

**ЗНАЧЕНИЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ФОЛАТА
И ВИТАМИНА В12 ДЛЯ РАЗВИТИЯ
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ
ИБС, ПОДВЕРГНУТЫХ ПЛАНОВОМУ
ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ
ВМЕШАТЕЛЬСТВУ**

**Шахматова О.О.¹, Комаров А.Л.¹, Коткина Т.И.¹,
Самко А.Н.¹, Ребриков Д.В.². (Москва)**

**1- Институт Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗиСР РФ
2- НПФ «ДНК-технология»**

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА - НЕЗАВИСИМЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

Homocysteine Studies Collaboration (2002г.)

	Количество событий	Стандартизованный ОР (95% ДИ) развития события при ↓ гомоцистеина на 25%			
		По полу и возрасту	По полу, возрасту и курению	По полу, возрасту, курению и САД	По полу, возрасту, курению, САД и общему холестерину
ИБС	1855	0,83 (0,77-0,9)	0,85 (0,78-0,91)	0,89 (0,82-0,96)	0,89 (0,83-0,96)
ИИ	435	0,77 (0,66-0,9)	0,78 (0,67-0,91)	0,81 (0,69-0,96)	0,81 (0,69-0,95)

**ОР развития ИБС и ишемического инсульта снижается,
соответственно, на 11 и 19% при снижении уровня
гомоцистеина на 25%**

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГОМОЦИСТЕИНА

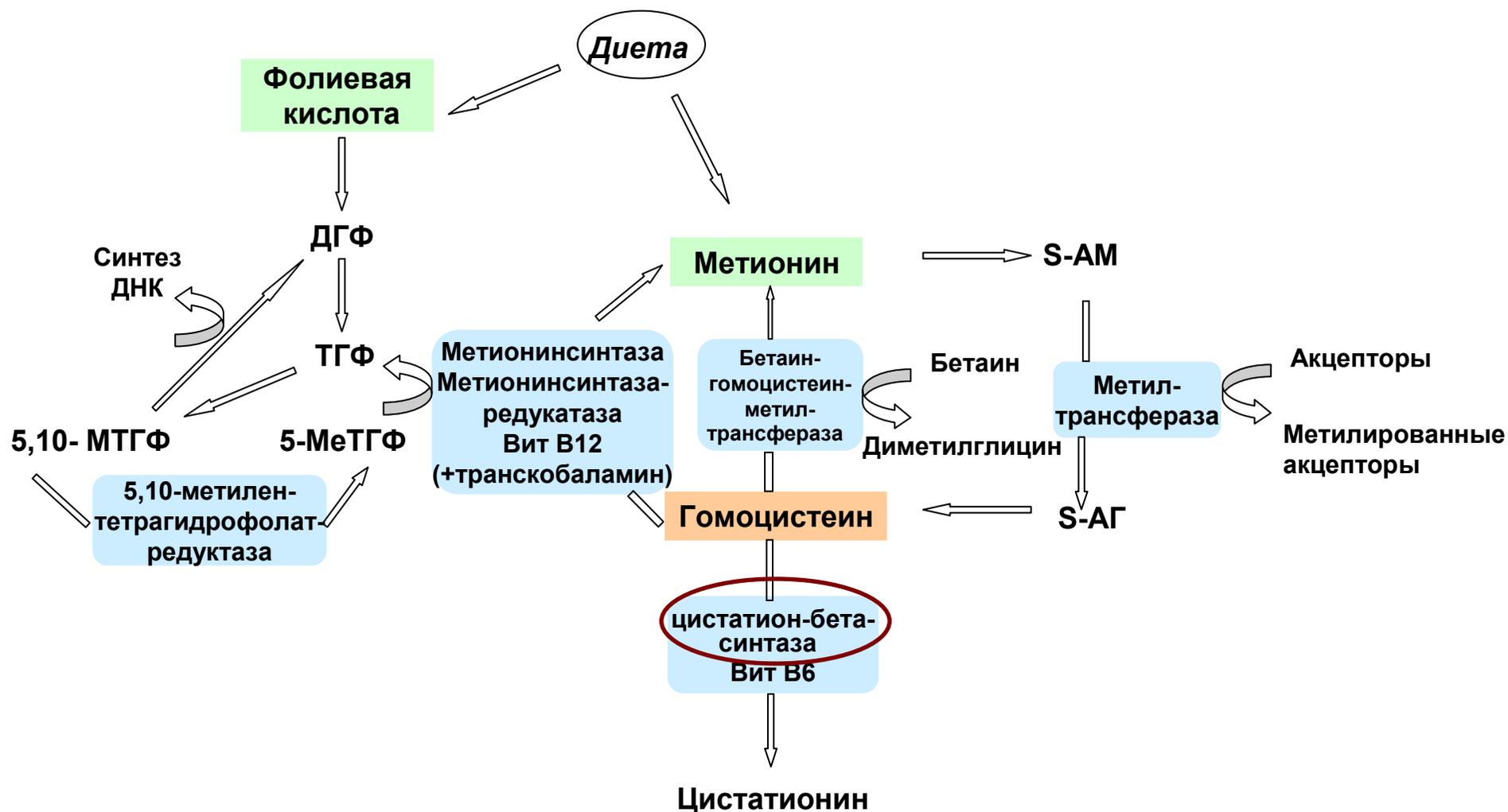
ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ:

- активация адгезии и агрегации тромбоцитов
- уменьшение уровня гепарин сульфата, тромбомодулина, снижение активности протеина С
- активация факторов свертывания V и XII, повышение уровня тканевого фактора

ПРОАТЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- развитие эндотелиальной дисфункции (снижения синтеза NO)
- апоптоз эндотелиоцитов, пролиферация гладких миоцитов
- ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса с активацией матриксных металлопротеиназ
- провоспалительный, прооксидантный эффект, активация модификации ЛПНП

МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА



S-AM=S-аденозилметионин, S-AG=S-аденозилгомоцистеин, ДГФ=дигидрофлат, ТГФ=тетрагидрофлат

5-МеТГФ=5-метилтетрагидрофлат, 5,10-МТГФ=5,10-метилентетрагидрофлат

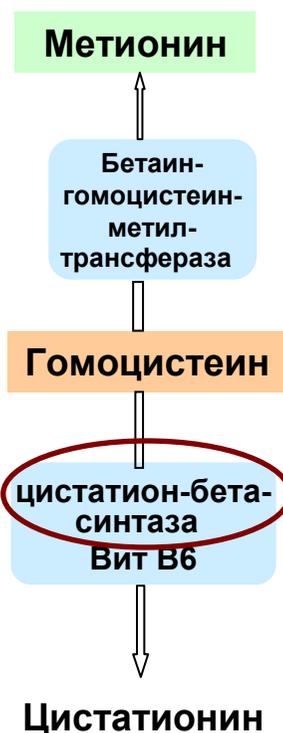
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ



Kilmer McCully

- распространенность 1:200 000
- уровень гомоцистеина превышает 100 мкмоль/л
- каждый четвертый пациент погибает в возрасте до 30 лет от различных тромботических осложнений

Диета



Гомоцистеинурия

DNA Mutation	Amino Acid Substitution
373C→T	R125W
456C→G	I152M
494G→A	C165Y
539T→C	V180A
833T→C	I278T
1105C→T ^b	R369C
1111G→A	V371M
1301C→A	T434N
1330G→A	D444N
1471C→T ^b	R491C

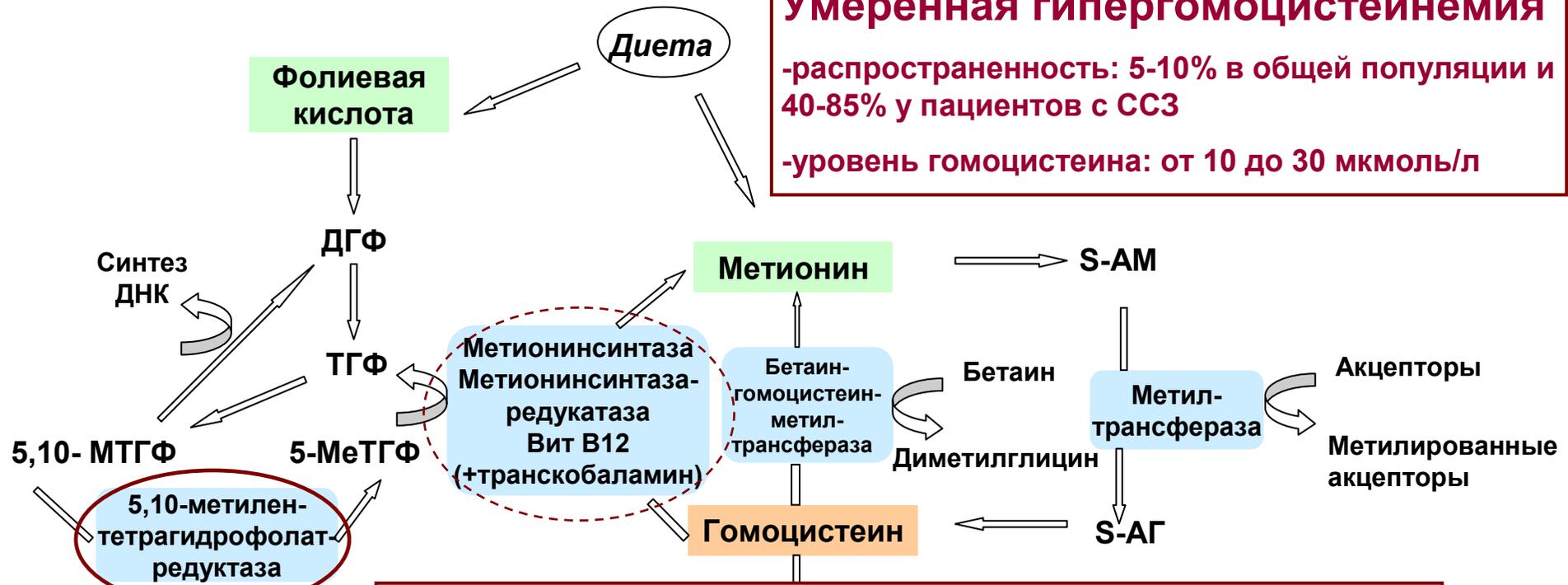
S-AM:

гомоцистеин, ДГФ=дигидро

5-МетТГФ=5-метилтетрагидрофолат, 5,10-МТГФ=5,10-метилентетрагидрофолат

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ УМЕРЕННОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Умеренная гипергомоцистеинемия
 -распространенность: 5-10% в общей популяции и 40-85% у пациентов с ССЗ
 -уровень гомоцистеина: от 10 до 30 мкмоль/л



MTRR 66 AA **независимое влияние**

MTHFR 677 TT
TCN 776 GG/AG
MTR 2756 GG/CG

на фоне таких пермиссивных факторов, как сниженный уровень фолата и кобаламина, почечная недостаточность

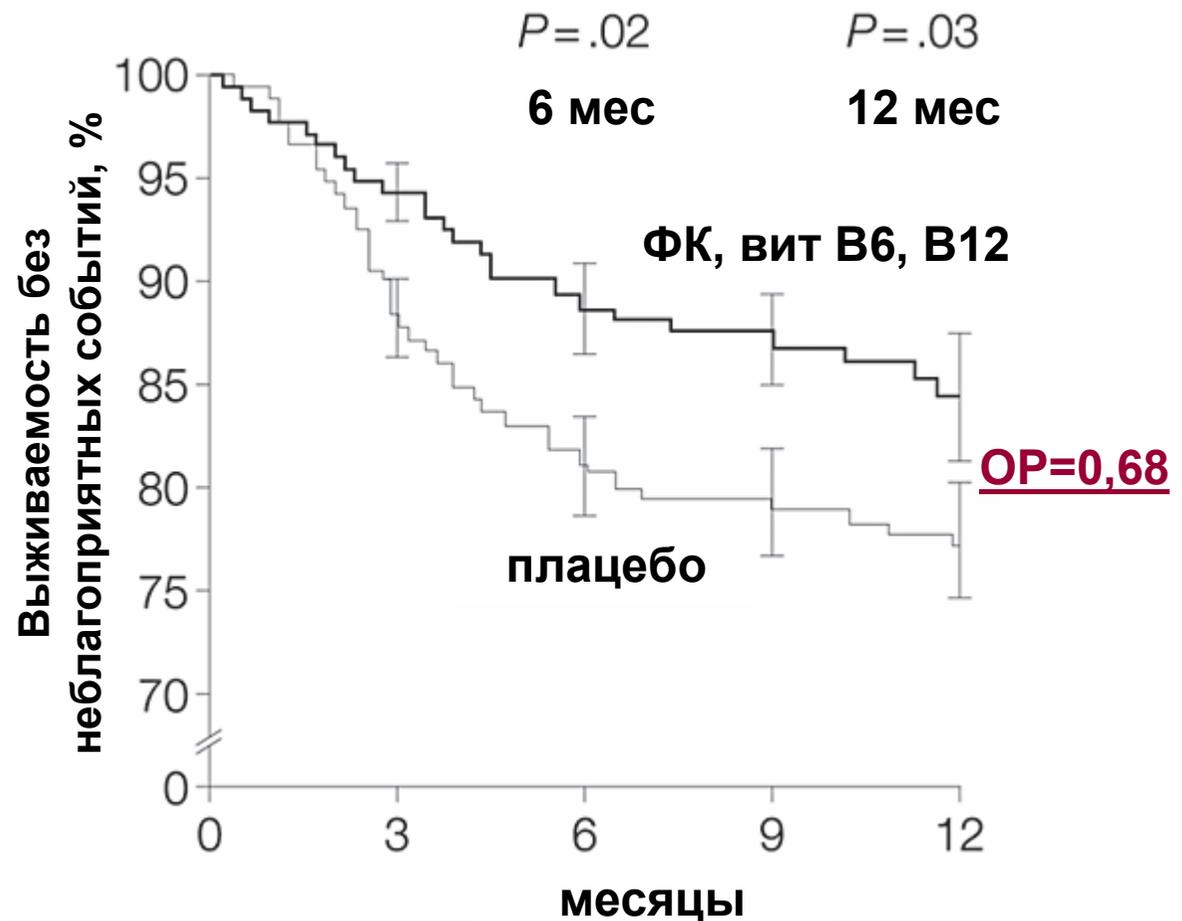
S-AM=S-аденозилметионин,

5-MeТГФ=5-метилтетрагидрофолат, 5,10-МТГФ=5,10-метилметилтетрагидрофолат.

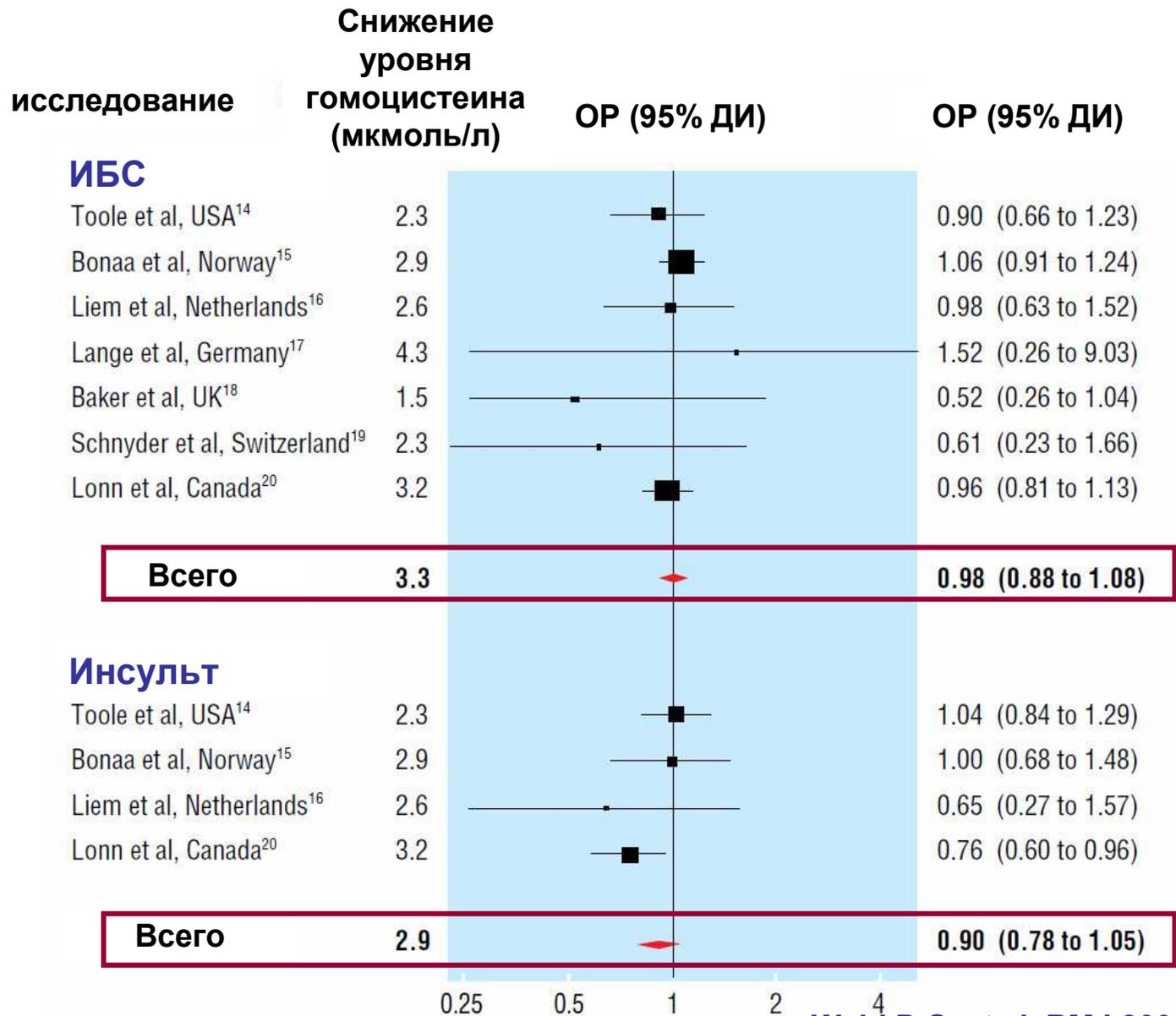
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ВИТАМИНАМИ В6, В12 И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ

The Swiss Heart Study, 2002

- включались пациенты после ЧКВ (N=553)
- через год частота комбинированной конечной точки ССС/нефатальный ИМ/потребность в повторной реваскуляризации была ниже в группе витаминотерапии (15,4%) в сравнении с плацебо (22,8%)



МЕТА-АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ИЗУЧАВШИХ ЭФФЕКТ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ



**РЕКОМЕНДАЦИИ АСС/АНА ПО ПРОФИЛАКТИКЕ
СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН
(ОБНОВЛЕНИЕ 2007Г.):**

Терапию фолиевой кислотой (с или без витаминов В6, В12) не следует использовать для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (уровень доказательности III)

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ОТСУТСТВИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТАМИНОТЕРАПИИ В РЯДЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОСОБЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

- применялись дозы витаминов, значительно превышающие суточную норму (проатерогенное действие «гипердоз»)
- практически все исследования проводились среди населения Северной Америки и Западной Европы, которое практически не испытывает дефицита в витаминах (в том числе за счет государственной программы обогащения продуктов питания ФК)*
- по данным института питания РАМН, распространенность дефицита фолата среди взрослого населения РФ составляет 40-80%

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- оценить целесообразность гомоцистеинснижающей терапии (витаминами В6, В12 и фолиевой кислотой в «физиологических» дозах) в отношении профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных со стабильной ИБС после плановых чрескожных коронарных вмешательств

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

- **успешное*** чрескожное коронарное вмешательство, выполненное по поводу стенокардии напряжения II-III ФК в течение предшествующих 7 суток
- **возраст ≥ 35 лет**
- **ФВ ЛЖ $\geq 35\%$**

***-ЧКВ** считалось успешным в случае устранения полной окклюзии или гемодинамически значимого стеноза, остаточным стенозом менее 50% диаметра сосуда и кровотоком не менее TIMI 2 без возникновения осложнений

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- развитие во время ЧКВ или первичной госпитализации смерти или других сердечно-сосудистых осложнений
- наличие стеноза ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$, выявленного по данным КАГ при первичной госпитализации

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Факторы, заведомо приводящие к изменению уровня гомоцистеина	Предполагаемый дефицит фолиевой кислоты или витамина В12
<ul style="list-style-type: none">• Креатинин > 160 мкмоль/л• Печеночная недостаточность• Нарушения функции щитовидной железы (гипо- и гиперфункция)• Гиперпролиферативные состояния• Прием ряда лекарственных препаратов за 30 суток до включения в исследование*	<ul style="list-style-type: none">• Клинические признаки дефицита фолиевой кислоты или витамина В12• Анемия (Hb < 120 г/л у мужчин, < 110 г/л у женщин)• Заболевания ЖКТ, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции• Заболевания, сопровождающиеся замедлением пассажа кишечного содержимого, избыточным размножением микрофлоры и конкурентным поглощением витамина В12• Строгое вегетарианство

*-поливитамины, теофиллины, фибраты, ниацин, секвестранты желчных кислот, оральные контрацептивы, противосудорожные препараты, антифолаты, леводопа, циклоспорин А, сульфасалазин, изониазид

СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ



КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатель	группа 1 (витаминотерапия) n=97	группа 2 (контроль) n=167	P
Количество (муж./жен.)	97 (75/22)	167 (138/29)	0,29
Возраст, годы (M±m)	58,8±1,0	57,3±0,7	0,21
Холестерин, ммоль/л (M±m)	4,8±0,1	4,9±0,1	0,36
Триглицериды, ммоль/л (M±m)	1,8±0,1	1,9±0,1	0,7
Клиренс креатинина, мл/мин (M±m)	93,0±2,9	96,8±2,2	0,3
Курение в настоящее время/в анамнезе, %	22,9/43,8	27,1/33,7	0,27
Артериальная гипертензия, %	90,7	82,0	0,06
Сахарный диабет, %	14,4	16,8	0,60
ИМ ≥1 мес, %	53,6	55,7	0,74
АКШ ≥2 мес, %	2,1	6,6	0,1
ЧКВ ≥2 мес, %	18,6	19,2	0,35
ФВ ЛЖ, % (M±m)	56,5±0,66	56,4±0,51	0,9
Инсульт в анамнезе, %	5,2	3,6	0,54
ТИА в анамнезе, %	1	3,6	0,25
ЛПИ САД < 0,9, %	4,1	8,9	0,37

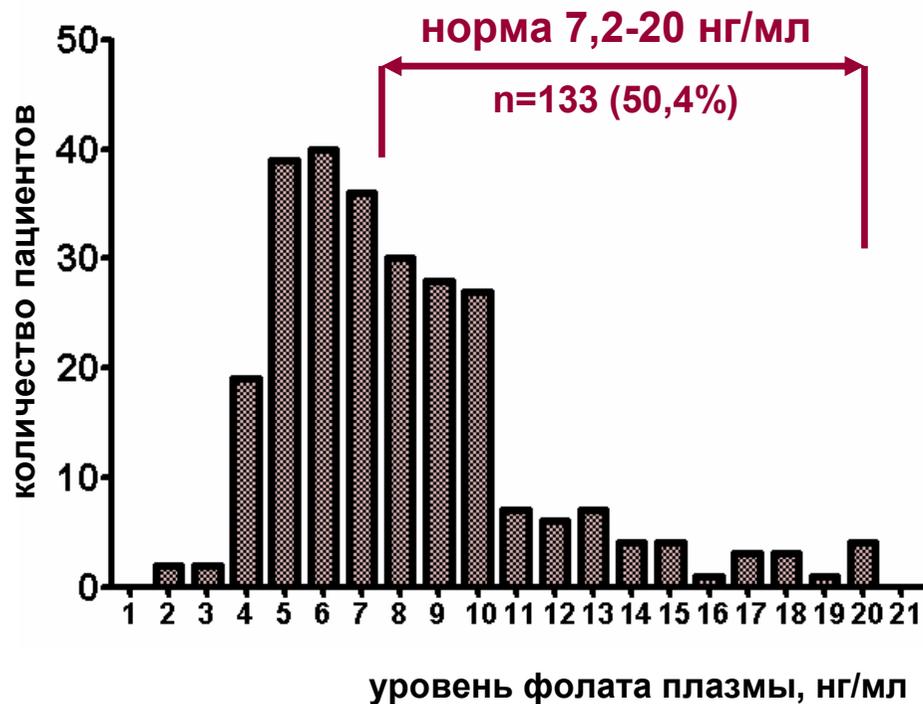
АНГИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатель	группа 1 (витаминотерапия) n=97	Группа 2 (контроль) n=167	P
Двусосудистое поражение, %	35,1	43,7	0,08
Трехсосудистое поражение, %	19,6	10,2	
Ангиопластика поражения типа В, %	45,4	43,4	0,75
Ангиопластика поражения типа С, %	18,6	21,1	0,62
Ангиопластика 2 артерий, %	32,0	30,5	0,08
Ангиопластика 3 артерий и более, %	13,4	7,8	
Имплантация 2 стентов, %	26,8	26,5	0,31
Имплантация 3 стентов и более, %	14,4	9,0	
Стентирование ПНА, %	51,6	56,9	0,4
Прямое стентирование, %	27,8	27,3	0,92
Баллонирование без стентирования, %	22,7	19,9	0,59
Имплантация голометаллического стента, %	15,5	20,6	0,3
Общая длина стентированных сегментов, мм, (M±m)	34,4	29,7	0,06
Остаточный стеноз менее 50%, %	16,5	14,4	0,64
Полная реваскуляризация, %	59,8	63,5	0,55

ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА, ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ВИТАМИНА В12 В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

Показатель	группа 1 (витаминотерапия) n=97	группа 2 (контроль) n=167	P
Гомоцистеин, мкмоль/л ($M \pm m$)	15,7±0,9	15,4±0,7	0,84
Фолиевая кислота, нг/мл ($M \pm m$)	7,7±0,4	8,2±0,3	0,27
Кобаламин, пг/мл ($M \pm m$)	380,7±18,3	385,8±14,0	0,83

ИСХОДНЫЙ ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ВИТАМИНА В12 В ИССЛЕДУЕМОЙ ВЫБОРКЕ



- уровень фолата исходно был снижен у 49,6% пациентов, кобаламина – у 10,2%

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАННЫХ ПОЛИМОРФНЫХ АЛЛЕЛЕЙ

Полиморфный аллель	Частота (гетеро-/гомозиготы), %		P
	Группа 1	Группа 2	
MTHFR 677 T	44,3/7,2	41,6/8,4	0,9
MTHFR 1298 C	45,3/12,4	48,2/11,4	0,9
MTR 2756 G	39,2/35	40,2/17,7	0,002
MTRR 66 G	34,1/5,5	33,5/23,2	0,001
TCN 776 G	51,2/20,9	40,9/24,5	0,3

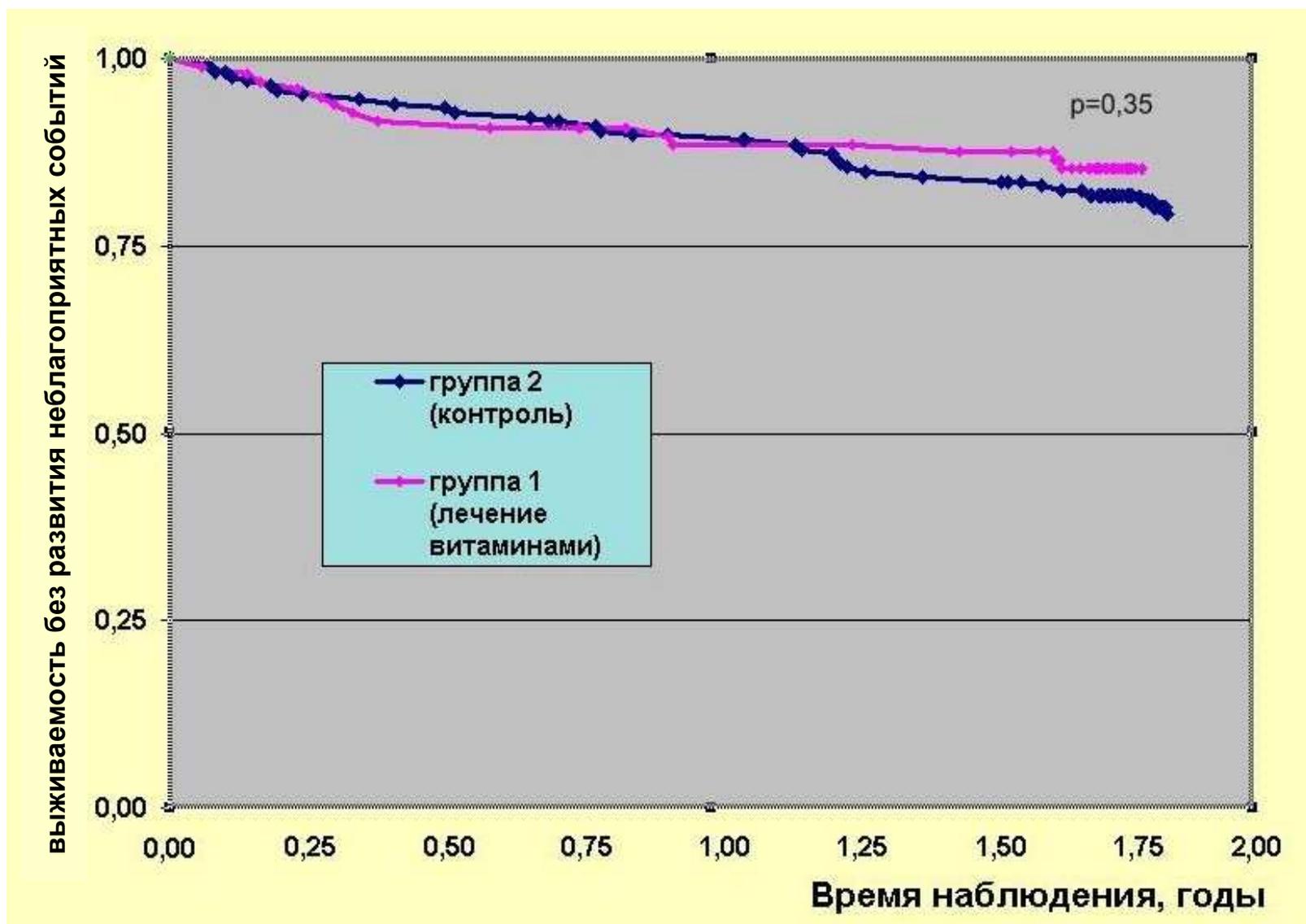
ТЕРАПИЯ, НАЗНАЧЕННАЯ ПАЦИЕНТАМ

Группа препаратов (частота приема на момент рандомизации)	группа 1 (витаминотерапия) n=97	Группа 2 (контроль) n=167	P
Ацетилсалициловая кислота, %	100	100	
Клопидогрель,%	100	100	
Статины,%	100	100	
ИАПФ,%	70,1	64,1	0,3
Бета-блокаторы,%	90,7	91,0	0,94
Приверженность к лечению:			
Перерыв в приеме статинов более 30 суток, %	9,3	12,6	0,4
Перерыв в приеме ацетилсалициловой кислоты более 7 суток, %	12,4	10,6	0,69
Перерыв в приеме клопидогреля более 5 суток, %	11,3	6,2	0,14
Сопутствующая терапия			
ИПП (преимущественно, омепразол) ≥7 суток, %	24,2	18,8	0,3

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ ЗА 20 МЕС НАБЛЮДЕНИЯ

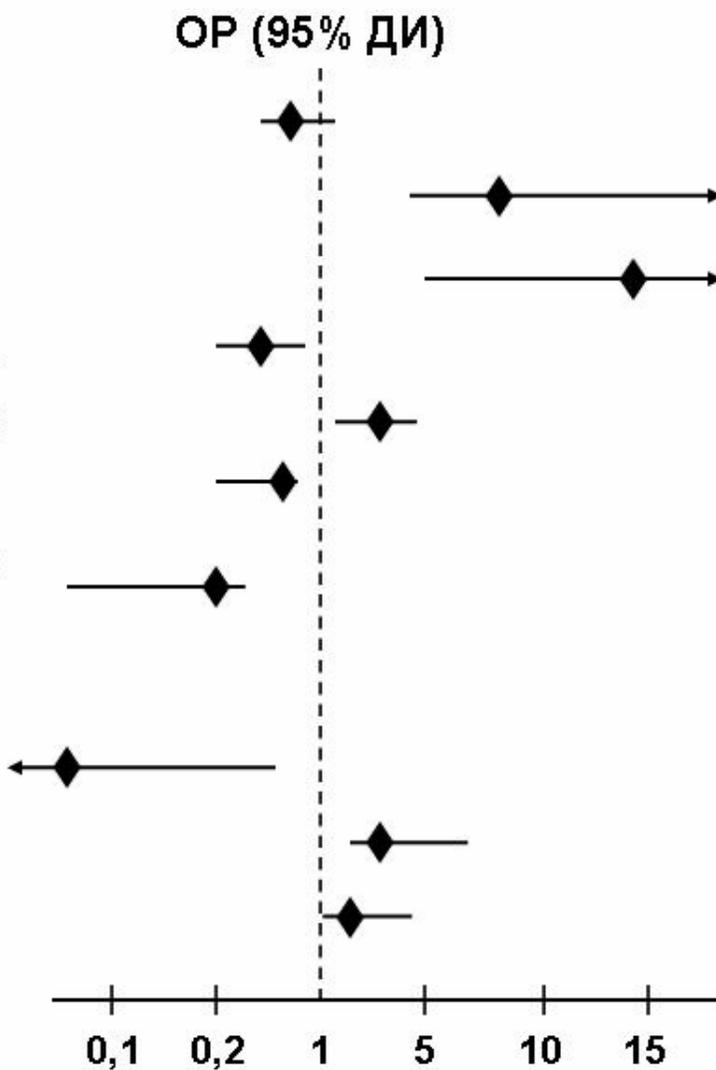
Неблагоприятные события	группа 1 (витамины) n=97	группа 2 (контроль) n=164	p
Внезапная сердечно-сосудистая смерть	0	1 (0,6%)	0,9
ИМ (фатальный/нефатальный)	0/1 (1%)	1(0,6%)/4(2,4%)	0,3
Ишемический инсульт	1 (1%)	2 (1,2%)	0,9
Нестабильная стенокардия	6 (6,2%)	8 (4,9%)	0,65
ТИА	3 (3,1%)	1 (0,6%)	0,12
Все тромботические осложнения	11 (11,3%)	17 (10,4%)	0,81
ЧКВ	3 (3,1%)	12 (7,3%)	0,16
АКШ	0	1 (0,6%)	0,9
Каротидная эндартерэктомия	1 (1%)	2 (1,2%)	0,9
Бедрено-подколенное шунтирование	0	1 (0,6%)	0,9
Реваскуляризация в основных сосудистых бассейнах	4 (4,1%)	16 (9,8%)	0,1
Итого:	15 (15,5%)	33 (20,1%)	0,35

КРИВЫЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ

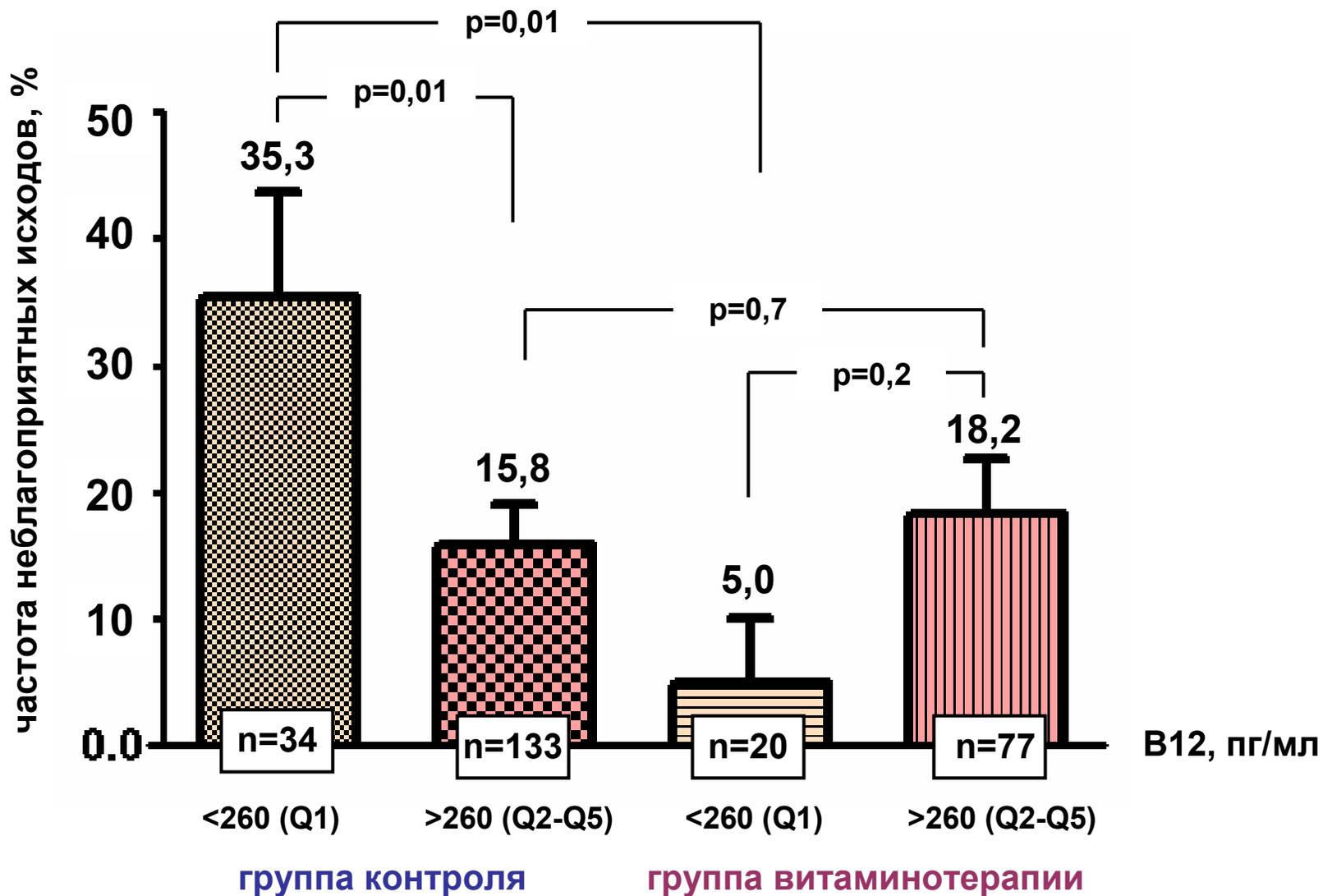


ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧКВ (МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ) n=264 (группа1+группа2)

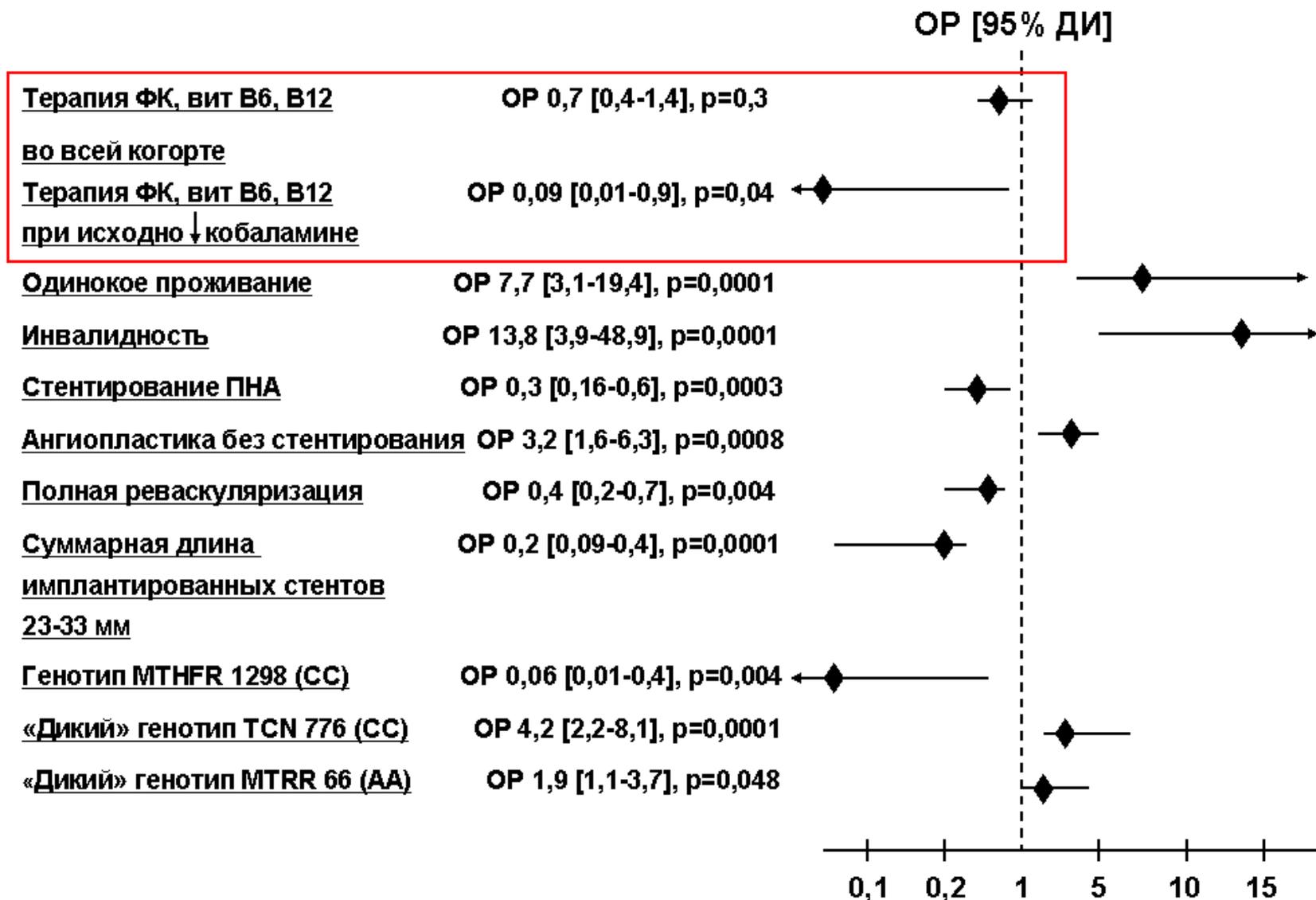
<u>Терапия ФК, вит В6, В12</u>	ОР 0,7 [0,4-1,4], p=0,3
<u>Одинокое проживание</u>	ОР 8,4 [3,4-20,5], p=0,0001
<u>Инвалидность</u>	ОР 14,2 [4,4-45,8], p=0,0001
<u>Стентирование ПНА</u>	ОР 0,3 [0,2-0,6], p=0,0004
<u>Ангиопластика без стентирования</u>	ОР 2,6 [1,4-5,2], p=0,005
<u>Полная реваскуляризация</u>	ОР 0,5 [0,2-0,9], p=0,02
<u>Суммарная длина имплантированных стентов 23-33 мм</u>	ОР 0,2 [0,08-0,4], p=0,0001
<u>Генотип MTHFR 1298 (CC)</u>	ОР 0,08 [0,01-0,5], p=0,004
<u>«Дикий» генотип TCN 776 (CC)</u>	ОР 4,3 [ДИ 2,2-8,3], p=0,0001
<u>«Дикий» генотип MTRR 66 (AA)</u>	ОР 2,0 [1,1-3,9], p=0,03



ЧАСТОТА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В ЗАВИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ КОБАЛАМИНА (ОДНОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ)



ЧАСТОТА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В ЗАВИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ КОБАЛАМИНА (МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ)



ВЫВОДЫ

- Назначение **витаминов В6, В12 и ФК** больным **стабильной ИБС с уровнем кобаламина менее 260 пг/мл** приводит к снижению частоты развития тромботических осложнений и процедур реваскуляризации.
- **Полиморфизм генов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, не влияет на эффективность терапии витаминами В6, В12 и ФК.**
- **Носительство генотипов TCN 776 CC и MTRR 66 AA у больных стабильной ИБС повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после плановых ЧКВ. Носительство генотипа MTHFR 1298 CC, напротив, обладает протективным эффектом в отношении долгосрочного прогноза у данной категории больных.**

ПОДГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ, У КОТОРЫХ ТЕРАПИЯ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ ЭФФЕКТИВНА В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

