Фармакологическая коррекция гипергомоцистеинемии у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями

К.м.н., доц. А.С. ПЕТРИКОВ[1*], член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Я.Н. ШОЙХЕТ[1], д.м.н., проф. В.И. БЕЛЫХ[2], д.м.н., в.н.с. Г.И. КОСТЮЧЕНКО[3,]

[1]ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул; [2]кафедра факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС; [3]кафедра пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана Научно-исследовательского института терапии СО РАМН, Новосибирск

Pharmacological correction of hyperhomocysteinemia in the patients with venous thromboembolism

A.S. PETRIKOV, YA.N. SHOYKHET, V.I. BELYKH, G.I. KOSTYUCHENKO

[1]Altai State Medical University, Barnaul; [2]Research Institute of Therapy, Novosibirsk

Обследованы 102 больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО), которым в комплексном лечении назначали комбинированный лекарственный препарат, содержащий фолиевую кислоту, витамины B_6 и B_{12} с целью коррекции гипергомоцистеинемии (ГГЦ). У всех больных исследовали исходное содержание гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови, а также в динамике на фоне лечения на протяжении 1 года. В качестве верхней границы нормальных показателей концентрации ГЦ в сыворотке крови для лиц, проживающих в регионе Западной Сибири, принимали уровень 11,0 мкмоль/л. Эффективность препарата был изучена у 72 больных с ВТЭО и содержанием ГЦ от 11,1 до 15,0 мкмоль и у 30 больных с ВТЭО и содержанием ГЦ более 15,0 мкмоль/л на протяжении 1 года. Анализ показал, что препарат, содержащий фолиевую кислоту, витамины B_6 и B_{12}, продемонстрировал высокую эффективность и безопасность лечения ГГЦ у больных с ВТЭО. Установлено,что длительность такой терапии должна составлять не менее 9—10 мес. В дальнейшем необходим курс поддерживающей терапии на протяжении 6 мес.

Ключевые слова: гомоцистеин сыворотки крови, гипергомоцистеинемия, фармакологическая коррекция, венозные тромбоэмболические осложнения.

The study included 102 patients with venous thromboembolism (VTE) who received combined treatment including folic acid, vitamins B_6 and B_{12} to correct hyperhomocysteinemia (HHC). The serum homocysteine (HC) level was measured in all patients before the treatment and within a year after its initiation. The homocystein concentration in the sera 11.0 mcmol/l was assumed to be its normal upper limit for the residents of West Siberian region. The efficacy of Angiovit was studied in 72 patients with VTE having the HC level from 11.1 to 15.0 mcmol/l and in 30 patients with VTE having the HC level over 15.0 mcmol/l during a year. Analysis of the results showed that the combined treatment including folic acid, vitamins B_6 and B_{12} was highly efficacious and safe for the patients with VTE and HHC. The duration of therapy should be at least 9—10 months to be followed by a 6-month course of maintenance therapy.

Key words: serum homocystein, pharmacological correction, hyperhomocysteinemia, venous thromboembolism.

В последние годы во многих исследованиях показана роль гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в возникновении венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). В связи с этим важным представляется возможность коррекции ГГЦ с целью снижения риска возникновения ВТЭО, а также их рецидивов [1—7]. Одной из наиболее частых причин повышения содержания гомоцистеина (ГЦ) в крови является полиморфизм генов, приводящих к нарушению ферментных систем, участвующих в метаболизме ГЦ, и снижение содержания витаминов-кофакторов (фолиевая кислота, витамины B_6 и B_{12}), необходимых для его метаболизма [8].

Необходимость коррекции ГГЦ при ВТЭО признается многими исследователями [1—7, 9]. Для проведения гомоцистеинснижающей терапии используют фолиевую кислоту, витамины B_6 и B_{12} [4, 10]. Ряд исследователей [11] считают, что снижение содержания ГЦ в крови приводит к положительному эффекту лечения и успешной профилактике рецидивов ВТЭО. В настоящее время отсутствуют единые подходы к применению различных комбинаций и дозировок фолиевой кислоты и витаминов группы В, а также продолжительности этой терапии у данной категории больных. Некоторые исследователи считают эффективным монотерапию фолиевой кислотой, что способствует уменьшению риска тромбообразования [9]. В то же время установлено, что одновременное использование фолиевой кислоты и витаминов группы В способствует предотвращению рецидивов венозного тромбоза [1].

Однако в других исследованиях не отмечено взаимосвязи приема фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12} и снижения риска рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и возникновения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [12]. Несмотря на то что большинство опубликованных исследований [13] подтверждает значимость ГГЦ и ее

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: petricov_alex@mail.ru

влияние на эндотелий сосудов, в литературе имеются отдельные сообщения об отсутствии связи ГГЦ с основными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе венозных тромбозов.

Все изложенное выше указывает на необходимость дальнейшего изучения влияния фолиевой кислоты и витаминов группы В в комплексном лечении больных с ВТЭО, направленное на снижение содержания ГЦ в крови и уменьшение риска рецидивов развития венозного тромбоза и ТЭЛА.

Цель исследования — изучить эффективность использования препарата, содержащего фолиевую кислоту и витамины B_6 и B_{12}, у пациентов с ВТЭО и ГГЦ, разработать оптимальные схемы лечения и определить длительность его применения у данной категории больных.

Материал и методы

На обследовании и лечении находились 102 больных с ВТЭО (42 женщины и 60 мужчин, средний возраст 44,0±2,1 года) на фоне ГГЦ. Критериями включения в группу служило наличие ВТЭО: тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоза поверхностных вен (ТПВ) конечностей, ТЭЛА. Венозные тромбозы подтверждали данными дуплексного сканирования в В-режиме, а ТЭЛА — илиокаваграфией, ангиопульмонографией и эхокардиографией. Среди больных с ВТЭО у 9 пациентов был диагностирован ТПВ, у 48 —ТГВ, у 21 ТГВ сочетался с ТПВ, у 24 наряду с ТГВ наблюдалась ТЭЛА.

Всем пациентам в остром периоде проводили антикоагулянтную терапию. Назначали нефракционированный гепарин по 5000 ЕД внутривенно болюсом, затем по 5000 ЕД 4—6 раз в сутки под кожу живота под контролем активированного частичного тромбопластинового времени и количества тромбоцитов или низкомолекулярные гепарины из расчета 100 МЕ на 1 кг массы тела 2 раза в день на протяжении 3—5 сут. В последующем пациентам назначали варфарин в суточной дозе 5 мг. При достижении значений МНО (международное нормализированное отношение) более 2,0 гепарины отменяли. Флеботоники назначали в остром периоде венозного тромбоза, а в дальнейшем продолжали их прием на протяжении 2 мес. Курсы флеботонической терапии повторяли через 6 мес. Также в остром периоде использовали нестероидные противовоспалительные средства 1 раз в сутки внутримышечно на протяжении 7—10 дней. Применяли компрессионный трикотаж 2-го класса или эластичное бинтование конечностей бинтами средней растяжимости. Аспиринсодержащие препараты в дозе 75—125 мг применяли у больных с гиперагрегационным синдромом после исследования агрегационной функции тромбоцитов. Коррекцию этой составляющей лечения в дальнейшем осуществляли на основе повторных исследований агрегации тромбоцитов.

У всех больных определяли исходное содержание ГЦ в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы «Axis» (Норвегия) по стандартным методикам. За верхнюю границу нормы содержания ГЦ в сыворотке крови для лиц, проживающих в регионе Западной Сибири, принимали 11,0 мкмоль/л [14]. В работе использовали классификацию ГГЦ в зависимости от уровня ГЦ: умеренная (легкая) ГГЦ — от 11,1 до 15,0 мкмоль/л, средняя ГГЦ — от 15,1 до 20,0 мкмоль/л, высокая ГГЦ — более 20,1 мкмоль/л [14, 15].

Всем пациентам назначали комбинированный препарат, содержащий фолиевую кислоту, витамины B_6 и B_{12}, в дозировке 1 таблетка 2 раза в день. В состав препарата входят: фолиевая кислота (витамин B_9) — 0,004—0,006 г; пиридоксина гидрохлорид (витамин B_6) — 0,003—0,005 г; цианокобаламин (витамин B_{12}) — 0,000005—0,000007 г. Выбор препарата был основан на его способности оказывать комплексное патогенетическое воздействие на обмен ГЦ: фолиевая кислота, витамины B_6 и B_{12} обладают способностью активировать ключевые ферменты транссульфирования и реметилирования метионина — метилентетрагидрофолатредуктазу, цистатион-В-синтетазу и метионинсинтетазу, в результате чего происходит превращение токсичного ГЦ в нетоксичный метионин и снижение в крови содержания ГЦ. Препарат нетоксичен, выпускается в удобной для приема таблетированной форме.

Препарат пациенты начинали принимать в стационаре, а затем продолжали его прием в амбулаторных условиях на протяжении года. Эффективность терапии оценивали по динамике содержания ГЦ в сыворотке крови в течение 1 года от начала лечения. При достижении содержания ГЦ ниже 11,0 мкмоль/л переходили на поддерживающую терапию — по 1 таблетке 1 раз в день на протяжении 6 мес.

Для оценки влияния препарата на содержание ГЦ в сыворотке крови при различных исходных его значениях пациенты с ВТЭО были разделены на две группы. В 1-ю группу включены 70 пациентов с ВТЭО и исходным содержанием ГЦ в сыворотке крови 11,1—15,0 мкмоль/л (в среднем 12,8±0,4 мкмоль/л). У 9 пациентов был ТПВ, у 34 — ТГВ, у 11 — ТГВ сочетался с ТПВ, у 16 — наряду с ТГВ отмечалась ТЭЛА. Среди больных 1-й группы на фоне лечения содержание ГЦ в сыворотке крови в динамике через 1—2 мес были исследованы у 28 больных, через 3—4 мес — у 26, через 5—6 мес — у 32, через 7—8 мес — у 20, через 9—10 и 11—12 мес — у 18. Изучение содержания ГЦ у пациентов проводилось по мере их обращения к врачу-флебологу.

Во 2-ю группу включены 32 пациента с ВТЭО и исходным содержанием ГЦ более 15,0 мкмоль/л (в среднем 20,1±3,0 мкмоль/л). Среди них у 14 пациентов был ТГВ, у 10 — ТГВ сочетался с ТПВ, у 8 наряду с ТГВ отмечалась ТЭЛА. Во 2-й группе на фоне лечения содержание ГЦ в сыворотке крови в динамике через 2—4 мес были исследованы у 22 больных, через 6—8 мес — у 14, через 10—12 мес — у 10.

Результаты обрабатывали с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office программного пакета Statistica. Статистическую обработку результатов проводили для качественных данных с помощью *z*-критерия, для параметрических данных – с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми различия признавали при $p<0,05$.

Результаты

Среднее содержание ГЦ в сыворотке крови у больных с ВТЭО составило 15,2±0,59 мкмоль/л. У пациентов 1-й группы (исходный уровень ГЦ 11,1—15,0 мкмоль/л) уже после 1—2-месячного курса лечения препаратом, содержащим фолиевую кислоту, витамины B_6 и B_{12}, обнаружено статистически значимое снижение его содержания в среднем до 10,8±0,5 мкмоль/л. В дальнейшем наблюдали постепенное снижение уровня ГЦ до 8,9±0,6 мкмоль/л че-

Таблица 1. **Динамика снижения содержания ГЦ в сыворотке крови (в мкмоль/л) больных 1-й группы (X±m)**

Продолжительность терапии	Число больных	До лечения	После лечения
1—2 мес	28	12,9±0,4	10,8±0,5
3—4 мес	26	13,0±0,4	10,4±0,4
5—6 мес	32	12,9±0,4	11,0±0,5
7—8 мес	20	12,9±0,4	9,9±0,7
9—10 мес	18	12,8±0,5	9,3±1,0
11—12 мес	18	13,1±0,5	8,9±0,6

Примечание. Здесь и в табл. 2: $p<0,0001$.

Таблица 2. **Динамика снижения содержания ГЦ в сыворотке крови (в мкмоль/л) больных 2-й группы (X±m)**

Продолжительность терапии	Число больных	До лечения	После лечения
2—4 мес	22	19,7±4,2	11,1±1,0
6—8 мес	14	18,8±2,6	10,4±1,7
10—12 мес	10	18,6±2,8	9,9±0,9

рез 11—12 мес после начала лечения **(табл. 1)**. Только через 7—8 мес терапии происходило значимое снижение содержания ГЦ в сыворотке крови по сравнению с уровнем при 1—2-месячном курсе лечения — в среднем на 0,9 мкмоль/л, или на 8,3% ($p<0,05$). Наибольшее снижение содержания ГЦ в сыворотке крови наблюдалось при 10—12-месячном курсе приема препарата, отличаясь от содержания ГЦ при 1—2-месячном курсе лечения на 1,9 мкмоль/л (17,6%; $p<0,001$).

Установлено, что снижение содержания ГЦ через 1—2 мес приема произошло у 25 (89,3%) из 28 пациентов 1-й группы, через 3—4 мес — у 24 (92,2%) из 26, через 5—6 мес — у 29 (90,6%) из 32, через 7—8 мес лечения — у 18 (90,0%) из 20, а при терапии от 9 мес до 1 года — у всех больных.

У пациентов 2-й группы уже после 2—4 мес лечения препаратом, содержащим фолиевую кислоту, витамины B_6 и B_{12}, произошло значительное снижение содержания ГЦ — в среднем на 8,6 мкмоль/л. В дальнейшем наблюдали постепенное снижение содержания ГЦ, которое спустя 10—12 мес от начала лечения составило в среднем 9,9± 0,9 мкмоль/л (табл. 2).

Установлено, что снижение содержания ГЦ через 2—4 мес приема препарата, содержащего фолиевую кислоту, витамины B_6 и B_{12}, произошло у 20 (90,9%) из 22 пациентов 2-й группы, через 6—8 мес — у 13 (92,9%) из 14, через 10—12 мес — у всех больных.

В процессе наблюдения и лечения за больными с ВТЭО была выделена группа пациентов, которые самостоятельно или по рекомендации врача прекращали прием препарата, содержащего фолиевую кислоту, витамины B_6 и B_{12}, уже через 1—2 мес после нормализации содержания ГЦ в сыворотке крови. У 10 больных было исследовано содержание ГЦ через 3—4 мес после отмены гомоцистеинснижающего лечения, у 12 — через 5—6 мес. Установлено, что у всех больных, прекративших прием препарата, происходило повышение содержания ГЦ в сыворотке крови: через 3—4 мес после отмены препарата — в среднем на 25,0% (до 13,0±0,7 мкмоль/л; $p<0,001$), через 5—6 мес — в среднем на 33,3% (до 13,7±2,0 мкмоль/л; $p<0,02$), что не отличалось от исходных значений в этих группах до лечения ($p>0,05$). Это свидетельствует о необходимости более длительной гомоцистеинснижающей терапии.

Что касается осложнений и побочных реакций, то только в одном случае отмечен с аллергический дерматит, что потребовало отмены препарата. В дальнейшем у этого пациента лечение проводили только фолиевой кислотой.

Таким образом, представленные результаты показывают, что комбинированный препарат, содержащий фолиевую кислоту, витамины B_6 и $B_{12,}$ высокоэффективен и безопасен при коррекции ГГЦ у больных с ВТЭО вне зависимости от исходного содержания ГЦ.

Выводы

1. У больных с ВТЭО пероральное применение комбинированного лекарственного средства, содержащего фолиевую кислоту, витамины B_6 и B_{12}, продемонстрировало высокую эффективность и безопасность в коррекции ГГЦ независимо от исходного содержания ГЦ в сыворотке крови.

2. У всех больных с ВТЭО использование комбинированного лекарственного препарата, содержащего фолиевую кислоту, витамины B_6 и B_{12}, приводило к снижению исходно повышенного содержания ГЦ.

3. Отмена гомоцистеинснижающей терапии сразу после нормализации уровня ГЦ в крови сопровождается повышением его содержания уже через 3—4 мес после прекращения лечения. В связи с этим продолжительность приема комбинированного лекарственного средства, содержащего фолиевую кислоту, витамины B_6 и B_{12}, в лечебной дозе должна составлять не менее 9—10 мес.

Конфликт интересов: авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.П., Я.Ш., В.Б.
Сбор и обработка материала — А.П., В.Б., Г.К.
Статистическая обработка — А.П.
Написание текста — А.П.
Редактирование – Я.Ш., В.Б.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bos G.M., den Heijer M.* Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 4: 387—391.
2. *den Heijer M., Keijzer M.B.* Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis. Clin Chem Lab Med 2001; 39: 8: 710—713.
3. *Makris M.* Hyperhomocysteinemia is a risk factor for venous and arterial thrombosis. Br J Haematol 1998; 101: Suppl 1: 18—20.
4. *Makris M.* Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Clin Lab Haematol 2000; 22: 3: 133—143.
5. *Gatt A., Makris M.* Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. Semin Hematol 2007; 44: 2: 70—76.
6. *Cattaneo M.* Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Lipids 2001; 36: Suppl: 13—26.
7. *Баранова Е.И., Большакова О.О.* Клиническое значение гомоцистеинемии. Консилиум медикум. Артериальная гипертензия 2004; 10: 1: 12—15.\
8. *Шмелева В.М., Папаян Л.П., Салтыкова Н.Б., Каргин В.Д., Капустин С.И., Блинов М.Н., Гуржий А.А., Смирнова О.А., Головина О.Г.* Клинико-лабораторная диагностика и лечение тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией: медицинская технология. СПб: МАПО 2008; 35.
9. *Папаян Л.П., Блинов М.Н., Капустин С.И., Шмелева В.М.* Гипергомоцистеинемия — значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов. Мед академ журн 2003; 4: 28—34.
10. *Blom H.J.* Mutated 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase and moderate hyperhomocysteinaemia. Eur J Pediatr 1998; 157: Suppl 2: 131—134.
11. *D'Angelo A., Mazzola G., Crippa L., Fermo I., Viganò D'Angelo S.* Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic disease. Haematologica 1997; 82: 2: 211—219.
12. *den Heijer M., Willems H.P., Blom H.J., Gerrits W.B., Cattaneo M., Eichinger S., Rosendaal FR, Bos G.M.* Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Blood 2007; 109: 1: 139—144.
13. *Kuch B., Bobak M., Fobker M. et al.* Association between homocysteine and coagulation factors – a cross-sectional study in two populations of Central Europe. Atherosclerosis 2001; 103: 4: 265—273.
14. *Костюченко Г.И., Баркаган З.С.* Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике. Пособие для врачей. М 2004; 19.
15. *Костюченко Г.И.* Гипергомоцистеинемия: клиническое значение. возрастные особенности, диагностика и коррекция. Клин геронтол 2007; 4: 32—40.