

HOMOCYSTEINE-LOWERING THERAPY AND LONG-TERM PROGNOSIS AFTER ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

O.O. Shakhmatova^{1*}, A.L. Komarov¹, A.N. Samko¹, T.I. Kotkina¹, D.V. Rebrikov^{2,3}, A.D. Deev⁴, E.P. Panchenko¹

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² "DNA-Technology" Research and Production Company. Varshavskoe shosse 125Ж-6, Moscow, 117587 Russia

³ General Genetics Institute named after N.I. Vavilov. Gubkina ul. 3, Moscow, 119991 Russia

⁴ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Homocysteine-lowering therapy and long-term prognosis after elective percutaneous coronary intervention

O.O. Shakhmatova^{1*}, A.L. Komarov¹, A.N. Samko¹, T.I. Kotkina¹, D.V. Rebrikov^{2,3}, A.D. Deev⁴, E.P. Panchenko¹

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² "DNA-Technology" Research and Production Company. Varshavskoe shosse 125Ж-6, Moscow, 117587 Russia

³ General Genetics Institute named after N.I. Vavilov. Gubkina ul. 3, Moscow, 119991 Russia

⁴ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Background. Vitamins B₆, B₁₂ and folic acid (FA) therapy to reduce cardiovascular risk appears to be unreasonable. Negative results of recent large-scale trials might be due to high daily doses of the vitamins and widespread FA fortification programmes. Russian population is known to have high prevalence of FA and vitamin B₁₂ deficiency.

Aim. To evaluate the effect of FA, B₆ and B₁₂ vitamins (in doses approximate to daily maintenance) on long-term prognosis after elective percutaneous coronary intervention (PCI) in stable ischemic heart disease patients.

Material and methods. 264 patients (213 male, age 58.8±1.0 years) after successful PCI were involved into the trial. Patients with clinical signs of the vitamins deficiency were not included. Patients were randomly assigned to receive combination of FA (0.6 mg/day), B₁₂ (10 µg/day), and B₆ (4 mg/day) vitamins along with the conventional therapy (n=97) or the conventional therapy only (n=167) for 20 months. The groups were comparable in age, gender and prevalence of coronary risk factors. Composite endpoint was defined as cardiovascular death, acute coronary syndrome, stroke or transient ischemic attack and need for coronary/carotid revascularization.

Results. The vitamins prescription to all of the patients did not reduce composite endpoint incidence according to multivariable regression analysis (RR 0.7; 95%CI 0.4-1.4; p=0.3). Subgroup analysis showed significantly lower composite endpoint incidence in patients who received vitamins and had initially low B₁₂ blood level (<260 pg/ml) as compared to the control group (RR 0.09; 95%CI 0.01-0.9; p=0.04).

Conclusion. Treatment with FA, B₆ and B₁₂ vitamins improves prognosis after PCI in patients with initially low blood vitamin B₁₂ level.

Key words: homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂, percutaneous coronary intervention.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):524-535

Медикаментозная коррекция гипергомоцистеинемии и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств

О.О. Шахматова^{1*}, А.Л. Комаров¹, А.Н. Самко¹, Т.И. Коткина¹, Д.В. Ребриков^{2,3}, А.Д. Деев⁴, Е.П. Панченко¹

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

² Научно-производственная фирма «ДНК-Технология». 117587, Москва, Варшавское шоссе, д. 125Ж, корп. 6

³ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова. 119991, Москва, ул. Губкина, д. 3

⁴ Государственный Научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

В настоящее время использование витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты (ФК) для профилактики сердечно-сосудистых осложнений считается неоправданным. Многие исследователи объясняют негативные результаты крупных испытаний очень высокими используемыми дозами витаминов, а также действующей во многих странах государственной программой обогащения продуктов ФК. Как известно, в РФ дефицит ФК и витамина B₁₂ в популяции очень распространен.

Цель. Изучить влияние физиологичных (близких к суточной потребности) доз витаминов B₆, B₁₂ и ФК на долгосрочный прогноз пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал. В исследование были включены 264 пациента (213 мужчин, возраст 58,8±1,0 лет) после успешного ЧКВ. Не включали пациентов с клиническими признаками дефицита витаминов. Пациенты были рандомизированы в группу стандартной терапии или стандартной терапии + ФК (0,6 мг/сут), витамин B₁₂ (10 мкг/сут), витамин B₆ (4 мг/сут). Группы были сравнимы по основным параметрам. Длительность наблюдения составила 20 мес. Комбинированная конечная точка включала в себя сердечно-сосудистую смерть, острые коронарные синдромы, нарушения мозгового кровообращения, потребность в коронарной/каротидной реваскуляризации.

Результаты. По результатам многофакторного регрессионного анализа назначение витаминов всем пациентам не приводило к снижению частоты комбинированной конечной точки (ОР 0,7; 95% ДИ 0,4-1,4; p=0,3). Анализ подгрупп показал, что частота комбинированной конечной точки была значительно ниже у пациентов, получающих терапию витаминами, в сравнении с группой контроля при условии исходно сниженного уровня витамина B₁₂ <260 пг/мл (ОР 0,09; 95% ДИ 0,01-0,9; p=0,04).

Выводы. Терапия витаминами B₆, B₁₂ и ФК улучшает прогноз после планового ЧКВ у пациентов с исходно сниженным уровнем витамина B₁₂ в крови.

Ключевые слова: гомоцистеин, фолиевая кислота, витамин B₁₂, чрескожное коронарное вмешательство.

РФК 2011;7(5):524-535

*Corresponding author (автор, ответственный за переписку): olga.shahmatova@gmail.com

Author's information:

Olga O. Shakhmatova - PhD, MD, Junior research associate, Russian Cardiology Research and Production Complex

Andrey L. Komarov - PhD., MD, Senior research associate, the same Complex

Anatoly N. Samko - PhD., MD, Professor, Head of the radiologic-endovascular treatment methods laboratory, the same Complex

Tatiana I. Kotkina - MD, Head of the clinical-diagnostic laboratory, the same Complex

Denis V. Rebrikov - PhD, R&D Director of "DNA-Technology" Research and Production Company; Head of "Genetic Polymorphism" center of General Genetics Institute named after Vavilov N.I.

Alexander D. Deev - PhD, Head of the biostatistics laboratory of the State Research Center for Preventive Medicine

Elizaveta P. Panchenko - PhD, MD, Professor, Head of the atherothrombosis clinical problems laboratory, the same Complex

Сведения об авторах:

Шахматова Ольга Олеговна – к.м.н., м.н.с. Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Комаров Андрей Леонидович – к.м.н., с.н.с. того же комплекса

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н., проф., руководитель лаборатории рентгено-эндоваскулярных методов лечения того же комплекса

Коткина Татьяна Ивановна – руководитель клинко-диагностической лаборатории того же комплекса

Ребриков Денис Владимирович – д.б.н., директор по науке НПФ «ДНК-Технология»; руководитель центра коллективного пользования отделения биологических наук РАН «Генетический полиморфизм» Института общей генетики им. Н. И. Вавилова

Деев Александр Дмитриевич - к.физ.-мат.н., руководитель лаборатории биостатистики Государственного Научно-

исследовательского центра профилактической медицины
Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза Российского кардиологического научно-производственного комплекса

“Homocysteine” theory of atherosclerosis was firstly suggested by McCully in 1969 on the base of early signs of atherothrombosis found in children with inherited disorder of homocysteine metabolism – homocysteinuria [1]. The first reports on association between ischemic heart disease (IHD) and homocysteine metabolism impairment in the general population appeared in 1976 [2]. By the end of the 90th years of the 20th century there was a large amount of data from observational studies demonstrating significance of this metabolite as an independent risk factor for cardiovascular diseases (CVD) [3-5]. This promoted a few large prospective trials aimed to evaluate the influence of homocysteine-lowering therapy with folic acid (FA), B₆ and B₁₂ vitamins on CVD patient’s prognosis. Several controlled trials with these vitamins use demonstrated decreased risk of some vascular complications (at least, ischemic stroke [6] and necessity of repeated revascularization after percutaneous coronary intervention [7]). However data of some other randomized clinical trials turned out to be discouraging [8-10]. As the result prescription of high doses of B₆, B₁₂ vitamins and FA for adverse outcomes prevention in patients at high cardiovascular risk is considered to be unjustified.

Some researchers point out important particularities of these clinical studies design which could influence their results [11, 12]. These studies involved patients from the USA and Western Europe who have low prevalence of the vitamins deficiency (particularly due to the FA fortification programme). In other words these patients did not have substrate for the intervention. Apparently extrapolation of these studies results to population with the poorer alimentation seems to be incorrect. Unfortunately, Russian population belongs to this particular category: according to our data incidence of FA deficiency in patients with stable IHD exceeds 50% [13]. Besides, protocols of majority of the studies provided use of too high non-physiological doses of vitamins, which could cause proatherogenic effect. So, one can suppose that prescription of lower (physiological) doses of the vitamins as well as more strict selection of patients for treatment will lead to success.

The aim of the study was to evaluate the effect of physiological (approximate to daily maintenance) doses of B₆, B₁₂ vitamins and FA on the long-term prognosis in patients with stable IHD undergone elective percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods

Patients over 35 who had undergone successful elective PCI during previous 7 days were enrolled into the prospective study. All patients signed an informed con-

«Гомоцистеиновая» теория атеросклероза впервые была сформулирована McCully в 1969 г. на основании ранних признаков атеротромбоза, выявленных у детей, страдающих врожденным нарушением метаболизма гомоцистеина — гомоцистеинурией [1]. В 1976 г. появились первые сообщения о взаимосвязи нарушений метаболизма гомоцистеина и ишемической болезни сердца (ИБС) в общей популяции [2]. К концу 90-х годов прошлого века накопились данные большого количества обсервационных исследований, демонстрирующие значимость этого метаболита как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3-5]. Это инициировало сразу несколько крупных проспективных исследований, направленных на изучение влияния гомоцистеин-снижающей терапии витаминами B₆, B₁₂ и фолиевой кислотой (ФК) на прогноз пациентов с ССЗ. В ряде контролируемых испытаний было показано, что использование этих витаминов может способствовать снижению риска таких сосудистых осложнений, как ишемический инсульт [6] и потребность в повторной реваскуляризации, после чрескожного коронарного вмешательства [7]. Однако результаты других достаточно крупных рандомизированных клинических исследований оказались разочаровывающими [8-10]. В итоге использование высоких доз витаминов B₆, B₁₂ и ФК для профилактики неблагоприятных исходов у больных с повышенным риском осложнений атеросклероза считается неоправданным.

Ряд исследователей отмечают существенные особенности дизайна этих клинических испытаний, которые могли повлиять на их результат [11, 12]. Так, в проведенных исследованиях принимали участие пациенты США и Западной Европы, среди которых распространенность дефицита назначаемых витаминов невелика (в том числе вследствие программы по обогащению продуктов питания ФК), т.е. у этих больных отсутствовал субстрат для вмешательства. По-видимому, экстраполировать результаты этих исследований на менее благополучные по условиям питания популяции не следует. К сожалению, российская популяция относится именно к такой категории: по нашим данным, распространенность сниженного уровня ФК у пациентов со стабильной ИБС превышает 50% [13]. Кроме того, в рамках большинства контролируемых испытаний использовались крайне высокие, нефизиологичные дозы витаминов, которые могли оказывать проатерогенное действие. Эти соображения дают основания предполагать, что при использовании более низких («физиологичных») доз витаминов, а также при более строгом отборе больных для корригирующих вмешательств успех будет достигнут.

Целью данного исследования было изучить влияние физиологичных (близких к суточной потребности) доз витаминов B₆, B₁₂ и ФК на долгосрочный прогноз пациентов со стабильной ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы

В исследование на проспективной основе включались пациенты старше 35 лет, которым в течение предшествующих

Table 1. Study exclusion criteria

Табл. 1. Критерии исключения из исследования

1. General / Общие • Acute coronary syndrome <1 month ago / Острый коронарный синдром менее 1 мес назад • Angina pectoris, IV functional class / Стенокардия IV функционального класса • Coronary artery bypass grafting or revascularization in other vascular system <2 months ago / Операция коронарного шунтирования или реваскуляризация в другом сосудистом бассейне менее 2 мес назад • Left ventricular ejection fraction <35% / Фракция выброса левого желудочка менее 35% • Severe organs dysfunction / Тяжелые нарушения функций органов
2. Conditions invariably resulting in homocysteine level change / Состояния, заведомо приводящие к изменению уровня гомоцистеина • Plasma creatinine level >160 µmol/l / Креатинин плазмы >160 мкмоль/л • Hepatic failure / Печеночная недостаточность • Thyroid hypo- or hyperfunction / Гипо- или гиперфункция щитовидной железы • Hyperproliferative disorders (oncologic or connective tissue diseases) / Гиперпролиферативные состояния (онкологические заболевания или коллагенозы) • Some drugs intake within 30 days before including in the study* / Прием ряда лекарственных препаратов за 30 сут до включения в исследование*
3. Suspected folate or B₁₂ vitamin deficiency / Предполагаемый дефицит фолата или витамина B₁₂ • Clinical signs of folic acid or B₁₂ vitamin deficiency / Клинические признаки дефицита фолиевой кислоты или витамина B₁₂ • Anemia (Hb <120 g/l in men and <110 g/l in women) / Анемия (Hb <120 г/л у мужчин, <110 г/л у женщин) • Gastrointestinal diseases with absorption impairment (gastrectomy, gastric resection, ileac resection, Crohn's disease, Whipple's disease, intestinal tuberculosis, atrophic gastritis) / Заболевания желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания (гастрэктомия, резекция желудка, резекция подвздошной кишки, болезнь Крона, болезнь Уиппла, туберкулез кишечника, атрофический гастрит) • Diseases with slow intestinal transit, bacterial overgrowth and competitive B₁₂ vitamin absorption (partial small-bowel obstruction – strictures, diverticles, fistulas, blind loop; small-bowel pseudo-obstruction – amyloidosis, diffuse scleroderma) / Заболевания, сопровождающиеся замедлением пассажа кишечного содержимого, избыточным размножением микрофлоры и конкурентным поглощением витамина B₁₂ (частичная непроходимость тонкой кишки – стриктуры, дивертикулы, свищи, слепая петля; псевдообструкция тонкой кишки – амилоидоз, системная склеродермия) • Strict vegetarianism / Строгое вегетарианство *Multivitamins, theophyllins, fibrates, niacin, bile acid sequestrants, oral contraceptives, anticonvulsants, antifolates, levodopa, ciclosporin A, sulfasalazine, isoniazide / *Поливитамины, теофиллины, фибраты, ниацин, секвестранты желчных кислот, оральные контрацептивы, противосудорожные препараты, антифолаты, леводоба, циклоспорин А, сульфасалазин, изониазид

sent. The study protocol was approved by the local Ethics committee.

The exclusion criteria were the factors which could influence homocysteine level (Table 1). Endovascular treatment was performed by the conventional techniques. PCI was accompanied with pharmacotherapy in accordance to international guidelines (ACC/AHA/SCAI, 2005) acting at the time. After PCI patients were prescribed aspirin, clopidogrel, statins and, if necessary ACE inhibitors and β -blockers.

All patients were examined to detect traditional CVD risk factors and atherosclerotic lesions of the other vascular systems.

Homocysteine, FA and B₁₂ vitamin plasma levels were measured with appropriate commercial assay kits AxSYM and «AxSYM System» device, Abbott.

Taking into account the recent progress of pharmacogenetics we hypothesized that efficacy of vitamins supplementation can depend on carriership of gene polymorphisms which influence homocysteine level. Samples genotyping for allele variants of the genes encoding for methylentetrahydrofolate reductase MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), methionine synthase MTR (A2756G), methionine synthase-reductase MTRR

7 сут было выполнено успешное плановое ЧКВ. Все пациенты подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Критериями исключения являлись факторы, заведомо влияющие на уровень гомоцистеина (табл. 1). Эндоваскулярное лечение проводилось с применением стандартной техники. Медикаментозное сопровождение ЧКВ проводилось в соответствии с действующими на момент процедуры международными рекомендациями (ACC/AHA/SCAI, 2005). После эндоваскулярного вмешательства пациентам был рекомендован прием аспирина, клопидогрела, статинов, при наличии показаний – ингибиторов АПФ и бета-блокаторов.

Все больные на этапе включения в исследование прошли клинко-инструментальное обследование с целью выявления классических фактов риска ССЗ и атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов.

Уровень гомоцистеина, ФК и витамина B₁₂ крови измерялся с использованием соответствующих коммерческих наборов реактивов AxSYM на приборе «AxSYM System», Abbott.

Принимая во внимание последние успехи фармакогенетики, мы предположили, что эффективность терапии витаминами может зависеть от носительства полиморфизма

(A66G) and transcobalamin TCN (C776G) was performed by the method of allele-specific polymerase chain reaction (PCR) with "real time" detection of reaction products accumulation (on the base of "DNA-Technology" Research and Production Company).

The patients who had undergone PCI during 7 previous days were randomized into two groups at a ratio of 1:1.5 by the method of sealed envelopes. The patients of the first group (n=97) received FA 0.6 mg/day, B₆ vitamin 4 mg/day and B₁₂ vitamin 10 µg/day (2 pills of "Vitabs cardio", produced by CJSC "Altai-vitamins") along with the conventional treatment. These FA and vitamins dosages are the most approximate to the human daily maintenance, and they account inevitable wastage during active ingredients absorption. The patients of the second group (n=167) received the conventional treatment only.

The follow-up period was 20 months. The following cardiovascular events were registered: cardiovascular death, myocardial infarction, unstable angina pectoris, ischemic stroke, transient ischemic attack, peripheral arterial thrombosis, need of revascularization in the main vascular systems (coronary bypass, PCI, carotid endarterectomy, lower limbs arterial revascularization). We estimated both unfavorable events which had occurred during the follow-up for the first time and the recurrent endpoints.

Statistical analysis of the data and their redaction were conducted by the SAS (Statistical Analysis System) (6.12 version). For descriptive characteristics of studied variables (frequencies, distributions, quintiles, mean and standard errors) appropriate SAS methods were used (MEANS, FREQ, SUMMARY, UNIVARIATE). Proportional-hazards regression model (Cox model, realized in SAS PROC PHREG procedure) was used for estimation of survival rate, vitamins supplementation efficacy and detection of prognostic significance of various indices (demographic, clinical, angiographic, biochemical and genetic). Significance of tested variables was evaluated by Wald χ -square asymptotic test.

Results

A total of 264 patients were enrolled into the study. There was high prevalence of IHD risk factors in the both groups. Significant distinctions between them were absent (Table 2).

Patients with one-vessel coronary lesion prevailed in the both groups (45.4% in the first group and 46.1% - in the second one). In a number of cases interventions were performed in patients with B type (45.4% and 43.4%; p=0.75) and C type stenosis (18.6% and 21.1%; p=0.62) which reflects a high cardiovascular risk in the examined population. As a rule 1-2 stents were deployed. More than a half of the patients had

генов, влияющих на уровень гомоцистеина. Генотипирование образцов по аллельным вариантам генов, кодирующих метилентетрагидрофолатредуктазу MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), метионинсинтазу MTR (A2756G), метионинсинтазу-редуктазу MTRR (A66G) и транскобаламин (TCN C776G) проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением накопления продуктов реакции «в реальном времени» (на базе НПФ «ЗАО ДНК-Технология»).

В течение 7 сут после ЧКВ пациенты были рандомизированы методом конвертов в 2 группы в соотношении 1:1,5. Первая группа витаминотерапии (n=97), в которой пациенты с момента рандомизации помимо стандартной терапии получали ФК 0,6 мг/сут, витамин B₆ 4 мг/сут и витамин B₁₂ 10 мкг/сут (2 таблетки «Витабс кардио», производитель – ЗАО «Алтай-витамины»). Необходимо подчеркнуть, что указанная доза витаминов является наиболее близкой к суточной потребности человека, но учитывает неизбежные потери при всасывании препарата. Вторая контрольная группа (n=167), в которой пациенты получали только стандартную терапию.

Период наблюдения за больными составил 20 мес. Регистрировали следующие неблагоприятные события: сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, периферический артериальный тромбоз, потребность в реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах (коронарное шунтирование, ЧКВ, каротидная эндартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей). Анализировали как впервые произошедшие за период наблюдения неблагоприятные события, так и рекуррентные (повторные) конечные точки.

Статистический анализ данных и их редактирование проводились в системе SAS (Statistical Analysis System) (версия 6.12). Для получения описательных характеристик изучаемых переменных (частот, распределений, квантилей, средних и стандартных ошибок) использовались соответствующие процедуры SAS (MEANS, FREQ, SUMMARY, UNIVARIATE). Для моделирования выживаемости, оценки эффективности витаминотерапии и определения прогностически значимых показателей (демографических, клинических, ангиографических, биохимических и генетических) использовали регрессионную модель пропорционального риска (Кокса), реализованную в процедуре SAS PROC PHREG. Значимость тестируемых переменных определяли с помощью асимптотического критерия χ -квадрат Вальда.

Результаты

Всего в исследование были включены 264 пациента. В целом отмечали высокую распространенность факторов риска ИБС в обеих группах, достоверных различий между которыми выявлено не было (табл. 2).

В обеих группах преобладали пациенты с однососудистым поражением коронарного русла (45,4% в группе 1 и

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the patients

Табл. 2. Демографические и клинические характеристики пациентов

Index / Показатель	Group 1/Группа 1	Group 2/Группа 2	p
A total number of patients (men/women), n / Количество больных (муж/жен), n	97 (75/22)	167 (138/29)	0.29
Age, years (M±m) / Возраст, годы (M±m)	58.8±1.0	57.3±0.7	0.21
Single living patients, % / Пациент живет один, %	6.3	5.5	0.8
Body mass index, kg/m ² (M±m) / Индекс массы тела, кг/м ² (M±m)	28.6±0.4	29.1±0.3	0.38
Cholesterol, mmol/l (M±m) / Холестерин, ммоль/л (M±m)	4.8±0.1	4.9±0.1	0.36
Triglycerides, mmol/l (M±m) / Триглицериды, ммоль/л (M±m)	1.8±0.1	1.9±0.1	0.7
Creatine clearance, ml/min (M±m) / Клиренс креатинина, мл/мин (M±m)	93.0±2.9	96.8±2.2	0.3
Smoking at the present day / in anamnesis, % / Курение в настоящее время/в анамнезе, %	22.9/43.8	27.1/33.7	0.27
Hyperlipidemia, % / Гиперлипидемия, %	97.9	98.2	0.8
Arterial hypertension, % / Артериальная гипертония, %	90.7	82.0	0.06
Diabetes mellitus, % / Сахарный диабет, %	14.4	16.8	0.60
MI ≥1 month ago, % / ИМ ≥1 мес, %	53.6	55.7	0.74
CABG ≥2 months ago, % / КШ ≥2 мес, %	2.1	6.6	0.1
PCI ≥2 months ago, % / ЧКВ ≥2 мес, %	18.6	19.2	0.35
Left ventricular ejection fraction, % (M±m) / Фракция выброса левого желудочка, % (M±m)	56.5±0.66	56.4±0.51	0.9
Previous stroke, % / Инсульт в анамнезе, %	5.2	3.6	0.54
Previous TIA, % / ТИА в анамнезе, %	1	3.6	0.25
Carotid endarterectomy / carotid arteries stenting ≥2 months ago, % / Каротидная эндартерэктомия/стентирование сонных артерий ≥2 мес назад, %	0	1.2	0.28
Ankle-brachial index of systolic blood pressure <0.9, % / Лодыжечно-плечевой индекс систолического артериального давления <0,9, %	4.1	8.9	0.37
MI – myocardial infarction, CABG – coronary artery bypass grafting, PCI – percutaneous coronary intervention, TIA – transient ischemic attack ИМ – инфаркт миокарда, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ТИА – транзиторная ишемическая атака			

undergone endovascular intervention of the left anterior descending (LDA) artery. The method of direct stenting was often used (27.8% and 27.3%; $p=0.92$). Bare metal stents (in some cases together with drug-eluting ones) were deployed in 15.5% and 20.6% of patients in the first and the second group respectively ($p=0.3$). Every fifth patient had undergone balloon angioplasty without stent deployment. This manipulation was applied along with stent deployment, almost always in case of large lateral branches entrances lesions, often through stent cells or by “kissing” technique. The complete revascularization was not achieved on the average in 38.6% of the patients. Totally both groups were comparable by the basic characteristics.

High prevalence of allele variants of the genes encoding for homocysteine metabolism was detected in the process of genotyping: more than 50% of the patients shown at least one variant allele of each gene.

Patients of the tested and control groups did not distinguish in initial levels of homocysteine (15.7 ± 0.9 vs 15.4 ± 0.7 $\mu\text{mol/l}$; $p=0.84$), folate (7.7 ± 0.4 vs 8.2 ± 0.3 ng/ml ; $p=0.27$) and cobalamin (380.7 ± 18.3 vs 385.8 ± 14.0 pg/ml ; $p=0.83$).

By the end of the study 95 patients of 97 initially

46,1%, в группе 2). Нередко вмешательства проводили на стенозах типа В (45,4% и 43,4%, $p=0,75$) и типа С (18,6% и 21,1%, $p=0,62$), что отражает высокий риск сердечно-сосудистых осложнений в изучаемой популяции. Чаще проводили установку 1-2 стентов. Эндоваскулярное вмешательство на передней нисходящей артерии (ПНА) проводили более чем у половины пациентов. Часто применяли методику прямого стентирования (27,8% и 27,3%; $p=0,92$). Голометаллические стенты были имплантированы 15,5% пациентов группы 1 и 20,6% пациентов группы 2 ($p=0,3$), в том числе наряду со стентами с лекарственным покрытием. Баллонная ангиопластика без имплантации стента была выполнена каждому пятому пациенту. Эту процедуру применяли наряду с имплантацией стентов, практически всегда выполняли на устьевых поражениях крупных боковых ветвей и зачастую проводили через ячейки стентов или по методике «kissing». В среднем у 38,6% пациентов не удалось достичь полной реваскуляризации. В целом группы витаминотерапии и контроля оказались сравнимы по основным характеристикам.

По результатам генотипирования была выявлена высокая распространенность аллельных вариантов генов, продукты которых принимают участие в метаболизме гомоцистеина: по крайней мере, 1 вариантный аллель по каждо-

Table 3. Atherothrombotic events within 20-month follow-up

Табл. 3. Атеротромботические события за 20 мес наблюдения

Unfavorable events / Неблагоприятные события	A number of patients, n (%) / Количество больных, n (%)		p
	Group 1 / Группа 1 (n=97)	Group 2 / Группа 2 (n=164)	
Sudden cardiovascular death / Внезапная сердечно-сосудистая смерть	0	1 (0.6)	0.9
All the thrombotic complications (TC) / Все тромботическими осложнения (ТО):	11 (11.3)	17 (10.4)	0.81
MI (fatal/nonfatal) / ИМ (фатальный/нефатальный)	0/1 (1)	1(0.6%)/4(24)	0.3
Unstable angina pectoris / Нестабильная стенокардия	6 (6.2)	8 (4.9)	0.65
Ischemic stroke / Ишемический инсульт	1 (1)	2 (1.2)	0.9
TIA / ТИА	3 (3.1)	1 (0.6)	0.12
Revascularization in the main vascular systems / Реваскуляризация в основных сосудистых бассейнах:	4 (4.1)	16 (9.8)	0.1
PCI / ЧКВ	3 (3.1)	12 (7.3)	0.16
CABG / КШ	0	1 (0.6)	0.9
Carotid endarterectomy / Каротидная эндартерэктомия	1 (1)	2 (1.2)	0.9
Femoropopliteal bypass / Бедренно-подколенное шунтирование	0	1 (0.6)	0.9
Composite endpoint: all the TC + all the revascularizations / Комбинированная конечная точка: все ТО + все реваскуляризации	15 (15.5)	33 (20.1)	0.35

MI – myocardial infarction, TIA – transient ischemic attack, PCI – percutaneous coronary intervention, CABG – coronary artery bypass grafting

ИМ – инфаркт миокарда, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование

included ones continued vitamins intake (one patient refused to take drug and another one stopped the treatment because of skin itch).

Table 3 summarizes by groups the incidence of thrombotic complications and revascularization episodes in the main vascular systems. In univariate analysis the compared groups did not distinguish significantly in the rate of the composite endpoint (cardiovascular death + acute coronary syndrome + stroke + the main vascular systems revascularization). Fig.1 demonstrates survival curves without unfavorable events.

To take into account a possible influence of clinical, biochemical and genetic factors on vitamins supplementation efficacy Cox proportional-hazards regression model was used. For stepwise discriminatory analysis indices with $p < 0.2$ value according to the results of univariate analysis were included along with the fact of vitamins intake and obviously significant indices (gender, age). We did not include such parameters as levels of homocysteine, cobalamin and FA in the multivariate model, because of medical correction of these factors in some of the examined patients. In accordance to multivariate data analysis routine prescription of the vitamins to all the patients undergone PCI did not improve cardiovascular prognosis (Fig.2).

The following independent predictors of unfavorable prognosis in patients undergone elective PCI were revealed (Fig.2): single living, advanced invalidity (I or II group) before retirement age, balloon angioplasty without stenting, carriership of two genotypes - TCN 776 (CC) and MTRR 66 (AA). On the contrary, such parameters as intervention at the LDA artery,

му из генов встречался более чем у 50% пациентов.

По исходному уровню гомоцистеина ($15,7 \pm 0,9$ против $15,4 \pm 0,7$ мкмоль/л; $p = 0,84$), фолата ($7,7 \pm 0,4$ против $8,2 \pm 0,3$ нг/мл; $p = 0,27$) и кобаламина ($380,7 \pm 18,3$ против $385,8 \pm 14,0$ пк/мл; $p = 0,83$) сравниваемые группы между собой не различались.

К моменту окончания исследования 95 пациентов из 97 первоначально включенных продолжали принимать витаминотерапию (один пациент отказался от приема препарата, другой прекратил прием витаминов в связи с возникновением кожного зуда).

Частота тромботических осложнений, а также эпизодов реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах по группам представлена в табл. 3. По результатам однофакторного анализа сравниваемые группы достоверно не различались по частоте комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + острый коронарный синдром + нарушения мозгового кровообращения + реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах). На рис. 1 представлены кривые выживаемости без развития неблагоприятных событий.

Для учета возможного влияния клинических, биохимических или генетических факторов на эффективность витаминотерапии была использована регрессионная модель пропорционального риска Кокса. В пошаговый дискриминантный анализ помимо факта лечения витаминами и заведомо значимых показателей (пол, возраст) были включены признаки, отобранные в однофакторном анализе со значением $p < 0,2$. Мы не включали в многофакторную модель такие параметры, как уровень гомоцистеина, кобаламина и ФК, т.к. у части анализируемых пациентов ($n = 97$) проводили медикаментозное вмешательство, направлен-

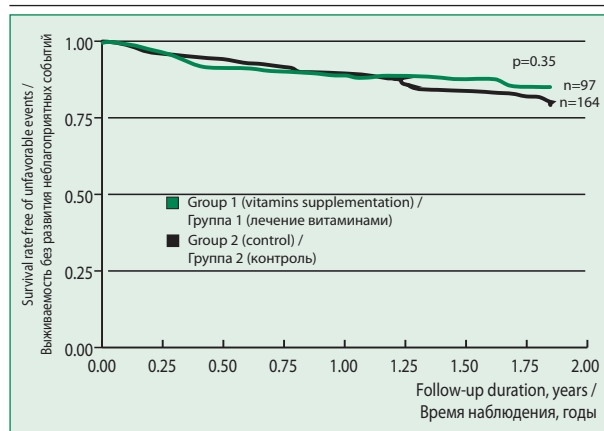


Fig. 1. Survival curves without unfavorable events occurring

Рис. 1. Кривые выживаемости без развития неблагоприятных событий

achievement of the complete revascularization, optimal total length of deployed stents from 23 to 33 mm, MTHFR 1298 (CC) carriership were associated with significant reduction in cardiovascular risk.

In case of nonfatal unfavorable event a patient was not excluded from the study and was observed with in all twenty months. This allowed evaluation of so-called recurrent unfavorable events rate that took place during the whole follow-up period. We registered 19 events in 15 patients of the first group (including 6 revascularizations in the main vascular systems) and 48 events in 33 patients of the control group (including 26 revascularizations).

At the present time calculation of the ratio of unfavorable events number to an individual patient's follow-up duration [M/t (years)] is considered as the most accurate method of recurrent endpoints evaluation. Repetition factor of thrombotic episodes did not distinguish significantly in the both groups, while the rate of revascularizations in the main vascular systems for 1 patient

ное на коррекцию этих факторов. По данным многофакторного анализа, рутинное назначение витаминов всем пациентам после ЧКВ не приводило к улучшению прогноза в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (рис. 2).

Независимыми предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов, перенесших ЧКВ, являются следующие признаки (рис. 2): одинокое проживание, инвалидность I-II группы до достижения пенсионного возраста, проведение баллонной ангиопластики без стентирования, а также носительство двух генотипов — TCN 776 (CC) и MTRR 66 (AA). Напротив, такие параметры, как вмешательство на передней нисходящей артерии, достижение полной реваскуляризации, оптимальная суммарная длина имплантированных стентов от 23 до 33 мм и носительство генотипа MTHFR 1298 (CC), ассоциировались с достоверным снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых эпизодов.

После наступления нефатального неблагоприятного события пациента не исключали из исследования, а продолжали наблюдать в течение всех 20 мес. Это позволило оценить частоту так называемых «рекуррентных» (повторных) неблагоприятных событий, произошедших в течение всего срока наблюдения. В группе витаминотерапии всего произошло 19 событий у 15 пациентов (из них 6 — процедуры реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах), в группе контроля — 48 событий у 33 пациентов (26 реваскуляризации).

В настоящее время в качестве наиболее точного метода оценки повторных конечных точек принято использовать отношение количества неблагоприятных событий, перенесенных пациентом, к продолжительности его индивидуального срока наблюдения [M/t (годы)]. Кратность тромботических эпизодов в двух группах достоверно не различалась, тогда как частота реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах на 1 чел./год была в 3 раза меньше в группе витаминотерапии в сравнении с группой контроля (рис. 3).

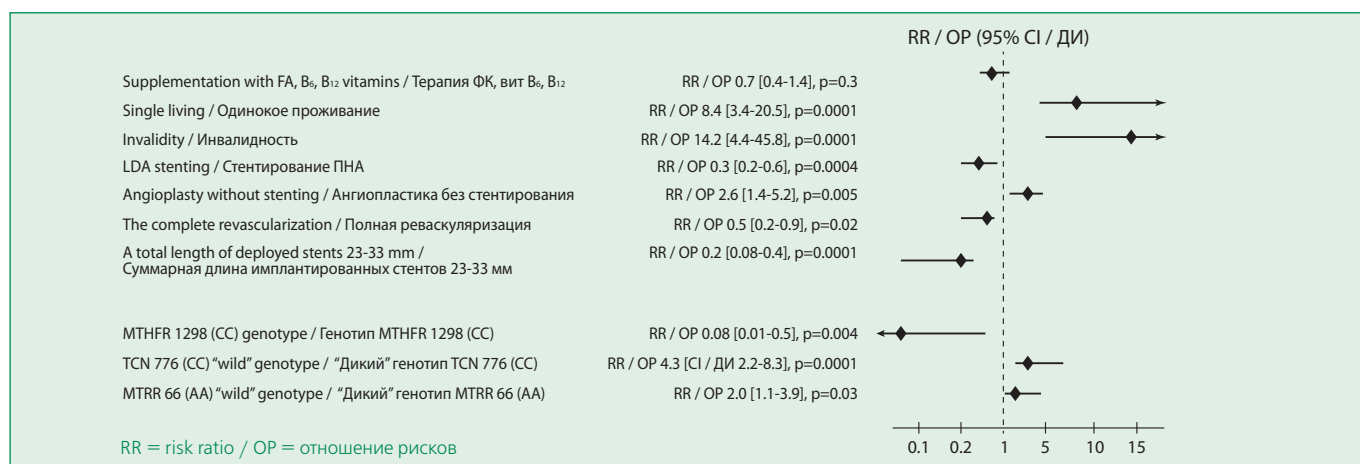


Fig. 2. Predictors for cardiovascular complications in patients after PCI in accordance to multivariate analysis data

Рис. 2. Предикторы развития сердечно-сосудистых эпизодов у пациентов, перенесших ЧКВ, по данным многофакторного анализа

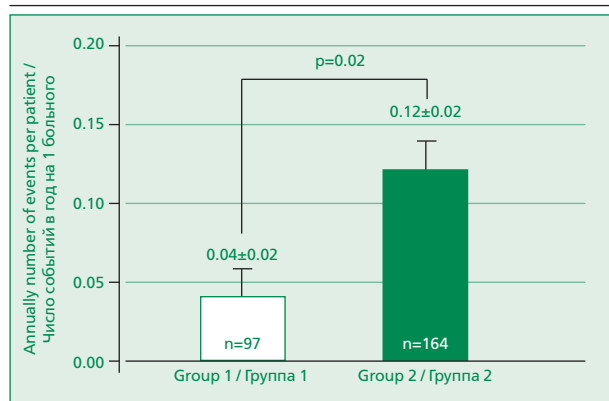


Fig. 3. An annually number of revascularizations in the main vascular systems per one patient in accordance with prospective follow-up findings

Рис. 3. Количество реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах на 1 пациента в год, по результатам проспективного наблюдения

per year was 3 times less in the group of vitamins supplementation as compared to the control one (Fig.3).

Another aim of our study was a search for patient subgroups in which vitamins supplementation could be more effective than in the whole examined cohort. Along with the basic clinical parameters we tested factors affecting homocysteine level (including carriership of polymorphisms of the genes involved in homocysteine metabolism). The cobalamin level turned out to be the only revealed factor which influenced significantly vitamins supplementation efficacy. The incidence of the composite endpoint among patients of the first quintile by cobalamin level distribution (less than 260 pg/ml) was significantly higher in the control group as compared to the group of vitamins intake (Fig.4). At the same time an average cobalamin levels in the first quintiles of the both groups did not differ significantly

Следующей задачей работы был поиск подгрупп пациентов, в которых витаминотерапия могла быть более эффективной, чем во всей исследованной когорте. Помимо основных клинических параметров тестировали также факторы, влияющие на уровень гомоцистеина (включая носительство полиморфизмов генов, принимающих участие в его метаболизме). Единственным выявленным фактором, оказывающим значимое влияние на эффективность терапии витаминами, оказался уровень кобаламина. Частота комбинированной конечной точки среди пациентов, составлявших первый квинтиль распределения по уровню кобаламина (менее 260 пг/мл), в группе контроля была достоверно выше, чем в группе лечения витаминами (рис. 4). При этом среднее значение уровня кобаламина в первых квинтилях обеих групп достоверно не различалось ($189,7 \pm 14,5$ против $195,1 \pm 7,5$ пг/мл; $p=0,7$). Признак «лечение витаминами пациентов, составляющих первый квинтиль распределения кобаламина», был включен в многофакторную модель пропорционального риска Кокса, описанную выше. Было показано, что прием витаминов больными с низким кобаламином (<260 пг/мл) значительно снижает риск неблагоприятных исходов (комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть + острый коронарный синдром + нарушение мозгового кровообращения + реваскуляризация в основных сосудистых бассейнах) у этой категории пациентов (ОР 0,09, [95% ДИ 0,01-0,9]; $p=0,04$). Остальные параметры многофакторной модели сохраняют свою значимость (рис. 5).

Обсуждение

В соответствии с основными документами по вопросам нарушения метаболизма гомоцистеина и его возможной коррекции, опубликованными в Западной Европе и США в последнее время, рекомендации в этой области можно суммировать следующим образом [14]: 1) определение уров-

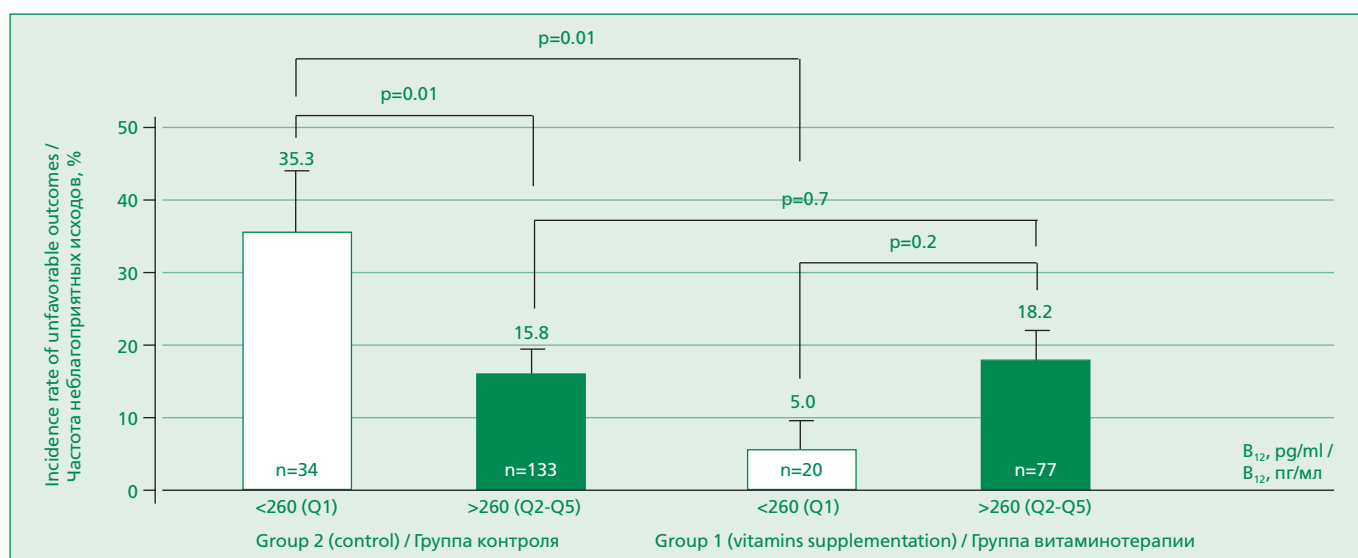


Fig. 4. The incidence rate of unfavorable outcomes depending on the initial cobalamin level

Рис. 4. Частота неблагоприятных исходов в зависимости от исходного уровня кобаламина

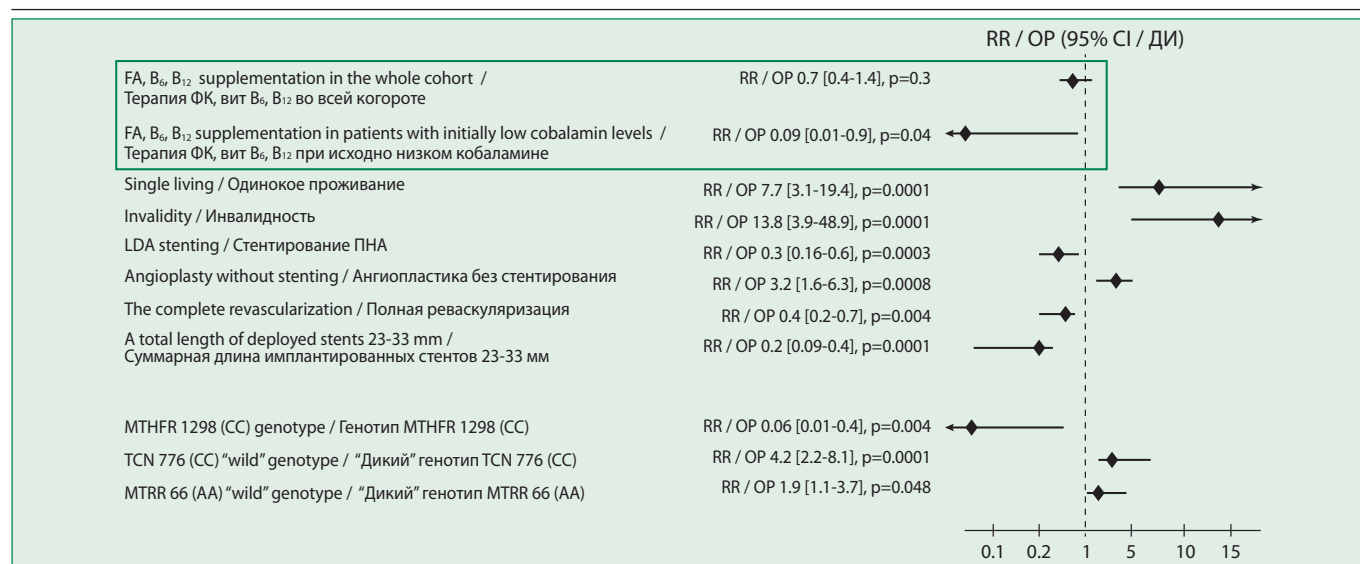


Fig. 5. Clinical efficacy of FA, B₆ and B₁₂ vitamins supplementation in patients with initially low cobalamin level after elective PCI in accordance with multivariate analysis data

Рис. 5. Клиническая эффективность терапии витаминами B₆, B₁₂ и ФК после планового ЧКВ у пациентов с исходно сниженным уровнем кобаламина, по данным многофакторного анализа

(189.7 ± 14.5 vs 195.1 ± 7.5 pg/ml; p=0.7). We included the index "vitamins supplementation in the patients of the first quintile of cobalamin distribution" in the Cox proportional-hazards regression model, which was described above. Analysis shown that vitamins intake in patients with low cobalamin levels (<260 pg/ml) reduced significantly risk of unfavourable outcomes (composite endpoint: cardiovascular death + acute coronary syndrome + stroke + revascularization in the main vascular systems) (RR 0.09, [95% CI 0.01-0.9]; p=0.04). Other parameters of the multivariate model kept their significance (Fig.5).

Discussion

In accordance to the principal documents recently published in the USA and Western Europe recommendations on homocysteine metabolism impairments and their correction, can be summarized as follows [14]: 1) homocysteine level evaluation is recommended only in case of IHD manifesting in the absence of the traditional CVD risk factors or in case of family history of early atherosclerosis onset; 2) routine vitamins prescription is not recommended, the diet rich in FA and vitamins of group B should be advised; 3) FA (0.5-5 mg/day) and B₁₂ vitamin (0.5-1 mg/day) therapy may benefit in high risk patients; 4) B₁₂ vitamin level should be detected before such treatment onset.

Particularities of the Russian IHD patient population do not allow entire extrapolation of these recommendations. The absence of the FA food fortification programme in Russian Federation, low social and economic status of many patients leading to the lack of animal origin ingredients in their ration, alcohol abuse

ния гомоцистеина показано только в случае развития ИБС при отсутствии классических факторов риска ССЗ или в случае семейного анамнеза раннего развития атеросклероза; 2) рутинное назначение витаминов не показано, необходимо рекомендовать диету, богатую ФК и витаминами группы В; 3) терапия ФК (0,5-5 мг/сут) и витамином B₁₂ (0,5-1 мг/сут) может иметь преимущества у пациентов высокого риска; 4) до начала подобной терапии должен быть определен уровень витамина B₁₂.

Особенности российской популяции пациентов с ИБС не позволяют экстраполировать на нее эти рекомендации в полном объеме. Отсутствие в РФ программы обогащения продуктов ФК, низкий социально-экономический статус многих пациентов, приводящий к недостаточному количеству полноценных продуктов животного происхождения в рационе, злоупотребление алкоголем заставляют усомниться в достаточной эффективности у этих пациентов рекомендаций по соблюдению диеты, богатой витаминами группы В. Кроме того, многие пациенты с ИБС сознательно ограничивают потребление продуктов животного происхождения в связи с соблюдением гипохолестеринемической диеты, что даже в благополучных по социально-экономическим показателям странах приводит к значимому повышению распространенности дефицита витамина B₁₂ [15]. Учитывая выявленную нами высокую частоту сниженного уровня витамина B₁₂ (9%) и ФК (55,5%) в выборке из российской популяции пациентов с ИБС [13], этим больным, вероятно, требуется медикаментозное восполнение потребности в витаминах. Поскольку среди пациентов с субклиническим дефицитом кобаламина синдром мальабсорбции встречается редко, большинству пациентов, по нашему мнению, достаточно этого витамина в дозах, соответствующих суточной потребности.

put in doubt the efficacy of vitamin B enriched diet recommendations in such patients. Besides, many IHD patients consciously limit themselves in products of animal origin because of lipid-lowering diet, which leads to significant increase in prevalence of B₁₂ deficiency even in countries with social and financial well-being [15]. Taking into account high rate of B₁₂ and FA deficiency (9 and 55.5%, respectively) revealed in our study in population sample of Russian IHD patients [13] supplementation with these vitamins appears to be useful in them. To our opinion cobalamin dosages corresponding to daily maintenance suffice majority of patients because malabsorption syndrome is rare in patients with subclinical deficiency of this vitamin.

There was not significant prognosis improvement in patients received vitamins when the first unfavorable event was taken into statistical analysis. Non-significant results may be due to insufficient number of the study participants. A number of registered unfavorable cardiovascular events was twice less than we expected in accordance to COURAGE study results [16]. The reason for distinctions in unfavorable outcome rate is probably related to longer period of clopidogrel intake in our study. While analyzing with a glance to recurrent unfavorable events patients received vitamin supplementation demonstrated significantly less repeat revascularization rate (OR 3.0; $p=0.02$). This probably can be explained by more cardiovascular episodes included into analysis due to recurrent events.

The Swiss Heart Study (2002) obtained the similar results [7]. The study enrolled 553 patients after successful angioplasty of at least one affected coronary artery segment (stenosis $\geq 50\%$). The treatment group patients received FA - 1 mg/day, B₁₂ vitamin - 400 μg /day and B₆ vitamin - 10 mg/day. Composite endpoint, which included mortality, nonfatal MI and the need for repeat revascularization, was estimated 6 and 12 months later. The group of homocysteine-lowering therapy as compared to the placebo group revealed less incidence of the composite endpoint after one year of the treatment (15.4 vs 22.8% respectively (RR 0.68; 95% CI 0.48-0.96; $p=0.03$) mainly because of frequency of the target vessel revascularization 9.9 vs 16.0%; RR 0.62; 95% CI 0.40-0.97; $p=0.03$). At the same time insignificant trend to mortality and nonfatal MI rate reduction was demonstrated.

Taking into account heterogeneity of the factors determining homocysteine level in Russian IHD patients [13], we suggested that vitamins supplementation can effect variously in different categories of patients. In other words, if the main reason for homocysteine level increase is the vitamins deficiency, their intake can be more effective than at hyperhomocysteinemia of another genesis. The received data confirm this speculation as the

В нашем исследовании при учете первого неблагоприятного события не было выявлено улучшения прогноза у пациентов, получающих терапию витаминами. Отсутствие достоверности полученных результатов мы связываем с недостаточным объемом наблюдения. Количество зарегистрированных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оказалось вдвое меньше ожидаемого (которое мы рассчитывали исходя из результатов исследования COURAGE [16]). По-видимому, причина различий в частоте неблагоприятных исходов кроется в более длительном приеме клопидогрела в нашем исследовании. При анализе с учетом повторных неблагоприятных событий нами было показано, что в группе витаминотерапии достоверно ниже потребность в повторных реваскуляризациях (ОР 3,0; $p=0,02$). По-видимому, данный факт обусловлен увеличением количества анализируемых сердечно-сосудистых эпизодов при дополнительном учете повторных событий.

Сходные результаты были получены в исследовании The Swiss Heart Study (2002) [7]. В исследование вошли 553 пациента после успешно выполненной ангиопластики по крайней мере одного пораженного сегмента коронарной артерии (стеноз $\geq 50\%$). Пациенты группы лечения получали ФК 1 мг, витамин B₁₂ 400 мкг и витамин B₆ 10 мг. Комбинированную конечную точку, включавшую смертность, нефатальный ИМ и потребность в повторной реваскуляризации, учитывали через 6 и 12 мес. Через год терапии частота комбинированной конечной точки была ниже в группе гомоцистеин-снижающей терапии (15,4%) в сравнении с группой плацебо (22,8%) (ОР 0,68; 95% ДИ 0,48-0,96; $p=0,03$) преимущественно за счет частоты реваскуляризации целевого сосуда (9,9% против 16,0%; ОР 0,62; 95% ДИ 0,40-0,97; $p=0,03$). Наряду с этим отмечалась достоверная тенденция к снижению смертности и частоты нефатальных инфарктов миокарда.

Учитывая выявленную нами ранее гетерогенность факторов, определяющих уровень гомоцистеина среди российских пациентов с ИБС [13], мы предположили, что терапия витаминами может давать разные эффекты у различных категорий пациентов. Иными словами, в случае, если основной причиной повышения уровня гомоцистеина является дефицит витаминов, их прием может быть более эффективным, чем при гипергомоцистеинемии другого генеза. Данное предположение подтверждается полученными результатами: у пациентов с уровнем кобаламина менее 260 пг/мл (первый квинтиль распределения) прием витаминов достоверно ассоциируется со значительным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время принята следующая тактика ведения пациентов со сниженным уровнем кобаламина (<200 , в ряде источников <250 пг/мл) [17, 18]. При отсутствии клинической картины дефицита витамина B₁₂ — анемии, нейропсихических нарушений и глоссита — проводят дополнительные исследования, направленные на исключение субклинического дефицита кобаламина. У пациентов определяют уро-

vitamins treated patients with cobalamin level below 260 pg/ml (the first quintile of distribution) demonstrate significantly lower risk of cardiovascular events.

At the present day the following tactics of cobalamin deficient (<200 pg/ml, and in some references <250 pg/ml) patients management is accepted [17, 18]. If clinical signs of B₁₂ deficiency (anemia, neuropsychic abnormalities, glossitis) are absent, additional search for subclinical cobalamin deficiency is performed. Patients are examined for methylmalonic acid and homocysteine plasma concentrations (which are the markers of B₁₂ functional insufficiency). All these patients are recommended to be screened for presence of Castle intrinsic factor antibodies despite low sensitivity of the test and insignificant prevalence of cobalamin malabsorption in patients with its subclinical deficiency. In cases methylmalonic acid plasma concentration exceeds 1000 nmol/l and/or homocysteine level is above 25 µmol/l pharmacotherapy of cobalamin deficiency is considered to be necessary. Presence of Castle intrinsic factor antibodies is another indication for obligated treatment. B₁₂ vitamin is mainly prescribed parenterally. In case of oral administration B₁₂ vitamin should be taken in the recommended dosage of 1000 µg/day for 4 weeks. All the other patients are not recommended to receive B₁₂, however follow-up is necessary with repeated previously mentioned assays once a 1-3 years.

Our results require reconsidering of approaches to subclinical cobalamin deficiency correction in IHD patients undergone PCI. We think that patients of the follow-up group with no signs of cobalamin malabsorption or without significant increase of methylmalonic acid and/or homocysteine should receive maintenance therapy with FA, B₁₂ and B₆ vitamins in physiological doses.

Further large-scale studies are surely necessary for making decision of routine vitamins prescription to stable IHD patients after PCI.

Therefore, intake of FA, B₆ and B₁₂ vitamins by stable IHD patients with high prevalence of hyperhomocysteinemia, folate and cobalamin deficiency reduces the need for revascularization in the main vascular systems within 20-month follow-up after elective PCI.

Prescription of FA, B₆ and B₁₂ vitamins to stable IHD patients with cobalamin plasma level below 260 pg/ml decreases thrombotic complications and revascularizations occurrence.

Conclusion

Vitamins supplementation is simple and cheap, that is why search for patients in whom it can benefit seems to be very attractive. In the summer of 2010 the journal Stroke published results of M. Lee et al. meta-analysis devoted to evaluation of FA efficacy in ischemic stroke prevention [19]. The treatment was demonstrated to

мень метилмалоновой кислоты и гомоцистеина (как маркеров функциональной недостаточности витамина B₁₂). Несмотря на незначительную распространенность нарушения всасывания кобаламина среди пациентов с его субклиническим дефицитом и низкую чувствительность теста, всем пациентам показано определение антител к внутреннему фактору Кастла. Если уровень метилмалоновой кислоты превышает 1000 нмоль/л и/или уровень гомоцистеина превышает 25 мкмоль/л, состояние расценивается как клинически значимый дефицит кобаламина, требующий медикаментозной коррекции. Выявление антител к внутреннему фактору также является показанием к обязательному лечению кобаламином. Витамин B₁₂ назначают преимущественно парентерально. В случае перорального приема рекомендованная доза составляет 1000 мкг/сут в течение 4 нед. Всем остальным пациентам терапия витамином B₁₂ не показана, однако рекомендовано динамическое наблюдение с повторным проведением вышеуказанных тестов раз в 1-3 года.

Исходя из полученных нами результатов требуется пересмотреть подходы к коррекции субклинического дефицита кобаламина у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ. По-видимому, те больные, которые в настоящее время оказываются в группе динамического наблюдения в связи с отсутствием признаков нарушения всасывания витамина B₁₂ или значительного повышения уровня метилмалоновой кислоты и/или гомоцистеина, должны получать поддерживающую терапию физиологическими дозами витаминов B₁₂, B₆ и ФК.

Безусловно, для принятия решения о рутинном назначении терапии ФК, витаминами B₆ и B₁₂ пациентам со стабильной ИБС, перенесшим ЧКВ, необходимо проведение дополнительных крупномасштабных исследований.

Таким образом, в выборке пациентов со стабильной ИБС, характеризующейся высокой распространенностью гипергомоцистеинемии, дефицитом ФК и кобаламина, прием витаминов B₆, B₁₂ и ФК снижает потребность в реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах в течение 20 мес наблюдения после планового ЧКВ.

Назначение витаминов B₆, B₁₂ и ФК больным стабильной ИБС с уровнем кобаламина менее 260 пг/мл приводит к снижению частоты развития тромботических осложнений и процедур реваскуляризации.

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что лечение витаминами очень просто и дешево, поэтому крайне заманчиво продолжить поиск подгрупп пациентов, которым оно может быть полезно. Летом 2010 г. в журнале Stroke был опубликован мета-анализ Менга Ли и соавторов, посвященный эффективности терапии ФК в предотвращении ишемического инсульта [19]. Было показано, что при соблюдении ряда условий такое лечение является эффективным. Среди прочего, снижение риска ишемического инсульта наблюдалось

be effective if certain conditions were met. Among other the ischemic stroke risk reduction was observed in folate supplementation in low doses (<1 mg/day) and in case of vitamin treatment of patients living in territories without FA food fortification. This data corresponds to our results. Consequently, we think it would be untimely to draw a line under the topic of vitamins B supplementation rationale in CVD patients.

Acknowledgements

The study was performed with the assistance of the Moscow Government grant №8/3-409n-09.

при использовании низких доз фолата (менее 1 мг/сут) и в случае проведения терапии витаминами среди пациентов, проживающих на территориях, где не проводится обогащение продуктов питания ФК, что, безусловно, согласуется с нашими результатами. Таким образом, нам представляется, что ставить точку в вопросе целесообразности терапии витаминами группы В пациентов с сердечно-сосудистой патологией несколько преждевременно.

Благодарность

Работа выполнена при поддержке гранта №8/3-409н-09 Правительства г. Москвы.

References/Литература

1. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128.
2. Wilcken D.E., Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079-1082.
3. Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-236.
4. Schnyder G., Flammer Y., Roffi M. et al. Plasma homocysteine levels and late outcome after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1769-1776.
5. Durand P., Prost M., Loreau N. et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001;81:645-672.
6. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-1577.
7. Schnyder G., Roffi M., Flammer Y. et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss Heart Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:973-979.
8. Bona K.H., Njolstad I., Ueland P.M. et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.
9. Albert C.M., Cook N.R., Gaziano J.M. et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk of cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027-2036.
10. Clarke R., Armitage J., Lewington S. et al. Homocysteine-lowering trials for prevention of vascular disease: protocol for a collaborative meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1575-1581.
11. Kothekar M.A. Homocysteine in cardiovascular disease: A culprit or an innocent bystander? *Indian J Med Sci* 2007;61:361-371.
12. Homocysteine, folic acid and B vitamins as secondary prophylaxis. A commentary on current therapy trials by Olaf Stanger. (German, Austrian, and Swiss Homocysteine Society). Available on: <http://www.dach-liga-homocystein.org/Fachlit/kommentare/komment/01kommEN.pdf>.
13. Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Rebrikov D.V. et al. Factors determining homocysteine level in Russian patients with stable coronary heart disease. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010; 4:49-58. Russian (Шахматова О.О., Комаров А.Л., Ребриков Д.В. и др. Факторы, определяющие уровень гомоцистеина, в когорте российских пациентов со стабильной ИБС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 4: 49-58).
14. Kaul S., Zadeh A.A., Shah P.K. Homocysteine Hypothesis for Atherothrombotic Cardiovascular Disease: Not Validated. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:914-923.
15. Volkov I., Rudy I., Machagna M. et al. Modern society and prospects of low vitamin B12 intake. *Ann Nutr Metab.* 2007;51:468-470.
16. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
17. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112:2214-2221.
18. Lechner K., Födinger M., Grisold W. et al. Vitamin B12 deficiency. New data on an old theme. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117:579-591.
19. Lee M, Hong K.S, Chang S.C, Saver J.L. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic Acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke*. 2010; 41(6):1205-1212.

Received/Поступила 04.04.2011

Accepted/Принята в печать 08.04.2011