

УДК 616.12-005.8-036

ЕФЕКТИВНІСТЬ ГІПОГОМОЦИСТЕЇНЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ

*Приступа Л.Н., Атаман Ю.О., Грек А.В., Жаркова А.В., Сусол Ю.М.
Сумський державний університет, медичний інститут; e-mail: kubul@mail.ru*

Обстежено 60 хворих на ішемічну хворобу серця з проявами гострого коронарного синдрому (ГКС) та помірною гіпергомоцистеїнемією (ГГц). Залежно від обраного лікування обстежуваних було поділено на дві групи. I група отримувала стандартне лікування ГКС, у II групі з метою корекції ГГц додатково призначалися фолієва кислота в дозі 5 мг на добу, а також вітамінний препарат 1 ампула (3 мл) якого містить: тіаміну гідрохлориду (вітаміну В1) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітаміну В6) 100 мг, ціанокобаламіну (вітаміну В12) 1 мг. Термін гіпогомоцистеїнемічної терапії обраними препаратами складав 28 днів.

Встановлено, що вміст гомоцистеїну (Гц) в плазмі крові хворих на ГКС знизився у I групі із 13,8 (12,1-19,9) мкмоль/л, до 10,5 (9,3-15,8) мкмоль/л, а у II групі із 13,6 (12,1-18,4) мкмоль/л, до 8,9 (5,2-12,3) мкмоль/л, що відповідає безпечному рівню (концентрація Гц < 10 мкмоль/л), $P < 0,05$.

Використання додаткової терапії фолієвою кислотою, вітамінами В1, В6, В12 призводить до більш швидкого зниження вмісту Гц в плазмі крові хворих на ГКС до безпечного рівня.

Ключові слова: гомоцистеїн, гострий коронарний синдром, фолієва кислота, вітаміни групи В.

Згідно сучасних поглядів на проблему гострого коронарного синдрому (ГКС), зокрема, та ішемічної хвороби серця (ІХС), взагалі, одним з важливих несприятливих чинників її перебігу, є підвищений вміст гомоцистеїну (Гц) крові – гіпергомоцистеїнемія (ГГц) [1]. Особливого значення цей фактор набуває у пацієнтів з гострими формами ІХС, оскільки цей контингент є найбільш уразливим з огляду на прогноз виживання та працездатності, ризик повторних серцево-судинних подій. Наразі вважається, що атерогенна дія Гц реалізується завдяки ушкодженню ендотелію, активації судинно-тромбоцитарного гемостазу, проліферації гладеньком'язових клітин, окисній модифікації ліпопротеїнів низької густини, ендотеліально-лейкоцитарним взаємодіям [2].

Несприятливий проатерогенний ефект ГГц встановлений у цілому ряді багатоцентрових рандомізованих досліджень. Так, ще у 1992 році в рамках

Physician's Health Study, в якому брали участь 14916 чоловіків без ознак атеросклерозу, що спостерігалися в рамках дослідження протягом 5 років, вперше було показано, що підвищення рівня Гц в плазмі крові є незалежним фактором ризику ГКС [3]. Важливим є також те, що ГГц може бути не тільки фактором серцево-судинного ризику, а і впливати на тяжкість протікання атеросклеротичної хвороби серця. Зокрема, встановлено, що рівень сироваткового Гц прямо корелює з тяжкістю перебігу ІХС [4]. Виявлено, що при ГГц частіше спостерігаються ускладнення інфаркту міокарду, зокрема тромбоемболія легеневої артерії [5], застійна серцева недостатність [6], фатальні аритмії [7]. Деякі автори зазначають, що підвищення ризику кардіоваскулярної смертності, перш за все, зумовлене зростанням частоти гострих та множинних тромбозів коронарних артерій, що призводить до розвитку ГКС та інфаркту міокарда [8]. Наслідки ГГц є

настільки серйозними, що слід розглянути можливість корекції вмісту Гц з самих ранніх годин розвитку гострих форм ІХС.

У численних дослідженнях показана ефективність вітамінів групи В та фолієвої кислоти для корекції високої концентрації Гц крові і, асоційованої із ним, серцево-судинної захворюваності та смертності [9, 10]. На підставі висновків мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень Yu X. та співав. (2014) зробили висновок, що 5 мг фолієвої кислоти на день протягом чотирьох тижнів вірогідно покращують функцію ендотелію, розширювальну здатність коронарних артерій та знижують концентрацію Гц крові у пацієнтів з гострим ішемічним ушкодженням міокарда [11]. Комбіноване застосування вітаміну В6 та фолієвої кислоти значно покращує прогноз у пацієнтів з проведеною реваскуляризацією міокарда, причому, результати досліджень показали ефективність невисоких доз [12]. Крім того, поєднання базисної терапії з введенням нейробіону (вітаміни В₁, В₆, В₁₂) та фолієвої кислоти (5 мг/день) супроводжувалось зниженням вмісту Гц крові, покращенням перебігу ішемічного інсульту та біохімічних показників крові вцілому [13].

Разом з цим, дотепер даних про ефективність гомоцистеїнзнижувальної терапії у хворих, що перенесли ГКС недостатньо, тому це питання потребує

подальшого вивчення.

Метою нашого дослідження була оцінка ефективності гіпогомоцистеїнемічної терапії у хворих на ГКС.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 60 хворих на ІХС з проявами ГКС та помірною ГГц (вміст Гц > 12 мкмоль/л), які проходили лікування в Комунальному закладі Сумської обласної ради «Сумський обласний кардіологічний диспансер» із січня по липень 2012 року. У всіх хворих було діагностовано ГКС згідно вимог наказу № 436 МОЗ України (2006р.). Залежно від обраного лікування обстежуваних було поділено на дві групи. I група отримувала стандартне лікування ГКС, у II групі з метою корекції ГГц додатково призначалися фолієва кислота в дозі 5 мг на добу, а також вітамінний препарат 1 ампула (3 мл) якого містить: тіаміну гідрохлориду (вітаміну В1) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітаміну В6) 100 мг, ціанокобаламіну (вітаміну В12) 1 мг. Термін гіпогомоцистеїнемічної терапії обраними препаратами складав 28 днів. Дослідження рівня Гц виконувалося в клініко-діагностичній лабораторії МЦ «Флоріс» з використанням реактивів «IMMULITE 1000 Homocysteine» відповідно до інструкції виробника. Контроль вмісту Гц крові здійснювали через 1 та 3 місяці від початку лікування.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS – 17.

Таблиця 1

Вміст гомоцистеїну в групі хворих на гострий коронарний синдром з помірною гіпергомоцистеїнемією

Група	n	Вміст гомоцистеїну (мкмоль/л)		
		до лікування	через 1 міс	через 3 міс
I	31	13,8 (12,1-19,9)*	12 (10,5-17,3)*	10,5 (9,3-15,8)*
II	29	13,6 (12,1-18,4)*	10,9 (8,5-15,1)*	8,9 (5,2-12,3)*
P ₁		0,506	0,001	< 0,001

Примітки: P₁ – вірогідність відмінності показників між групами I і II;

* – вірогідність відмінності показників до лікування та через 1 місяць;

* – вірогідність відмінності показників до лікування та через 3 місяці;

* – вірогідність відмінності показників через 1 та 3 місяці.

Значення $P < 0,05$ вважали вірогідним.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз вмісту Гц плазми крові у динаміці лікування у хворих на ГКС залежно від їх схем представлено в табл. 1.

Отримані результати свідчать про статистично значиме зниження вмісту Гц крові як підчас, так і протягом двох місяців після припинення обраного лікування. Зокрема, у хворих із базовим лікуванням ГКС без додаткової корекції через один місяць спостереження відмічалось зниження концентрації Гц плазми крові порівняно із вихідним рівнем приблизно на 13 % ($P < 0,001$), а через три місяці – на 23,9 % ($P < 0,001$). В осіб із додатковим введенням комплексу вітамінів також спостерігався ефект зниження вмісту Гц крові. Так, через один місяць спостереження вміст цього метаболіту зменшився на 19,9 % ($P < 0,001$), а через 3 місяці зниження досягло 34,6 % від початкового рівня ($P < 0,001$).

На початку лікування обидві групи характеризувалися помірною ГГц, при цьому, статистично вірогідних відмінностей між концентрацією Гц у пацієнтів досліджуваних груп відмічено не було ($P = 0,506$). Через місяць концентрація цього метаболіту у II групі практично досягла нормального значення і становила 10,9 (8,5-15,1) мкмоль/л. У цей же час, середня концентрація Гц крові у I групі залишалася вищою, її середній рівень складав 12 (10,5-17,3) мкмоль/л. Варто вказати, що більший гіпогомоцистеїнемічний ефект обраної терапії у II групі зберігався і надалі. Наприкінці тримісячного терміну спостереження нормалізації вмісту Гц крові вдалося досягнути лише у II групі. Концентрація Гц у даних хворих становила 8,9 (5,2-12,3) мкмоль/л, а в I групі лише наблизилася до межових значень – 10,5 (9,3-15,8) мкмоль/л. Слід зазначити, що протягом вітамінно-фолатного лікування не відмічалось

ся побічних реакцій, що потребували б відміни чи зменшення дози застосованих препаратів.

Отримані результати вказують на ефективність гіпогомоцистеїнемічної терапії за допомогою фолієвої кислоти та комплексу вітамінів групи В у пацієнтів із ГКС. Її застосування дозволяє провести корекцію ГГц вже протягом трьох місяців від початку лікування, тоді як зменшення концентрації Гц у хворих, що отримують виключно традиційну терапію за цей же термін не досягає безпечного рівня. Проте, навіть, у I групі відмічається позитивна динаміка цього показника, що може бути зумовленим застосуванням статинів. Раніше, у ряді досліджень, був доведений позитивний ефект статинів щодо зниження Гц крові у хворих на серцево-судинну патологію [2]. Проте, як було показано і в нашій роботі, досягнути безпечних значень Гц, використовуючи виключно стандартну терапію, у ранньому постінфарктному періоді в цілому не вдається і ГГц потребує додаткової корекції. Призначення фолієвої кислоти та вітамінів у таких пацієнтів є патогенетично виправданим і, за даними переважної більшості літературних джерел, ефективним. Зокрема, отримані нами результати узгоджуються з даними Guo H. (2009), який довів ефективність даного лікування у хворих на нестабільну стенокардію [14]. Співзвучні дані отримані Qin X. (2014) у хворих у яких проводилась реваскуляризація міокарду [12]. Враховуючи вищезазначене, можна стверджувати, що призначення фолієвої кислоти 5 мг/день у комплексі з вітамінним препаратом, що містить тіаміну гідрохлориду, піридоксину гідрохлориду, ціанокобаламін, є доцільним у хворих на ГКС з помірною ГГц та може бути важливим компонентом вторинної профілактики ІХС у пацієнтів групи високого ризику.

Висновки

1. Встановлено, що вміст Гц в плазмі

крові хворих на ГКС із використанням базової терапії та додаванням вітамінних препаратів призводить до статистично вірогідного зменшення концентрації Гц до безпечного рівня.

2. Використання фолієвої кислоти в дозі 5 мг на добу у поєднанні із вітамінним препаратом, що містить тіаміну гідрохлориду, піридоксину гідрохлориду, ціанокобаламіну призводить до більш швидкого зниження вмісту Гц в плазмі крові хворих на ГКС до безпечного рівня.

Література (References)

1. Facila L., Nunez J.E., Sanchis J., Bodi V., Chorro F.J., Llacer A., Chorro F.J., 2005, Early determination of homocysteine levels in acute coronary syndromes, is it an independent prognostic factor?, *Int. J. Cardiol.*, 100(2), pp. 275-279.
2. Соболева Е.В., Лебедев П.А., 2007, Гомоцистеинемия в патогенезе ишемической болезни сердца. плеотропные эффекты статинов, *Вестник СамГУ — Естественнонаучная серия*, № 2(52), С. 242-255. — Soboleva E.V., Lebedev P.A., 2007 Homocysteinemia in the pathogenesis of coronary heart disease, pleiotropic effects of statins, *Vestnik of SSU - natural science series*, No2 (52), pp., 242-255.
3. Stampfer M.J., Malinow M.R., Willet W. et al., 1992, A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 268, pp., 877-881.
4. Shenoy V., Mehendale V., Prabhu K., Shetty R., Rao P., 2014, Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Indian J. Clin. Biochem.*, 29(3), pp., 339-344.
5. Zhu H., Xue H., Wang G.Y., Xing Y.H., Li T.S., Qian Y.Y., Peng C.Y., Xie L.X., 2013, Association between serum homocysteine and in-hospital death in patients with acute pulmonary embolism, *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.*, 41(9), pp., 756-760.
6. Washio T., Nomoto K., Watanabe I., Tani S., Nagao K., Hirayama A., 2011, Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Homocysteine and congestive heart failure*, *Int. Heart. J.*, 52(4), pp., 224-228.
7. Maldonado C., Soni C.V., Todnem N.D., Pushpakumar S., Rosenberger D., Givvimani S., Villafane J., Tyagi S.C., 2010, Hyperhomocysteinemia and sudden cardiac death: potential arrhythmogenic mechanisms, *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 8(1), pp., 64-74.
8. Di Minno M.N., Tremoli E., Coppola A., Lupoli R., Di Minno G., 2010, Homocysteine and arterial thrombosis: Challenge and opportunity, *Thromb. Haemost.*, 103(5), pp., 942-961.
9. Ciaccio M., Bellia C., 2010, Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk: effect of vitamin supplementation in risk reduction, *Curr. Clin. Pharmacol.*, 5(1), pp., 30-36.
10. Smulders Y., den Heijer M., Blom H.J., 2013, Homocysteine levels: measure or not?, *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 157(44), A6265.
11. Xin Y., Yanli Zh., Dingsheng J., Xiaoyan Li, Yi G., Xuejun J., 2014, Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Exp. Ther. Med.*, 7(5), pp., 1100-1110.
12. Qin X., Fan F., Cui Y., Chen F., Chen Y., Cheng X., Li Y., Wang B., Xu X., Xu X., Huo Y., Wang X., 2014, Folic acid supplementation with and without vitamin B6 and revascularization risk: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Clin. Nutr.*, 33(4), pp., 603-612.
13. Евтушенко С.К., Филимонов Д.А., 2013, Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения), *Международный неврологический журнал*, 7 (61). — Yevtushenko S.K., Filimonov D.A., 2013 The role of homocysteine in the development of ischemic stroke in young adults (review of the literature and personal observations), *the International Neurological Journal*, 7 (61).
14. Guo H., Chi J., Xing Y., Wang P., 2009, Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina, *Indian. J. Med. Res.*, 129(3), pp., 279-284.

Резюме

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ГИПОГОМОЦИСТЕИНЕМИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

*Приступа Л.Н., Атаман Ю.А.,
Грек А.В., Жаркова А.В., Сусол Ю.М.*

Обследовано 60 больных ишемической болезнью сердца с проявлениями острого коронарного синдрома (ОКС) и умеренной гипергомоцистеинемией (ГГц). В зависимости от проводимого лечения обследуемых были разделены на две группы. Первая группа получала стандартное лечение ОКС, во второй группе с целью коррекции ГГц дополнительно назначались фолиевая кислота в дозе 5 мг в сутки, а также витаминный препарат 1 ампула (3 мл) которого содержит: тиамина гидрохлорида (витамина В1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорида (витамина В6) 100 мг, цианокобаламина (витамина В12) 1 мг. Срок гипогомоцистеинемической терапии избранными препаратами составлял 28 дней.

Установлено, что содержание гомотеина (Гц) в плазме крови больных ОКС снизился в I группе с 13,8 (12,1-19,9) мкмоль/л, до 10,5 (9,3-15,8) мкмоль/л, а во II группе с 13,6 (12,1-18,4) мкмоль/л, до 8,9 (5,2-12,3) мкмоль/л, что соответствует безопасному уровню (концентрация Гц < 10 мкмоль/л), $P < 0,05$.

Использование дополнительной терапии фолиевой кислотой и витаминами В1, В6, В12 приводит к более быстрому снижению содержания Гц в плазме крови больных ОКС до безопасного уровня.

Ключевые слова: гомотеин, острый коронарный синдром, фолиевая кислота, витамины группы В.

Summary

**EFFICIENCY OF
HYPOHOMOCYSTEINEMIC THERAPY IN
PATIENTS WITH ACUTE CORONARY
SYNDROME**

*Prystupa L.N., Ataman Yu.A., Grek A.V.,
Zharkova A.V., Susol Yu.M.*

The study involved 60 patients with coronary artery disease with manifestations of (acute coronary syndrome) ACS and moderate hyperhomocysteinemia (HHc). Depending on the treatment subjects were divided into two groups. The first group received standard treatment of ACS, in the second group to correct HHc additionally appointed folic acid 5 mg daily, vitamin preparation 1 vial (3 mL) which contains: Thiamine Hydrochloride (Vitamin B1) 100 mg, pyridoxine hydrochloride (Vitamin B6) 100 mg cyanocobalamin (vitamin B12) 1 mg. Hypohomocysteinemic elected term therapy drugs was 28 days.

It is established that the content homocysteine (Hc) in plasma of patients with ACS declined in the first group of 13,8 (12,1-19,9) mkmol/L to 10.5 (9,3-15,8) mkmol/l, and in the second group of 13,6 (12,1-18,4) mkmol/L to 8.9 (5,2-12,3) mkmol/l, which corresponds to a safe level (Hc concentration < 10 mkmol/l), $P < 0.05$.

The use of complementary therapy with folic acid, vitamin B1, B6, B12 leads to a more rapid decline Hc content in plasma of patients with ACS to safe levels.

Keywords: homocysteine, acute coronary syndrome, folic acid, B vitamins

*Впервые поступила в редакцию 12.03.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*