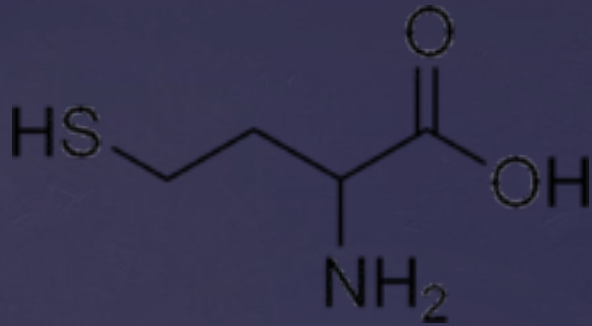


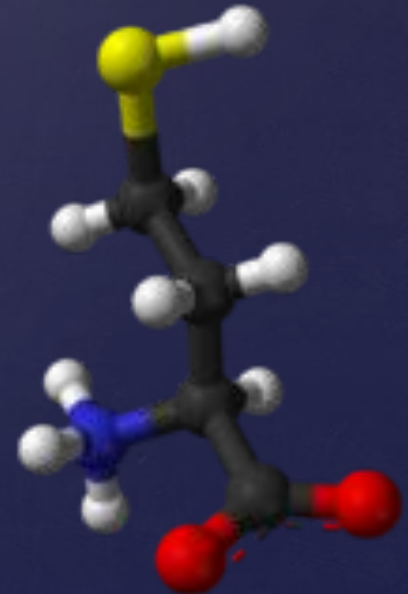
Гомоцистеин,  
метилентетрагидрофолатредуктаза,  
фолатный статус и атеротромбоз:

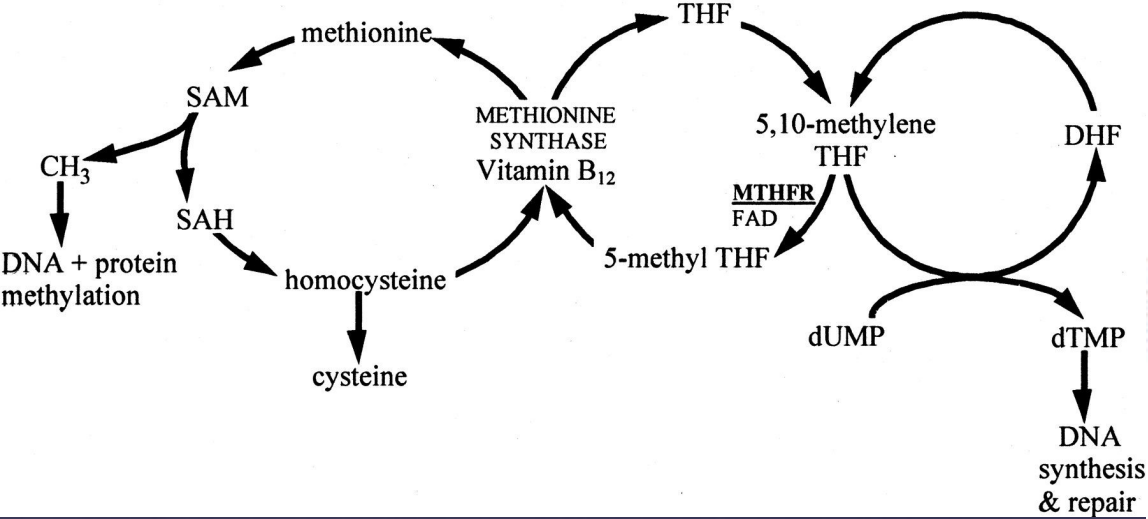
{ механические и клинические  
перспективы



- ▣ Аминокислота
- ▣ Биосинтез из метионина в организме
- ▣ Нсу N 10-12 мкмоль/л
- ▣ ↑ Нсу = ↑ риска атеротромбоза

# Homocysteine





- Внутриклеточный фермент, играющий ключевую роль в метаболизме фолата и метионина
- Исследуемая мутация С677Т: цитозин>тимидин

Metilentetrahydrofolate reductase MTHFR

Генетические аномалии

C $\beta$ SD- E метаболизма Hcy; MTHFR (C677T)

Факторы окружающей среды

вредные привычки



Гипергомоцистеинемия



Hcy

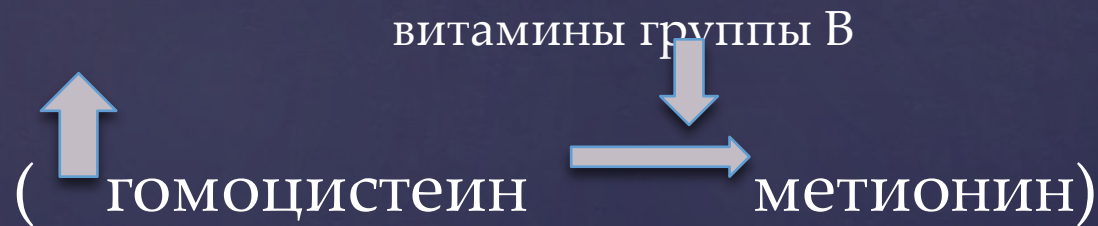
>>



risc of vascular events

# Гомоцистеин и риск СС осложнений

- Длительный прием витаминов группы В сокращает риск СС осложнений



- Повышение tHcy на 5 мкмоль/л эквивалентно повышению холестерина на 0,5 мкмоль/л
- tHcy ↓ на 25% = ↓ риска СС осл на 11 %
- Hcy – маркер при нарушении функции почек

# Нсу – маркер ослабленной функции почек



Нсу наблюдается при снижении СКФ



## Гипергомоцистеинемия

- ▣ 36-85% пациентов с хронической почечной недостаточностью
- ▣ 70% пациентов с N-функционирующими почечными трансплантатами
- ▣ 85-100% пациентов с конечной стадией хронической почечной недостаточности

# Гомоцистеин, МТГФР и фолиевая кислота

- Повышение Hcy как результат мутации в гене, кодирующем МТГФР (цитозин>тимидин)
- МТГФР использует фолиевую кислоту для снижения уровня Hcy (переводит фолиевую кислоту в активную форму, она в свою очередь обращает Hcy в метионин)
- Частота встречаемости мутации С677Т – 12% населения Европы
- Как следствие повышение Hcy на 20% влечет за собой повышение риска СС осложнений увеличивается на 8%

# Mendelian randomization meta-analyses

- Связь уровня Hcy и развития ИБС или инсульта
- 19 ранее не опубликованных генетических эпидемиологических наборов данных, включающих 48, 175 случаев разных географических регионов
- MTHFR CC/TT homozygotes  
(Изменения уровня Hcy на 20% выше и ниже нормы не влияют на развитие СС осложнений  
Риск развития СС осл. не возрастает при мутации MTHFR)
- 19 ранее не опубликованных исследований MTHFR и 86 публикаций TT vs CC genotype  
(отношение шансов OR 1.07 95%  
Доверительный интервал CI 1.02-1.13  
P = 0,006 )



фолиевая кислота



□ Избыток гомоцистеина → метионин

□ Показало, что влияние MTHFR на концентрации Hcy может корректироваться подбором индивидуальных доз фолиевой кислоты

# CARDIA study

- Гипотеза: фолиевая кислота и вит. В12 снижают уровень Нсу
- Дизайн исследования: 37 485 человек с или без заболеваниями ССС в течение 5 лет принимали фолиевую кислоту
- Результат: снижение Нсу в среднем на 25% не повлияло в дальнейшем на развитие СС осложнений

Cochrane systematic review

- ▣ 4 рандомизированных исследования
- ▣ 47 429 участников
- ▣ Результаты: Нет доказательств, что снижение уровня Нсу с помощью витаминов В6 и В12, принимаемых отдельно или вместе, имеет эффект для предотвращения СС осложнений
- ▣ Результаты в суб-группе с фолиевой кислотой также не показали эффективности

Cochrane systematic review (additional)

- Рандомизированное двойное слепое исследование
- 20 702 человека с ГБ без инфарктов/ инсультов в анамнезе (менее 3% принимали дезагрегантную терапию)
- Цель: оценка эффекта нижепредставленной терапии в течении 4,5 лет
- Группы в зависимости от типа MTHFR
  1. Эналаприл (ингибитор АПФ) 10 мг и фол к-та 8 мг
  2. Эналаприл 10 мг
- Результаты:
  1. Первый инсульт 2,7% в 1 гр vs 3,4% во 2 (HR 0.79 CI 95% 0,69-0,92)
  2. Первый ишемический инсульт 2,2% vs 2,8% (HR 0,76 CI 95%, 0,68-0,93)
  3. Инфаркт, инсульт 3,1% vs 3,9% (HR 0,80 CI 95% 0,69-0,92)

## China Stroke Primary Prevention Trial CSPPT

**Table 1**

Study characteristics and results of randomized controlled trials of folic acid supplementation having stroke as one of the endpoint.

Study	Blinding	Active treatment	Control	Subjects	Age y Mean (SD)	Male n (%)	Preexistent VD	Treatment duration, months	Primary endpoint	Countries	Grain fortification	Antiplatelet agents (%)	RR (95% CI)
Mark et al.	Double	Folic acid 0.8 mg and vitamins B6 and B12	Placebo	3318	54	44	Esophageal dysplasia	72	Reduction of mortality from CVD	China	No	-	0.63 [0.37,1.07]
Toole et al.	Double	Folic acid 2.5 mg and vitamins B6 and B12	Folic acid 0.02 mg and vitamins B6 and B12	3680	66.3 ± 10.8	63	Stroke	20	Recurrent cerebral infarction	USA, Canada, Scotland	Yes	NR	1.04 [0.84,1.29]
Bonaa et al.	Double	Folic acid 0.8 mg and vitamin B12 with or without B6	Placebo	2815	63.2 ± 11.6	74	CHD	36	Nonfatal and fatal MI, nonfatal and fatal stroke, and sudden death	Norway	No	87	0.91 [0.58,1.45]
Lonn et al.	Double	Folic acid 2.5 mg and vitamins B6 and B12	Placebo	5522	68.9 ± 6.9	71	CHD	60	The composite of death from CV causes, MI, and stroke	Canada, USA, Brazil, western Europe, Slovakia	Partial	79	0.76 [0.59, 0.96]
Jamison et al.	Double	Folic acid 40 mg and vitamins B6 and B12	Placebo	2056	65.8 ± 11.7	98	ESRD	39	All-cause mortality	USA	No	42.5	0.90 [0.58,1.38]
Albert et al.	Double	Folic acid 2.5 mg and vitamins B6 and B12	Placebo	5442	62.8 ± 8.8	0	CHD	88	MI, stroke, coronary revascularization, or CVD mortality.	USA	Yes	50	1.14 [0.84,1.57]
Ebbing et al.	Double	Folic acid 0.8 mg and vitamin B12 with or without B6	Placebo	2319	61.7 ± 10.1	79	CHD	38	Nonfatal acute MI, unstable angina pectoris, and nonfatal thromboembolic stroke.	Norway	No	90	0.75 [0.42,1.33]
Collins and Armitage	Double	Folic acid 2 mg and vitamin B12	Placebo	12,064	64 ± 9	83	CHD	78	Reduction of CV events	UK	No	91	1.01 [0.86,1.20]
Huo et al.	Double	Enalapril, 10 mg and folic acid, 0.8 mg	Enalapril 10 mg alone	20,702	60	41	Hypertension	62	Significant risk reduction in first stroke	China	No	3	0.79 [0.68,0.93]

NR – not reported.

MI – myocardial infarction, CVD – cardiovascular disease, CHD – coronary heart disease, ESRD – end stage renal disease.

Only studies enrolling more than 1000 subjects have been included in the table.

# Несоответствие обсервационных и интервенционных наблюдений

1. Более ранние статьи рассматривали вторичное предотвращение СС осложнений – снижение Нсу не улучшает действие аспирина
2. Ни одно из предыдущих исследований не рассматривало инсульт
3. CSPPT было проведено в Японии, где у пациентов наблюдается изначально низкий уровень фолиевой кислоты

Все еще обсуждается вклад Hcy в развитие СС осложнений

- 44 147 пациентов
- FOCM- folate-mediated one-carbon metabolism  
Имеет большое влияние на концентрацию Hcy
- Определенный локус ведет к изменениям в метаболизме метионина, что отражается на концентрации Hcy, но не ассоциируется с ИБС

Vitamin Intervention for Stroke prevention (VISP)

Повышение Hcy имеет длительное  
воздействие на целевые органы



Даже после снижения Hcy риск СС  
осложнений продолжает расти

*Hcy-memory effect  
гипотеза*



## Плазменный уровень Hcy

- Фолиевая кислота понижает плазменный уровень Hcy, но не внутриклеточный
- Скорее всего фолиевая кислота мешает физиологической регуляции внутриклеточного метаболизма Hcy, блокируя MTHFR



несоответствие эффектов фолиевой кислоты на плазменный и внутриклеточный Hcy



Отрицательные результаты исследований с фолиевой кислотой



Плазменный Нсу- не лучшая мишень  
для воздействия с целью  
предотвращения СС осложнений  
(тк плазма и сосудистая стенка имеют  
отдельные отсеки для регуляции Нсу)

# Заключение

- Фактор активации тромбоцитов-«приемник» высоких уровней Нсу, обуславливающий атеротромбоз
- Дальнейшие исследования должны подтвердить возможность применения фолиевой кислоты для предотвращения первичных СС осложнений

- Низкодозная терапия фолиевой кислотой и аспирином имеет разные эффекты, предотвращая цереброваскулярные или СС осложнения
- Так два агента запускают разные механизмы ФАТ, который является «приемником» высоких уровней Нсу, обуславливающим атеротромбоз
- Комбинация низких доз аспирина и фолиевой кислоты- наиболее подходящая терапия для предотвращения первичных цереброваскулярных и СС осложнений

Спасибо за внимание!