сосудистого риска и риска в течение всей последующей жизни позволит охватить профилактическими мерами все большее число больных на более ранних стадиях заболеваний и определить потребность в раннем и продолжительном воздействии на факторы риска. Вмешательства, назначаемые в соответствии с оценкой риска, потенциально могут значительно снизить долгосрочный риск.

Стратегии, направленные на уменьшение риска для данной пациентки, включают активные изменения

образа жизни, прием средств, снижающих артериальное давление, лекарственных препаратов, снижающих уровень холестерина, и применение аспирина. Мы считаем, что для принятия решения о целесообразности начала терапии и оценки баланса пользы и риска терапии должна использоваться оценка суммарного сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, валидность и

применимость каждой из шкал оценки риска нуждаются в дальнейшем изучении в будущих исследованиях, и только проспективные исследования с соответствующей структурой способны оценить, насколько применение шкал риска способно предупредить тяжелые последствия для здоровья и оптимизировать расходы на здравоохранение.

Литература

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21–181.
- D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–53.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
- Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2005;142:393–402.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
- Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46–51.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
- U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396–404.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: Consensus Panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388–91.
- D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180–7.
- Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006;92:1752–9.
- Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44–9.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991;22:312–8.
- Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:1197–204.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89–92.
- Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791–8.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078–84.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
- 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.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611–9.
- Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243–51.
- Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–6.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart* 2008;94:34–9.
- Greenland P, Smith SC Jr., Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;104:1863–7.
- Mora S, Redberg RF, Sharrett AR, Blumenthal RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation* 2005;112:1566–72.
- Cohn JN, Duprez DA. Time to foster a rational approach to preventing cardiovascular morbid events. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:327–9.
- Greenland P, Lloyd-Jones D. Defining a rational approach to screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:330–2.
- Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336–45.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–67.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260–311.
- Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham risk score. *Circulation* 2004;110:1920–5.
- Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I follow-up study cohort. *Lancet* 2008;371:923–31.
- Berry JD, Lloyd-Jones DM, Garside DB, Greenland P. Framingham risk score and prediction of coronary heart disease death in young men. *Am Heart J* 2007;154:80–6.
- Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;119:382–9.
- Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1267.
- Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr., et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 2004;291:2591–9.
- Grundy SM, D'Agostino RB Sr., Mosca L, et al. Cardiovascular risk assessment based on US cohort studies: findings from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Circulation* 2001;104:491–6.
- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306–13.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–414.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481–92.