

Н.К. Мурашко, д.м.н., доцент кафедри неврології та рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Гомоцистеїнснижаюча терапія уменьшає ризик розвитку інсульту: нові результати дослідження HOPE-2

Внастоящее время гомоцистеин (ГЦ) рассматривается в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ: инфаркта миокарда, инсульта, венозной тромбоэмболии и атеросклероза), в связи с чем актуальным является изучение возможностей профилактики сердечно-сосудистых событий путем коррекции гипергомоцистеинемии.

Гипергомоцистеинемия и кардиоваскулярный риск

Предполагается, что гипергомоцистеинемия — более информативный показатель развития болезней сердечно-сосудистой системы, чем холестерин. При увеличении уровня ГЦ в плазме на 2,5 мкмоль/л риск инфаркта миокарда возрастает на 10%, а риск инсульта — на 20%. Показана связь между увеличением содержания ГЦ и нарушениями когнитивной функции и психическими расстройствами. Повышение уровня ГЦ в крови до 14,5 мкмоль/л сопровождается двукратным увеличением риска возникновения болезни Альцгеймера в возрасте старше 60 лет. Согласно другим данным, риск развития сердечно-сосудистых катастроф увеличивается на 16% при повышении содержания ГЦ в сыворотке крови на 5 мкмоль/л.

Среди факторов, влияющих на содержание гомоцистеина в крови, следует выделить генетическую предрасположенность к повышению уровня ГЦ, курение, диету (употребление большого количества белковых продуктов, кофе) и другие факторы риска (индекс массы тела, артериальное давление). Детерминанты содержания ГЦ значительно варьируют в зависимости от пола и возраста, а также от особенностей национальной диеты в разных странах, связанных с содержанием витаминов группы В.

Наиболее частой причиной гипергомоцистеинемии является дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂ (даже на фоне достаточного поступления фолиевой кислоты). Некоторые препараты, например пеницилламин, циклоспорин, метотрексат, карбамазепин, фенитоин, закись азота, могут повышать уровень ГЦ. Механизм действия этих факторов обусловлен либо прямым, либо непрямим антагонизмом с ферментами или кофакторами, участвующими в метаболизме ГЦ. Причиной увеличения содержания ГЦ в крови могут быть и некоторые заболевания (хроническая почечная недостаточность, гиподисфункция щитовидной железы, В₁₂-дефицитная анемия, онкологическая патология).

Целевым уровнем ГЦ у пациентов с высоким риском ССЗ считается 10 мкмоль/л. У больных с умеренной гипергомоцистеинемией можно добиться снижения уровня ГЦ до нормального, назначая фолиевую кислоту в дозе 0,4–5 мг/сут, витамин В₁₂ в дозе 0,5–1 мг/сут либо комбинацию этих препаратов.

Показано прямое повреждающее действие ГЦ на эндотелий артерий с развитием эндотелиальной дисфункции, способность стимулировать тромбообразование, повышать митотическую активность гладкомышечных клеток сосудов. Предполагается, что под действием ГЦ происходит повреждение эндотелия кровеносных сосудов, со временем приводящее к атеросклерозу. M.J. Stampfer и соавт. (1998) в исследовании Physicians' Health Study определяли уровень ГЦ у 14 916 мужчин в возрасте от 40 до 84 лет без признаков атеросклероза, которых затем наблюдали в течение около 5 лет. У мужчин с уровнем ГЦ, превышавшим верхнюю границу нормы на 12%, выявлено трехкратное увеличение риска инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с пациентами, имевшими более низкую концентрацию ГЦ. По мнению авторов, 7% случаев ИМ могут быть связаны с гипергомоцистеинемией.

Метаанализ проспективных исследований, проведенный Homocysteine Studies Collaboration в 2002 г., показал, что более низкая (на 25%) концентрация ГЦ в сыворотке крови коррелирует со сниженным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 11% (ОР 0,89, 95% ДИ 0,83–0,96), инсульта — на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,95).

R.S. Vasan и соавт. (2003) изучали связь между уровнями ГЦ в плазме натощак и частотой развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН) у 2491 пациента с отсутствием в анамнезе ИМ и ЗСН. Данные пациенты были включены во Фрамингемское исследование в 1979–1982 гг. и наблюдались с 1986 по 1990 год, т. е. в период до обязательного в США обогащения зерновых продуктов фолиевой кислотой. За 8 лет наблюдения у 156 человек развилась ЗСН. После поправки на известные факторы сердечно-сосудистого риска оказалось, что повышению плазменной концентрации ГЦ выше средних значений соответствовал стандартизованный ОР ЗСН 1,93 у женщин и 1,84 у мужчин. При увеличении уровня ГЦ риск ЗСН у женщин нарастал более постепенно.

S.A. Kojouharian и соавт. (2003) наблюдали за 202 пациентами, перенесшими чрескожное коронарное вмешательство, у которых гипергомоцистеинемия после коронарного шунтирования ассоциировалась с повышенным риском рестеноза. По данным многомерного анализа, гипергомоцистеинемия была независимым фактором риска рестеноза: у больных с рестенозом средний уровень ГЦ составлял 13,7 мкмоль/л по сравнению с 9,6 мкмоль/л у пациентов без него. Риск рестеноза достоверно повышался при уровне ГЦ 11,1 мкмоль/л (чувствительность — 75,0%, специфичность — 76,9%).

J.R. Faria-Neto и соавт. (2006) выявили корреляцию между выраженностью гипергомоцистеинемии и тяжестью поражения коронарных сосудов. По данным M.V. Kazemі и соавт. (2006), у пациентов без других факторов риска ИБС существует прямая зависимость между количеством пораженных коронарных артерий и выраженностью гипергомоцистеинемии.

Большой интерес вызывают новые результаты исследования HOPE-2, опубликованные G. Saposnik и соавт. в журнале Stroke (Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability: Additional Findings From the HOPE 2 Trial. Stroke, 2009; 40; 1365–1372). Ниже приводим перевод основных моментов данной работы.

Гомоцистеїнснижуюча терапія и ризик інсульту: нові результати дослідження HOPE-2

В главном отчете, посвященном результатам исследования HOPE-2 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-2), сообщалось, что гомоцистеїнснижуюча терапія вітамінами групи В не ефективніше плацебо в отношении первичной сложной конечной точки (кардиоваскулярная смерть, ИМ и инсульт), однако снижает риск инсульта.

В настоящее время отсутствует достаточное количество данных, позволяющих достоверно исключить клинически важный эффект применения витаминов группы В в профилактике инсульта, в частности в зависимости от подгрупп пациентов и вариантов инсульта. Кроме того, не известно,

влияет ли гомоцистеїнснижуюча терапія на тяжесть инсульта или степень инвалидизации. С учетом этого в проведенном исследовании HOPE-2 значительное внимание было уделено изучению вариантов инсульта, его тяжести и инвалидизации, а также эффективности вмешательства в различных подгруппах.

В HOPE-2 включили 5522 пациента в возрасте старше 55 лет с наличием ИБС, цереброваскулярных патологий, заболевания периферических артерий или сахарного диабета в анамнезе, имеющих, по меньшей мере, один дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от исходной концентрации ГЦ. В исследование не включали пациентов, ежедневно получавших витаминные препараты, содержащие более 0,2 мг фолиевой кислоты. Пациенты с инсультом в анамнезе, транзиторной ишемической атакой, с объективными признаками ишемических цереброваскулярных заболеваний или ранее выполненной эндартеректомией допускались к участию в исследовании. Пациенты получали комбинацию фолиевой кислоты (2,5 мг/сут), витамина В₆ (50 мг/сут) и витамина В₁₂ (1 мг/сут) либо плацебо.

В проведенном рандомизированном клиническом исследовании назначение фолиевой кислоты в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂ способствовало снижению риска развития инсульта на 25% (абсолютное снижение риска на 1,3%).

Необходимым условием для достижения этого результата стала большая продолжительность терапии (≥3 лет). Гомоцистеїнснижуюча терапія также ассоциировалась с уменьшением риска развития нефатального инсульта среди всех участников исследования наряду с незначительным снижением функциональной зависимости или риска летального исхода в течение 7 дней в группе пациентов с инсультом, однако достоверных различий в динамике неврологического статуса в первые 24 ч от начала заболевания не отмечено. Положительное влияние терапии витаминами на общий риск развития инсульта было наиболее выраженным среди подгрупп пациентов в возрасте до 70 лет с некорригированной гиперлипидемией, не получавших антиагреганты, а также у лиц с гипергомоцистеинемией или проживающих в странах, где обогащение продуктов питания фолиевой кислотой не проводится.

HOPE-2 — это первое крупное слепое рандомизированное плацебо контролируемое испытание с использованием адекватной дозы витамина В₁₂. В это исследование были включены пациенты группы высокого риска с цереброваскулярными заболеваниями и без таковых в анамнезе, проживающие в странах с проведением обогащения продуктов питания фолиевой кислотой и без такового, и с достаточной продолжительностью последующих наблюдений. Пациентам выполняли нейровизуализацию, оценивали неврологический дефицит и степень функционального восстановления после инсульта.

Следует отметить, что, несмотря на достаточно большое число зарегистрированных случаев инсульта, механизмы его развития



Н.К. Мурашко

не изучали, поэтому однозначно нельзя утверждать, оказывает ли гомоцистеїнснижуюча терапія дифференцированное влияние при различных вариантах нарушений мозгового кровообращения. Исследование HOPE-2 было спланировано с целью определения относительного снижения суммарного риска кардиоваскулярной смерти, ИМ и инсульта, а не только инсульта или одного из его вариантов. Было отмечено, что около 2/3 пациентов проживали в странах, где проводилось обогащение продуктов питания фолиевой кислотой, что могло повлиять на эффективность проводимой терапии в плане снижения уровня ГЦ. По окончании исследования в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо содержание ГЦ было на 25% ниже.

Было признано, что результаты этого вторичного анализа данных исследования HOPE-2 могут быть применимы только для пациентов старше 55 лет, страдающих атеросклерозом.

В исследовании предоставлены доказательства того, что гомоцистеїнснижуюча терапія может снизить риск развития инсульта с потерей трудоспособности, но не влияет на степень инвалидизации при выписке из клиники. Тем не менее влияние терапии на тяжесть инсульта и потерю трудоспособности, связанной с перенесенным инсультом, требует дальнейшего изучения. Хотя значительное снижение риска развития инсульта наблюдалось среди пациентов моложе 70 лет и лиц, не принимавших антиагреганты или гиполипидемические препараты, лучший критерий достоверности в отношении пользы терапии мультивитаминами в конкретных подгруппах будет изучен в других продолжающихся клинических испытаниях, таких как Vitamins to Prevent Stroke (VITATOPS) и Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH); также запланирован метаанализ индивидуальных данных пациентов всех испытаний гомоцистеїнснижуючей терапии.

Таким образом, ежедневный прием комбинации 2,5 мг фолиевой кислоты, 50 мг витамина В₆ и 1 мг витамина В₁₂ в течение 5 лет оказывает положительное влияние на риск развития инсульта в целом или фатального инсульта среди населения с высоким риском ССЗ.

Выводы

Результаты исследования HOPE-2 продемонстрировали, что у пациентов с острым цереброваскулярным заболеванием выявляется повышенный уровень общего гомоцистеина в плазме крови. Согласно данным дополнительного анализа результатов испытания HOPE-2, ежедневный прием комбинации фолиевой кислоты, витамина В₆ и витамина В₁₂ в течение 5 лет сопровождался снижением риска развития инсульта на 25%. В то же время эти результаты могут быть применимы только для пациентов старше 55 лет с атеросклерозом.

Список литературы находится в редакции.