

Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии

Р.Г. Оганов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии, Москва, Россия

Failed expectations and paradoxes of preventive cardiology

R.G. Oganov

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Научной основой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом, является концепция факторов риска (ФР): первопричина этих заболеваний окончательно не установлена, однако обнаружены факторы, способствующие их развитию и прогрессированию — ФР. Основой этой концепции послужило Фремингемское эпидемиологическое исследование, выполненное в США в 60-х годах прошлого столетия. Последующие эпидемиологические работы позволили развить концепцию ФР и установить, что связь между ФР и развитием заболевания является непрерывной, и трудно, а иногда и невозможно, определить границу между нормой и патологией. Эта связь не всегда является прямолинейной, а может быть J или U образной. Основные ФР ССЗ являются общими для других неинфекционных заболеваний (НИЗ), что создает предпосылки для интегрированных программ профилактики НИЗ. С практической точки зрения важно определение у пациента суммарного индивидуального риска, т. к. у одного человека часто имеется несколько ФР, которые со временем могут меняться в разных направлениях. У лиц, уже страдающих ССЗ, коррекция ФР должна обязательно входить в программу лечения и быть более агрессивной, чем у лиц без ССЗ [1].

При выявлении положительной связи между каким-либо фактором и заболеванием возникает вопрос: является ли эта связь причинной и приведет ли устранение или снижение уровня данного ФР к снижению заболеваемости и смертности. Существующие критерии помогают определить наличие причинной связи между фактором и событием:

- постоянство: выявленная ассоциация подтверждена в разных исследованиях;
- устойчивость (сила связи) — полученный эффект достаточно убедительный и риск заболевания возрастает с увеличением экспозиции;
- специфичность — имеется четкая связь между определенным ФР и конкретным заболеванием;
- последовательность во времени — воздействие ФР предшествует заболеванию;
- соответствие — выявленная ассоциация является биологически возможной.

Казалось бы, что с концепцией ФР все ясно, и страны, которым за последние 30 лет удалось добиться заметного снижения смертности от ССЗ (США, Австралия, Финляндии и др.), все использовали данную концепцию при разработке и реализации профилактических программ. Американцы, проанализировав причины снижения смертности от коронарной болезни сердца (КБС), пришли к выводу, что в 44% это было обусловлено воздействием на ФР [2].

Однако, в реальной жизни все оказалось значительно сложнее, и коррекция ФР, сильная связь которых с заболеванием была доказана в ходе эпидемиологических исследований, не всегда приводила к снижению смертности, кроме того ассоциации ФР со смертностью у лиц практически здоровых и, уже страдающих ССЗ, в ряде случаев оказались разными.

Избыточная масса тела, ожирение

Положительная связь между избыточной массой тела (МТ), ожирением и последующим развитием ССЗ у первоначально здоровых людей установлена во многих эпидемиологических исследованиях.

Причем в последующие годы абдоминальному ожирению стали предавать большее значение как предиктору заболеваний, обусловленных атеросклерозом, по сравнению с индексом МТ (ИМТ) [3,4]. В рекомендациях по профилактике ССЗ различных обществ как международных, так и национальных, всегда подчеркивается необходимость нормализации МТ (ИМТ < 25 кг/м²). Хотя были исследования, где связь между МТ и смертностью от ССЗ носила криволинейный характер [5]. Подробно это отражено в обзоре литературы И.А.Гундарова и С.В.Матвеевой 2000 [6].

Ситуация становится необычной, а в ряде случаев парадоксальной, при изучении связи МТ со смертностью у лиц, уже страдающих ССЗ.

Мета-анализ 40 исследований с участием больных ишемической болезнью сердца (ИБС), показал, что наименьшая сердечно-сосудистая смертность и общая смертность были при ИМТ 25-29,9 кг/м², т. е. у лиц с избыточной МТ. У пациентов с ИМТ < 20 кг/м² смертность сердечно-сосудистая и общая были на 37% и 45% соответственно, выше, чем у пациентов с ИМТ 20,0–24,9 кг/м² [7].

Среди пациентов с АГ, имеющих стабильную ИБС, риск смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и нефатального инсульта были в 1,5 раза выше при ИМТ < 20 кг/м² по сравнению с нормальной МТ [8].

Среди пациентов, переживших ИМ или подвергшихся операции чрескожной коронарной ангиопластики, наивысшая смертность наблюдалась у пациентов с наименьшим ИМТ. Риск смерти пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), имевших высокую и очень высокую степень ожирения, был значительно ниже и составлял 0,3 по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ [9-11].

Проспективные наблюдения за 15532 пациентами в рамках исследования CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) показали, что частота первичных точек (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) и общая смертность среди пациентов с атеротромботическими заболеваниями были самыми высокими среди пациентов первой квартили — ИМТ 12,96-25,08 кг/м² и ступенеобразно снижались по направлению к самой высокой четвертой квартили — ИМТ 31,28-67,77 кг/м². По сравнению с первой квартилью риск сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов четвертой квартили ИМТ составлял 0,71 и 0,65 соответственно, т. е. был на 29% и 35% ниже [12].

Во всех этих исследованиях учитывалось влияние других ФР и клинических состояний. Четкого однозначного объяснения причин данного парадокса нет. Высказывается предположение, что у лиц с низкой МТ имеется неизвестный ФР, приводящий

к неблагоприятному исходу. Возможно, ожирение является ФР развития заболевания, однако после его появления становится защитным фактором, благодаря метаболическому резерву [13].

Анализ имеющихся исследований позволяет предполагать, что связь между МТ и ССЗ сложная и может различаться в зависимости от того, имеется или нет у пациента заболевание. При этом надо иметь в виду, что лица с низкой МТ, страдающие атеротромботическими болезнями, имеют высокий риск неблагоприятного исхода, что возможно следует учитывать при консультировании подобных пациентов.

Курение

Курение как ФР ССЗ и преждевременной смерти доказан многочисленными исследованиями и является общепризнанным фактом. Появление результатов исследования Fongow GC, et al 2008 [14] дало основание вновь вернуться к “парадоксу курения”. Несмотря на то, что курение является сильным, независимым ФР сердечной недостаточности (СН) [15,16], в этом исследовании было показано, что у госпитализированных с СН курильщиков риск госпитальной смерти, даже после учета других ФР, был ниже, чем у некурящих — отношение шансов (ОШ) 0,70, а ранняя смертность, через 60-90 дней после выписки из больницы, была одинаковой в обеих группах.

“Парадоксы курения” были обнаружены и раньше при ИМ и ишемическом инсульте. У больных ИМ риск ранней смерти у курильщиков был ниже, чем у некурящих, включая больных, леченных тромболитиками и прямым чрескожным коронарным вмешательством [17-19].

У курильщиков, подвергшихся тромболизису, наблюдалось более выраженное снижение показателей шкалы тяжести инсульта через 24 ч, чем после тромболизиса у некурящих больных, а также более низкий риск смерти [20].

Suskin N, et al. 2008 [21] следующим образом интерпретируют результаты у больных с СН. Значительный компонент вредного влияния курения у таких больных является быстро обратимым, поэтому вынужденный отказ от курения в госпитале плюс обычная терапия повлияли на прогноз этих больных в большей степени, чем только обычная терапия у некурящих больных.

Что касается более благоприятного прогноза у курильщиков после ИМ, то высказано предположение, что у этих больных в развитии ИМ большую роль играл тромбоз, а не атеросклеротическая бляшка, что в дальнейшем имело у них прогностическое значение [17,18].

Окислительный стресс

Многочисленные экспериментальные исследования и клиническое изучение влияния различных

препаратов на отдельные маркеры, связанные с действием окислительного стресса: эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность, свидетельствуют о важной роли окислительного стресса в патогенезе атеросклероза и связанных с ним заболеваний [22,23]. Одним из возможных механизмов служит влияние стресса на окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Известно, что витамины Е и С подавляют окисление ЛНП, были предприняты попытки использовать эти витамины для снижения воздействия окислительного стресса, однако они не принесли ожидаемого результата. В длительных, рандомизированных, клинических исследованиях не было получено профилактического эффекта витамина Е на сердечно-сосудистые события и злокачественные новообразования, при этом такое лечение увеличивало риск СН у больных сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и у здоровых женщин [24,25]. Лечение витамином С не предупреждало сердечно-сосудистые события у женщин высокого риска и у пожилых мужчин [26,27].

Н.А.Грацианский 2002 [28], анализируя клинические исследования, в которых изучалось возможное профилактическое действие таких антиоксидантов как витамины Е, С, β -каротин, селен, приходит к заключению о неэффективности антиокислительных витаминов в профилактике КБС и ее осложнений.

Отсутствие в рандомизированных, клинических исследованиях положительного эффекта антиокислительной терапии витаминами объясняют тем, что они не блокируют полностью механизмы реализации окислительного стресса, и остается влияние других важных процессов, таких как гладкомышечная пролиферация и повреждение сосудистых функций. Возможно использование комбинированной терапии, контролирующей различные механизмы влияния окислительного стресса на развитие атеросклероза, окажется более эффективным [23].

Гормональная заместительная терапия

Гормональная заместительная терапия (ГЗТ) у женщин после менопаузы привлекает большое внимание специалистов, занимающихся профилактикой ССЗ. Этому способствуют как экспериментальные исследования кардиопротективных эффектов эстрогенов, так и клинико-эпидемиологические данные — развитие ИБС у женщин позже, чем у мужчин, и ее быстрый рост после наступления менопаузы. Кардиопротективный эффект эстрогенов объясняют их благоприятным влиянием на липидный спектр, факторы свертывания крови и вазомоторный тонус.

В наблюдательных, эпидемиологических исследованиях так же было показано, что риск ССЗ ниже у женщин, принимающих эстрогены в постменопа-

зуальном периоде [29,30], что дало основание для проведения клинических исследований о влиянии ГЗТ на сердечно-сосудистые события. Однако результаты клинических исследований оказались неоднозначными. Мета-анализ этих исследований показал, что ГЗТ увеличивает риск инсульта [31] и венозных тромбоэмболических осложнений, включая легочную тромбоэмболию и тромбоз глубоких вен [32,33].

Исследования HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) [34,35] разочаровало сторонников применения ГЗТ после менопаузы. В результате 4-летнего наблюдения не было выявлено различий между группами вмешательства и сравнения (плацебо) по частоте ИМ и случаев смерти от КБС. Более того, в течение первого года число таких событий было больше в группе принимавших эстрогены.

Анализ влияния ГЗТ на ССЗ дал основание Н.А.Грацианскому еще в 2000г прийти к выводу, что если и существуют показания к применению ГЗТ эстрогенами, то предупреждение КБС в их число не входит [36].

Недавно выполненный мета-анализ всех исследований, изучавших влияние ГЗТ на артериальные и венозные сосудистые события (цереброваскулярные, коронарные, венозный тромбоэмболизм), показал увеличение риска инсульта (ОШ 1,32), венозных тромбоэмболических событий (ОШ 2,05) и отсутствие влияния на коронарные события (ОШ 1,02). При этом тяжесть инсульта была выше при ГЗТ (ОШ 1,31), а добавление к эстрогенам прогестерона увеличивало вдвое риск венозных тромбоэмболических эпизодов. Не было выявлено достоверной связи между возрастом и риском событий [37].

Таким образом, пока отсутствуют убедительные данные, что ГЗТ после менопаузы улучшает прогноз, более того имеются клинические исследования о негативном влиянии этой терапии на некоторые сердечно-сосудистые события, все это не дает основания для широкого применения ГЗТ с целью профилактики ССЗ. Выдвинута гипотеза, что ГЗТ может быть более эффективной у женщин с постменопаузальными жалобами (приливы, потливость и др.), что не учитывалось в ранее выполненных исследованиях.

Гипергомоцистеинемия

Связь между уровнем гомоцистеина плазмы и атеротромбозом изучалась в многочисленных, в т.ч. проспективных, когортных исследованиях [38]. В эпидемиологических исследованиях Stampfer MY, et al. 1992 [39], Wald NY, et al. 1998 [40], Arnesen E, et al. 1995 [41], Pery IY, et al. 1995 [42], Nygard O, et al. 1997 [43], Graham I, et al. 1997 [44], Ray YG 1998 [45] была обнаружена отчетливая положительная связь между уровнем гомо-

цистеина плазмы и развитием ИБС, ИМ, инсульта, венозного тромбоза. Регрессионный анализ свидетельствовал о том, что такая ассоциация не зависит от других факторов, т. е. является независимой.

Эти данные давали основание для проведения клинических исследований с целью снижения уровня гомоцистеина плазмы и сердечно-сосудистого риска, тем более что коррекция гипергомоцистеинемии легко достигается применением фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂. В США и Канаде фолиевую кислоту с целью снижения уровня гомоцистеина плазмы даже стали добавлять в муку, и это совпало со снижением в этих странах сердечно-сосудистой смертности [46].

Однако результаты рандомизированных, клинических исследований, изучавших влияние длительного применения фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ на сердечно-сосудистый риск разочаровали исследователей.

В исследованиях VISP (The Vitamins Intervention for Stroke Prevention) [47] изучалось влияние низких и высоких доз фолиевой кислоты и витаминов В₆ и В₁₂ на риск повторного инсульта, коронарные события и смерть. Двухлетнее наблюдение не выявило достоверных положительных результатов высоких доз по сравнению с низкими.

В исследованиях NORVIT (The Norwegian Vitamin Trial) [48] изучалось влияние фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ на клинические исходы пациентов, недавно перенесших ИМ. Это исследование не выявило влияния терапии, снижающей уровень гомоцистеина, на выживаемость пациентов. Более того, было отмечено, хотя и статистически незначимо, увеличение числа злокачественных новообразований.

Эффект терапии, снижающей уровень гомоцистеина (фолиевая кислоты, витамины В₆ и В₁₂), на сердечно-сосудистый риск изучался в большом исследовании HOPE-2 Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation – 2) продолжительностью 5 лет с участием 5522 пациентов с анамнезом ССЗ. Влияние терапии на сердечно-сосудистую смертность или суммарный сердечно-сосудистый риск отсутствовало, хотя отмечалось снижение смертности от инсульта [49].

Однозначного объяснения негативных результатов лечения, снижающего уровень гомоцистеина, нет. Возможно, это связано с некоторыми неблагоприятными сосудистыми эффектами фолиевой кислоты (способствует пролиферации клеток, вызывает реметилирование гомоцистеина в метионин, что в свою очередь приводит к снижению S-аденозилгомоцистеина и увеличению S-аденозилметионина), а также тем фактом, что некоторые клинические исследования проводились в странах, где в муку добавляется фолиевая

кислота и ее дополнительный прием не оказывает эффекта. В целом, пока нет доказательств, что терапия фолиевой кислотой и витаминами В₆ и В₁₂ снижает сердечно-сосудистый риск [50].

Инфекции

В 90-х годах прошлого века благодаря результатам клинических и эпидемиологических исследований стала активно обсуждаться связь хронической инфекции с развитием атеросклероза и связанных с ним заболеваний. При этом особое внимание обращали на инфекции, обусловленные *Helicobacter pylori*, *Chlamidia pneumoniae*, *Cytomegalovirus* и *Herpes simplex*.

Ретроспективные исследования указывали на позитивную связь инфекции с ИБС, однако проспективные исследования не доказали наличия ассоциации между ними [51]. Несмотря на то, что попытки антибактериального и противовирусного лечения больных нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q на ЭКГ дали обнадеживающие результаты, необходимы более весомые и убедительные результаты [52]. Результаты двух крупных исследований ACES (A Zithromycin and Coronary Events Study) и PROVE-IT (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) показали, что антибиотики не оказывают благоприятного действия на пациентов с острыми и хроническими формами ИБС, что дало даже основание говорить о гибели инфекционной гипотезы атеросклероза [53].

Остается нерешенным целый ряд вопросов:

- являются ли микроорганизмы прямыми участниками атерогенеза или они всего лишь свидетели его развития;
- играет ли роль реактивация латентного патогенного микроорганизма и если да, то где он локализуется;
- будет ли антибактериальная или противовирусная терапия эффективными в профилактике и лечении атеросклероза;
- может ли вакцинация быть эффективным методом профилактики атеросклероза.

Пока не будут получены убедительные ответы на эти вопросы, использование антибактериальной и противовирусной терапии для профилактики и лечения заболеваний, обусловленных атеросклерозом, не может быть рекомендовано.

Заключение

Эпидемиологические исследования внесли большой вклад в профилактическую кардиологию и явились основой создания концепции ФР, широко и успешно используемой во всем мире при выполнении профилактических программ. Эпидемиологические исследования часто являются основанием для проведения клинических работ, однако, как показывает представленный анализ, не следует

во всех случаях ожидать, что лечение будет эффективным, даже если в эпидемиологических исследованиях была обнаружена сильная положительная связь между ФР и заболеванием. Возможно также, что в некоторых ситуациях, когда налицо выраженные клинические признаки заболевания, влияние ФР на исход может быть не такой как у практически здоровых людей. В то же время неудача клинических исследований не означает, что изученный ФР не

влияет на патогенез заболевания, т. к. в подобных ситуациях нельзя исключить, что вмешательство было неадекватным или несвоевременным.

Тем не менее, в тех случаях, когда в рандомизированных, клинических исследованиях не удается обнаружить улучшения прогноза при воздействии на ФР, то эти профилактические вмешательства не могут быть рекомендованы для широкого использования.

Литература

1. Болезни сердца. Ред. Р.Г.Оганов, И.Е.Фомина. Москва "Литтеппа" 2006.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the disease in U.S. deaths from coronary heart disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
3. Pischon T, Boeing H, Hoffman K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359: 2105-20.
4. Canoy D, Bockholdt SM, Wareham N, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation* 2007; 116: 2933-43.
5. Mc Gee DL. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty six observational studies. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 87-97.
6. Гундаров И.А., Матвеева С.В. Недостаточная масса тела как фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер архив* 2000; 1: 72-4.
7. Romero-Corral A, Montori YM, Somers VK, et al. Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666-78.
8. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120: 863-70.
9. Buettner HJ, Mueller C, Gick M, et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1694-701.
10. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DK, Gail MN. Excess deaths associated underweight, overweight and obesity. *JAMA* 2005; 293: 1861-7.
11. Kelly RV, Hsu A, Topol E, Steinhubl S. The influence of body mass index on outcomes and benefit of antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 115-9.
12. Mak KH, Bhatt M, Shao M et al. The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high risk of artherothrombotic disease. *Eur Heart J* 2009; 30: 857-65.
13. Andreotti F, Rio T, Lavorgna A. Body fat and cardiovascular risk: understanding the obesity paradox. *Eur Heart J* 2009; 30: 752-4.
14. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. A smokers paradox in patients hospitalized for heart failure: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur Heart J* 2008; 29: 1983-91.
15. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002.
16. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
17. Kelly TL, Gilpin E, Ahnve E, et al. Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am Heart J* 1985; 110: 535-41.
18. Barbash GI, Reiner J, White HD, et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoking paradox" from the GUSTO-I trial with angiographic insights. *JACC* 1995; 26: 1222-9.
19. Hasadi D, Lerman A, Rihal ES, et al. Smoking status and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 612-20.
20. Ovbiagele B, Saver JL. The smoking-thrombolysis paradox and acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 293-5.
21. Suskin N, Pipe A, Prior P. Smokers paradox or not in heart failure, just quit. *Eur Heart J* 2008; 29:1932-3.
22. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2000; 7: 48-61.
23. Koh KK, Oh PC, Quon M. Does reversal of oxidative stress and inflammation provide vascular protection. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 649-59.
24. Lonn E, Bosch J, Yusuf E, et al. HOPE HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1338-47.
25. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Vitamin E in primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women' Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56-65.
26. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta-carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women' Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1610-8.
27. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamin E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2123-33.
28. Грацианский Н.А. Очередное (окончательное?) подтверждение неэффективности антиоксидантных витаминов в профилактике коронарной болезни сердца и ее осложнений. *Кардиология* 2002; 2: 85-6.
29. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
30. Sarrel PM. Cardiovascular disease in women: implication of hormone replacement therapy. *Int J Fert Menopausal Stud* 1996; 41: 90-3.
31. Bath P, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 432.
32. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomized trials on long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-4.
33. Peverill R. Hormone therapy and venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 17: 149-64.
34. Barrett-Conor E, Wenger NK, Grady D, et al. Coronary heart

- disease in women, randomized clinical trials, HERS and RUTH. *Maturitas* 1998; 31: 1-7.
35. Halley S, Grudy D, Bush T, et al. for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
36. Грацианский Н.А. Если и существуют показания для применения гормональной заместительной терапии эстрогенами, то предупреждение КБС в их число пока не входит. *Кардиология* 2000; 6: 23.
37. Sare GM, Gray LJ, Bath MW. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2031-41.
38. Hankey G, Eikelboom. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-12.
39. Stampfer MJ, Malinow R, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-81.
40. Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al. Homocysteine and ischemic heart disease: results of prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862-7.
41. Arnesen E, Refsum H, Bonna KJ, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704-9.
42. Pery IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395-8.
43. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.
44. Graham IM, Daly LE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
45. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor of venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2101-16.
46. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006; 113: 1335-43.
47. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP). *JAMA* 2004; 291: 565-75.
48. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-88.
49. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-77.
50. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 6-15.
51. Wong ND, Ridker PM. Thrombosis, inflammation and infection in Preventive Cardiology. *Mc Graw-Hill Health Profession Division*. USA 2000.
52. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al. Randomized trial of roxithromycin in non Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350: 404-7.
53. Kaski JC. ACES и PROVE-IT: гибель инфекционной гипотезы атеросклероза. *Европейский кардиологический журнал по факсу*. 20/01/05, vol. X, N6.

Поступила 10/09-2009