Я.М. Лутай¹, О.М. Пархоменко¹, В.Є. Досенко², О.В. Шумаков¹¹ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ²Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Київ

Оцінка ефективності статинів у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST залежно від поліморфізму T⁻⁷⁸⁶→C промотору гена ендотеліальної NO-синтетази

Мета — оцінити ефективність терапії статинами у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) зі стійкою елевацією сегмента ST (STEMI) залежно від поліморфізму T⁻⁷⁸⁶→C промотору гена ендотеліальної NO-синтетази (eNOS). **Об'єкт і методи дослідження.** Проведено ретроспективний аналіз бази даних за період 2003–2010 рр. Включали пацієнтів зі STEMI у перші 24 год від початку симптоматики з оцінкою поліморфізму промотору гена eNOS T⁻⁷⁸⁶→C. Відібрано 65 пацієнтів, які отримували терапію статинами з 1-ї доби ГІМ (1-ша група), та 92 пацієнти, які не отримували статинів протягом госпітального періоду (2-га група). Функцію ендотелію оцінювали за допомогою проби з потікзалежною вазодилатацією на 1-шу та 7-му добу ГІМ. **Результати.** Поліморфізм гена eNOS не впливав на динаміку показників ліпідного спектра крові на фоні прийому статинів. Протягом 10 днів лікування рівень загального холестерину знизився на 17,6 та 4,3% (p<0,01), холестерину ліпопротеїдів низької щільності — на 27,1 та 6,1% (p<0,01) у 1-й та 2-й групі відповідно. Суттєве покращення результатів потікзалежної вазодилатації протягом госпітального періоду захворювання спостерігали лише у пацієнтів 1-ї групи з T⁻⁷⁸⁶TT-генотипом. Ця підгрупа хворих мала суттєво нижчу частоту розвитку гострої серцевої недостатності та ішемічних ускладнень (постінфарктна стенокардія, реінфаркт міокарда). Не відзначали переваг раннього призначення статинів у помірних дозах у носіїв мутантної C-алелі (генотипи TC + CC). **Висновки.** У пацієнтів зі STEMI застосування статинів у помірних дозах з 1-ї доби захворювання ефективно покращує функцію ендотелію та запобігає ускладненням госпітального періоду за наявності T⁻⁷⁸⁶TT-генотипу.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, статини, поліморфізм гена eNOS.

Вступ

У пацієнтів із ішемічною хворобою серця доведено сприятливий вплив інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктази (статинів) на захворюваність та смертність від серцево-судинних причин (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). Цей ефект пов'язують як безпосередньо з гіполіпідемічними, так і з додатковими (плейотропними) властивостями, серед яких велике значення приділяють антитромботичному, протизапальному та такому, що нормалізує функцію ендотелію, ефектам (Anderson T.J. et al., 1995; Dupuis J. et al., 1999; Dangas G. et al., 2000; Ridker P.M. et al., 2000). За даними експериментальних досліджень, статини істотно зменшують пошкодження міокарда в умовах ішемії — реперфузії й мають додаткові кардіопротекторні властивості (Lefer A.M. et al., 1999). Особливе значення вони набувають під час гострого коронарного синдрому (ГКС).

Значною мірою ефекти статинів реалізуються шляхом покращення функції ендотелію за рахунок впливу на метаболізм NO (ключового фактора в реалізації функції ендотелію), експресію ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), кількість і активність ендотеліальних клітин-попередників, вираженість системного запалення та окислятивного стресу (Balakumar P. et al., 2012). Тому дуже важливою є оцінка впливу поліморфізму промотору гена eNOS на ефективність терапії статинами у хворих, особливо при розвитку ГКС.

Мета — оцінити ефективність терапії статинами у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) зі стійкою елевацією сегмента ST на електрокардіограмі (ЕКГ) залежно від поліморфізму T⁻⁷⁸⁶→C промотору гена ендотеліальної NO-синтетази.

Об'єкт і методи дослідження

Проведене дослідження — це ретроспективний аналіз бази даних відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут

кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» з листопада 2003 р. по березень 2010 р. У цей період призначення статинів у ранні терміни ГІМ не було обов'язковим, втім підходи до реваскуляризації та проведення базисної терапії суттєво не відрізнялися від сучасних рекомендацій. Критерії відбору пацієнтів: вік 30–75 років; наявність ГІМ зі стійким підйомом сегмента ST на ЕКГ (STEMI) — типовий ангінозний біль тривалістю >20 хв, підйом сегмента ST 1–2 мм у ≥2 суміжних відведеннях, закономірна динаміка рівня кардіоспецифічних ферментів; госпіталізація у перші 24 год від початку симптоматики; оцінка генетичного поліморфізму промотору гена eNOS у положенні T⁻⁷⁸⁶→C; згода пацієнта.

У дослідження не включали хворих з істинним кардіогенним шоком, набряком легень, клапанными вадами, які потребують хірургічного втручання, тяжкою формою цукрового діабету, вираженою нирковою та печінковою недостатністю, бронхіальною астмою, гострим порушенням мозкового кровообігу, травмою чи великим хірургічним втручанням, гострим (або загостренням хронічного) запальним процесом, кровотечею, онкологічними та системними захворюваннями. Не включали також хворих, яким було неможливо припинити інфузію нітратів мінімум за 4 год або відмінити пероральний прийом нітропрепаратів мінімум за 1 добу до проведення проби з реактивною гіперемією.

Усі пацієнти отримували стандартну терапію, яка відповідала рекомендаціям на момент включення у дослідження (Bertrand M.E. et al., 2002): дезагреганти (ацетилсаліцилова кислота чи/та блокатори P2Y₁₂ рецепторів), антикоагулянтні препарати, блокатори β-адренорецепторів та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II 1-го типу. Блокатори альдостерону призначали переважно хворим із передньою локалізацією інфаркту міокарда за наявності ознак серцевої недостатності чи зниженої фракції викиду лівого шлуночка, чи наявності супутнього цукрового діабету. Нітрати, діуретики й анти-

аритмічні препарати призначали за наявності додаткових показань. Зважаючи на те що набір учасників дослідження проводили у період 2003–2010 рр., основним методом реваскуляризації у пацієнтів із ГКС з елевацією ST було проведення тромболітичної терапії (ТЛТ), яку призначали 110 (51,9%) хворим. Основним препаратом для ТЛТ була стрептокіназа — 99 (90%). Альтернативою застосовували у 11 пацієнтів; 5 пацієнтам (2 з групи стрептокінази та 3 — альтернативи) перкутанну транслюмінальну коронарну ангіопластику (ПТКА) проведено протягом 1-ї доби після ТЛТ (фармакоінвазивна стратегія). Первинна ПТКА виконана 56 (26,4%) хворим. Реваскуляризацію протягом 1-ї доби не проводили 51 (24,91%) хворому з неінвазивними ознаками спонтанної реканалізації інфарктзалежної коронарної артерії, що клінічно проявлялося відсутністю болювого синдрому та позитивною динамікою сегмента ST на ЕКГ.

Генетичні дослідження алельного поліморфізму проводили в молекулярно-генетичній лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України (завідувач відділу — доктор медичних наук, професор В.Є. Досенко). Для проведення генетичних досліджень венозну кров набирали у стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (11,7 мМ) як антикоагулянту («Sarstedt», Німеччина), заморожували та зберігали при температурі -20°C . ДНК виділяли з цільної крові з використанням наборів «Diatom DNA Prep» («Isogene», Росія). Методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів визначали T⁻⁷⁸⁶→C поліморфізм промотору за G. Ghilardi та співавторами (2002) із модифікаціями. Для цього ампліфікували ділянку промотору гена eNOS за допомогою пари специфічних праймерів: прямий — 5'-CAC CTG CAT TCT GGG AAC TGTA-3' та зворотний — 5'-GCC GCA GTA GCA GAG AGAC-3'. Праймери синтезовано фірмою «Синтол» (Росія). Для ампліфікації брали 30–50 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0,5 Од. Taq-полімерази («АмпліСенс», Росія), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Полімеразну ланцюгову реакцію проводили у термочиклері «Applied Biosystems 2700» («PerkinElmer», США). Ампліфікація фрагмента промотору складалася із 35 циклів: денатурація — 94°C (1 хв), гібридизація праймерів — 63°C (50 с) та елонгація — 74°C (1 хв). У подальшому 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 год з 5 Од. рестриктази PdiI («Ферментас», Литва) у буфері Y/Tango такого складу: 33 мМ трис-ацетату (pH 7,9), 10 мМ ацетату магнію, 66 мМ ацетату калію, 0,1 мг/мл альбуміну. За наявності у T⁻⁷⁸⁶-положенні промотору тимідину рестрикція не відбувається, а при заміні на цитозин PdiI розщеплює

ампліфіковану ділянку промотору (розмір 125 пар основ) на два фрагменти — 95 та 30 пар основ. Ампліфікати після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Візуалізацію ДНК після горизонтального електрофорезу (160 V протягом 40 хв) проводили за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія) та відеосистеми «ViTran» (Росія).

Реактивну гіперемію визначали за допомогою проби з потікзалежною вазодилатацією (ПЗВ). Пробу проводили на ультразвуковому сканері «IMAGIC Agile» («Kontron Medical», Франція) за допомогою судинного датчика «LA523K» (4–13 МГц/40 мм) на 1-шу та 7-му–10-ту добу госпітального періоду ГІМ. Високі вимоги пред'являли до методології проведення ПЗВ (Thijssen D.H. et al., 2011). Пробу проводили мінімум через 4 год після припинення болю ангінозного характеру за відсутності явних ознак серцевої недостатності (не включали пацієнтів із кардіогенним шоком та набряком легень) та мінімум через 4 год після припинення внутрішньовенної інфузії нітратів (нітрати тривалої дії протягом 1-ї доби не застосовували).

Клінічний перебіг ГІМ оцінювали за кількістю ускладнень госпітального періоду захворювання. Гостру лівошлуночкову недостатність (ГЛШН) реєстрували згідно з класифікацією Т. Killip, J.T. Kimbal (1967). Порухнення серцевого ритму реєстрували шляхом добового моніторингу ЕКГ з використанням приліжкових моніторів та центральної моніторної системи «InnoCare C/C» («Innomed Medical Inc.», Угорщина).

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць «Microsoft Excel 2010» та статистичної програми «STATISTICA» («StatSoft Inc.», версія 7.0.61.0) з використанням непараметричного тесту Уїлкоксона, тесту Фішера, t-критерію Стюдента, χ^2 -тесту Мантел — Хенсела. Критерієм достовірності відмінностей вважали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Усього з бази даних відібрано 212 пацієнтів із ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST на ЕКГ, які відповідали критеріям включення у дослідження. З них 65 пацієнтів отримували терапію статинами з 1-ї доби від госпіталізації у стаціонар (1-ша група), 92 пацієнти не отримували статини протягом усього госпітального періоду захворювання (2-га група) та 55 пацієнтів, яким терапію статинами розпочали вже після 1-ї доби лікування (виключені з аналізу). Пацієнтам 1-ї групи з 1-ї доби (в основному при госпіталізації) призначали терапію статинами середньої інтенсивності — симвастатин 40 мг/добу чи аторвастатин 20 мг/добу. Проведення аналізу стало можливим завдяки тому, що на момент включення більшості хворих (2003–2006 рр.) терапію статинами не розглядали як обов'язкову у гострий період інфаркту міокарда (ГІМ) та призначали при ви-

Таблиця 1. Характеристика обстежених пацієнтів із ГІМ з елевацією ST

Показник	1-ша група (n=65)			2-га група (n=92)		
	⁻⁷⁸⁶ TT (n=25)	⁻⁷⁸⁶ TC + ⁻⁷⁸⁶ CC (n=40)	Усі пацієнти (n=65)	⁻⁷⁸⁶ TT (n=42)	⁻⁷⁸⁶ TC + ⁻⁷⁸⁶ CC (n=50)	Усі пацієнти (n=92)
Вік, років	57,3±1,9	57,6±1,5	57,5±1,1	55,4±1,6	54,4±1,3	54,9±1,0*
Чоловіча стать	21 (84,0%)	36 (90,0%)	57 (87,7%)	39 (92,9%)	46 (92,0%)	85 (92,4%)
Артеріальна гіпертензія	14 (56,0%)	20 (50,0%)	34 (52,3%)	26 (61,9%)	25 (50,0%)	51 (55,4%)
Цукровий діабет 2-го типу	4 (16,0%)	6 (15,0%)	10 (15,4%)	5 (11,9%)	5 (10,0%)	10 (10,9%)
Тютюнопаління	15 (60,0%)	21 (52,3%)	36 (55,4%)	27 (64,3%)	27 (54,0%)	54 (58,7%)
Перенесений інфаркт міокарда	5 (20,0%)	6 (15,0%)	11 (16,9%)	6 (14,3%)	6 (12,0%)	12 (13,0%)
Стенокардія напруження	7 (28,0%)	14 (35,0%)	21 (32,0%)	16 (38,1%)	14 (28,0%)	30 (32,6%)
Надмірна маса тіла (індекс маси тіла >30 кг/м ²)	5 (20,0%)	11 (27,5%)	16 (24,6%)	8 (19,0%)	11 (22,0%)	19 (20,7%)
Час від початку захворювання до госпіталізації, год	3,4±0,6	4,1±0,4	3,8±0,4	3,5±0,3	3,3±0,3	3,4±0,2
Передня локалізація інфаркту міокарда	12 (48,0%)	23 (57,5%)	35 (53,8%)	20 (47,6%)	25 (50,0%)	45 (48,9%)

* $p < 0,1$ порівняно з 1-ю групою.

Таблиця 2. Базисна терапія пацієнтів із ГІМ з елевацією ST

Показник	1-ша група (n=65)			2-га група (n=92)		
	⁻⁷⁸⁶ TT (n=25)	⁻⁷⁸⁶ TC + ⁻⁷⁸⁶ CC (n=40)	Усі пацієнти (n=65)	⁻⁷⁸⁶ TT (n=42)	⁻⁷⁸⁶ TC + ⁻⁷⁸⁶ CC (n=50)	Усього (n=92)
Реперфузійна терапія						
ТЛТ	15 (60,0%)	20 (50,0%)	35 (53,8%)	26 (61,9%)	30 (60,0%)	56 (60,9%)
Первинна ПТКА	5 (20,0%)	10 (25,0%)	15 (23,1%)	7 (16,7%)	10 (20,0%)	17 (18,5%)
Загалом	20 (80,0%)	30 (75,0%)	50 (76,9%)	30 (69,8%)	37 (74,0%)	67 (72,9%)
Антикоагулянтна терапія	25 (100,0%)	39 (97,5%)	64 (98,5%)	42 (100,0%)	50 (100,0%)	92 (100,0%)
Ацетилсаліцилова кислота	23 (92,0%)	37 (92,5%)	60 (92,3%)	40 (95,2%)	47 (50,0%)	87 (55,4%)
Блокатори P2Y ₁₂ -рецепторів	16 (64,0%)	27 (67,0%)	43 (66,2%)	25 (59,5%)	26 (52,0%)	51 (55,4%)
Блокатори β-адренорецепторів	25 (100,0%)	39 (97,5%)	64 (98,5%)	41 (97,6%)	49 (98,0%)	90 (97,8%)
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину II	22 (88,0%)	33 (82,5%)	55 (84,6%)	34 (80,9%)	39 (78,0%)	73 (79,3%)
Антагоністи альдостерону	5 (20,0%)	6 (15,0%)	11 (16,9%)	6 (14,3%)	8 (16,0%)	14 (15,2%)

писці зі стаціонару (Bertrand M.E. et al., 2002). Характеристика пацієнтів залежно від терапії та генотипу промотору гена *eNOS* у положенні T⁻⁷⁸⁶→C представлена у табл. 1.

Суттєвих відмінностей у клініко-анамнестичних характеристиках хворих цих груп не відзначали. Виявлено тенденцію до молодшого віку у хворих 2-ї групи (які не отримували статинів). Лікування пацієнтів проводили згідно з рекомендаціями, чинними на момент госпіталізації (Bertrand M.E. et al., 2002). Призначення основних груп препаратів, які входять до базисної терапії ГІМ, у хворих двох груп представлені у табл. 2.

Основним методом реперфузії було проведення ТЛТ (більше ніж у половини пацієнтів). Первинну ПТКА проводили приблизно у кожного 5-го пацієнта. Частота проведення реперфузійних втручань та їх вид суттєво не відрізнялися у групах, а також виділених залежно від генотипу промотору гена *eNOS* у підгрупах. Досить мала частка призначення блокаторів P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів (клопідогрель) та антагоністів альдостерону зумовлена тим, що на момент госпіталізації більшості хворих (2003–2006 рр.) показання до застосування препаратів цих груп були вужчі, ніж у сучасних рекомендаціях (Ibanez V. et al., 2018). Втім подвійну антитромбоцитарну терапію отримували більше ніж половина хворих у кожній із досліджуваних груп.

Показники ліпідного спектра крові в учасників дослідження двох груп на 1-шу добу захворювання не відрізнялися.

Проте вже на 10-ту добу спостереження лікування статинами привело до достовірного зниження рівня загального холестерину (ЗХС) з 5,94±0,21 до 4,89±0,18 ммоль/л (p<0,01) і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) — з 3,98±0,19 до 2,90±0,17 ммоль/л (p<0,01), у той час як при проведенні тільки базисної терапії показники ліпідного спектра крові достовірно не відрізнялися від вихідних. У 2-й групі протягом 10 днів лікування рівень ЗХС знизився лише на 4,3%, тоді як у 1-й — на 17,6% (p<0,01), ХС ЛПНЩ — на 6,1 та 27,1% відповідно (p<0,01). Динаміка показників ліпідного спектра крові на фоні прийому статинів у хворих з різними варіантами генотипу промотору гена *eNOS* не відрізнялася (рисунк).

Рисунок. Динаміка показників ліпідного спектра крові у виділених групах хворих (а) та у хворих 1-ї групи залежно від генотипу *eNOS* (б)

На 1-шу добу ГКС не відзначали суттєвої різниці щодо приросту діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ у виокремлених на основі генотипу промотору гена *eNOS* у підгрупах 1-ї та 2-ї групи. Найкращу динаміку результатів проби спостерігали у 1-й групі серед хворих із ⁻⁷⁸⁶ТТ-варіантом генотипу промотору гена *eNOS*. Саме у цій підгрупі відзначали достовірне покращення результатів ППЗВ, тенденцію до покращення мали також хворі 1-ї групи з поліморфізмом гена *eNOS* та 2-ї групи з ⁻⁷⁸⁶ТТ-генотипом (табл. 3). У пацієнтів із поліморфізмом гена *eNOS*, які не отримували статинів, результати ППЗВ не змінювалися протягом госпітального періоду захворювання.

Проведено оцінку перебігу госпітального періоду захворювання у хворих двох груп. Аналіз ускладнень госпітального періоду захворювання представлено у табл. 4.

Досить мала вибірка хворих та нетривалий період спостереження (7–10 днів) не дозволили виявити суттєвих відмінностей за частотою ускладнень госпітального періоду захворювання у виокремлених групах. Хоча хворі, в яких додатково до базисної терапії застосовували статини (1-ша група), мали тенденцію до зниження частоти реєстрації ГЛШН на 5-ту добу спостереження та розвит-

ку атріовентрикулярних (АВ)-блокад протягом періоду спостереження. Подальший аналіз отриманих даних свідчить, що найбільш сприятливий перебіг госпітального періоду захворювання спостерігали у пацієнтів із ⁻⁷⁸⁶ТТ-варіантом генотипу, які застосовували статини (табл. 5). Ця підгрупа хворих мала суттєво нижчу частоту розвитку гострої серцевої недостатності та ішемічних ускладнень (постінфарктна стенокардія та розвиток реінфаркту міокарда) протягом госпітального періоду ГІМ. Події з комбінованої точки (смерть/нефатальний інфаркт міокарда/гостре порушення мозкового кровообігу) найчастіше виникали у хворих із поліморфізмом гена *eNOS*, які не отримували статини у стаціонарі.

На сьогодні завершено кілька великих багаточентрових досліджень (MIRACLE, PROVE-IT, ARMYDA ACS, PTT, PACT та ін.), які підтвердили ефективність статинів у хворих із ГКС (Kayikcioglu M. et al., 1999; Schwartz G.G. et al., 2001; Cannon C.P. et al., 2004; Thompson P.L. et al., 2004; Patti G. et al., 2007). Ці дані підтверджені також у реальній клінічній практиці. Більше того, за даними реєстрів NRM1 (Fonarow G.C. et al., 2005) та Euro Heart Survey ACS (Lenderink T. et al., 2006), дуже важливим є застосування статинів саме з 1-ї доби ГКС, що дозволяє суттєво поліпшити результати лікування та знизити внутрішньогоспітальну летальність. Вивченню доцільності перипроцедурного призначення статинів у пацієнтів із ГКС, яким планується проведення інвазивного втручання, присвячено дослідження SECURE PCI (Berwanger O. et al., 2018). У виконаному дослідженні пацієнтів було рандомізовано для отримання двох навантажувальних доз 80 мг аторвастатину (n=2087) або плацебо

Таблиця 3. Результати ППЗВ у хворих виокремлених груп залежно від генотипу промотору T⁻⁷⁸⁶→C гена *eNOS*

Генотип промотору T ⁻⁷⁸⁶ →C	Показник	1-ша група		2-га група	
		1-ша доба	7-ма доба	1-ша доба	7-ма доба
ТТ	Приріст діаметра плечової артерії, %	6,3±0,8	9,0±0,9*	7,0±0,7	8,7±0,6**
ТС + СС	Приріст діаметра плечової артерії, %	5,2±0,8	7,2±0,8*	5,8±0,7	7,1±0,6

*p<0,05 порівняно із хворими з ТТ-варіантом генотипу; **p<0,1 порівняно із хворими з ТТ-варіантом генотипу.

Таблиця 4. Ускладнення госпітального періоду захворювання

Показник		1-ша група (n=65)		2-га група (n=92)	
		Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
ГЛШН (Killip II—III)	1-ша доба	21	32,3	24	26,1
	3-тя доба	13	20,0	25	27,2
	5-та доба	3	4,6	10	10,9*
	7-ма доба	1	1,5	5	5,4
Порушення ритму серця та провідності	Фібриляція шлуночків/ шлуночкова тахікардія	4	6,1	8	8,7
	АВ-блокада 2—3-го ступеня	1	1,5	6	6,5*
	Фібриляція передсердь	4	6,1	3	3,3
Рання постінфарктна стенокардія		8	12,3	14	15,2
Рецидив інфаркту міокарда		3	4,6	8	8,7

*p<0,1 порівняно із показником у 3-й групі.

Таблиця 5. Ускладнення госпітального періоду захворювання у підгрупах, виокремлених залежно від генотипу промотору гена *eNOS*

		1-ша група (n=65)		2-га група (n=92)	
Показник		⁻⁷⁸⁶ ТТ (n=25)	⁻⁷⁸⁶ ТС + ⁻⁷⁸⁶ СС (n=40)	⁻⁷⁸⁶ ТТ (n=42)	⁻⁷⁸⁶ ТС + ⁻⁷⁸⁶ СС (n=50)
ГЛШН (Killip II–III)	1-ша доба	7 (28,0%)	14 (35,0%)	12 (28,6%)	12 (24,0%)
	3-тя доба	3 (12,60%)	10 (25,0%)*	13 (30,9%)*	12 (24,0%)*
	5-та доба	1 (4,0%)	2 (5,0%)	5 (11,9%)	5 (10,0%)
	7-ма доба	—	1 (2,5%)	—	5 (10,0%)*
		2 (8,0%)	2 (5,0%)	5 (11,9%)	2 (4,0%)
Шлуночкова тахікардія		—	1 (2,3%)	—	1 (2,0%)
АВ-блокада (2–3-го ступеня)		0	2 (5,0%)	4 (9,5%)*	4 (8,0%)
Фібриляція передсердь		0	4 (10,0%)*	0	3 (6,0%)
Післяінфарктна стенокардія		1 (4,0%)	7 (17,5%)*	7 (16,7%)*	7 (14,0%)*
Нефатальний рецидив ІМ		0	3 (7,5%)*	3 (7,1%)*	5 (10,0%)*
Смерть		1 (4,0%)	1 (2,5%)	0	2 (4,0%)
ГПМК		0	1 (2,5%)	0	1 (2,0%)
Смерть/ІМ/ГПМК		1 (2,3%)	5 (12,5%)*	3 (7,1%)	7 (14,0%)*

*p<0,05 порівняно із підгрупою хворих з ⁻⁷⁸⁶ТТ-генотипом 1-ї групи; *p<0,1 порівняно із підгрупою хворих з ⁻⁷⁸⁶ТТ-генотипом 1-ї групи.

($n=2104$) до і через 24 год після черезшкірного коронарного втручання, після чого всі пацієнти отримували 40 мг аторвастатину щоденно протягом 30 днів, коли проводили оцінку ефективності лікування. Хоча у загальній групі хворих із ГКС не виявлено суттєвих переваг раннього застосування статинів, у пацієнтів з елевацією сегмента *ST* перипроцедурне застосування аторвастатину на 34% знижувало ризик розвитку комбінованої кінцевої точки смерть/інфаркт міокарда/інсульт/незапланована ревааскуляризація (відношення ризиків 0,66; 95% довірчий інтервал 0,45–0,98). Найбільшу перевагу отримали пацієнти з елевацією *ST*, яким проведено (а не лише заплановано) інтервенційне втручання (відношення ризиків 0,54; 95% довірчий інтервал 0,35–0,84; $p=0,01$).

Позитивні ефекти статинів реалізуються значною мірою за рахунок покращення функції ендотелію. Позитивний вплив статинів на функцію ендотелію зумовлений цілою низкою як ліпідозалежних, так і неліпідних механізмів (Beckman J.A., Creager M.A., 2006). Підвищення рівня ХС ЛПНЩ пригнічує активність матричної РНК, яка бере участь у процесах транспікції та трансляції гена *eNOS*, що суттєво знижує синтез цього ферменту (Laufs U., Liao J.K., 1998). Підвищення концентрації ХС у клітинних мембранах, у свою чергу, погіршує захоплення клітинами L-аргініну, який є одним з основних субстратів для синтезу NO (Martinez-Gonzalez J. et al., 2001). Високий вміст ХС ЛПНЩ, особливо окиснених форм ЛПНЩ, значно знижують біодоступність NO. Статини (як за рахунок зниження рівня ЛПНЩ, так і за рахунок прямої дії) знижують синтез кавеоліну-1 — одного з основних інгібіторів *eNOS* — та підвищують рівень Hsp90, який сприяє тривалій активації *eNOS* (Feron O. et al., 2001). Важливе значення для підвищення біодоступності NO мають також антиоксидантні властивості статинів (Wassmann S. et al., 2001). Вони безпосередньо запобігають активації Rho ГТФази, унеможливаючи переміщення цього білка до клітинної мембрани, та активують протеїнкіназу B, що покращує активність *eNOS* щодо синтезу NO (Kureishi Y. et al., 2000). У ряді досліджень статини підвищували активність *eNOS* за рахунок блокади Rho-кінази та активації Akt (Ito D. et al., 2010; Prakash P. et al., 2011). Таким чином, покращення функції ендотелію на фоні застосування статинів реалізується в основному за рахунок прямих або опосередкованих ефектів на експресію та/чи активність ендотеліальної NO синтетази (Balakumar P. et al., 2012).

Вплив статинів щодо активації *eNOS* та збільшення продукції NO може змінюватися в умовах поліморфізму гена *eNOS*. Відомо, що експресія гена реплікаційного білка A1 (*RPA1*) знижує транскрипційну активність гена *eNOS* за наявності -786 С-алеля. Флувастатин підвищує рівень мРНК *eNOS* за рахунок посилення як транскрипційної активності, так і стабільності мРНК. Вплив флувастатину на транскрипційну активність збільшується у пацієнтів із -786 СС-генотипом, що зумовлено зниженням експресії гена *RPA1* (Abe K. et al., 2005). Таким чином, флувастатин може підвищити активність ендотеліальної *eNOS* і може бути більш корисним у пацієнтів з -786 С-алелем (Abe K. et al., 2005). У дослідженні S. Nagassaki та співавторів (2006) вивчено, чи модулює поліморфізм Т- -786 →С промотору гена *eNOS* вплив аторвастатину на рівні у плазмі крові маркерів утворення NO та окислативного стресу. Аторвастатин знижував рівень холестерину незалежно від генотипу. Відзначено, що аторвастатин у дозі 10 мг/добу підвищує концентрацію нітритів у цільній крові та зменшує кількість реактивних речовин тіобарбітурової кислоти у групі з СС-генотипом, при цьому не змінює їх рівень при ТТ-генотипі (Nagassaki S. et al., 2006). D.C. Souza-Costa та співавтори (2007) досліджували вплив поліморфізму гена *eNOS* Т- -786 →С на протизапальну ефективність аторвастатину. Аторвастатин значно знижував концентрацію молекул адгезії sVCAM-1, sP-селектину та матриксної металопротеїнази-9 у суб'єктів з СС-, але не ТТ-генотипом, тоді як hsCRP знижувався незалежно від генотипу.

У представненому дослідженні у пацієнтів із ГКС зі стійкою елевацією сегмента *ST* на ЕКГ також виявлено, що поліморфізм промотору гена *eNOS* не впливав на динаміку показників ліпідного спектра крові на фоні застосування статинів. Втім, на відміну від наведених досліджень, найкраще відновлення функції ендотелію після розвитку ГКС відзначали на фоні раннього застосування статинів у хворих із -786 ТТ-генотипом промотору гена *eNOS*. Ця група хворих мала також найменшу кількість ускладнень протягом госпітального періоду спостереження та найкращі клінічні результати.

У роботі вперше (за даними доступної літератури) проведена оцінка ефективності статинотерапії у пацієнтів із ГІМ залежно від

генотипу *eNOS*. Саме вибрана категорія пацієнтів, на нашу думку, пояснює відмінності від даних літератури. Дані попередніх досліджень свідчать про суттєве погіршення результатів ППЗВ у пацієнтів із ГІМ на 1-шу добу захворювання, при цьому традиційні фактори ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія та ін.) майже не впливали на результати проби, що свідчить про інші причини ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із ГКС та стабільними формами ішемічної хвороби серця (Chen S.M. et al., 2011). У цих умовах застосування статинів у помірних дозах дозволяє покращити функцію ендотелію лише у хворих з -786 ТТ-генотипом промотору гена *eNOS*. Зважаючи на те, що кількість хворих із -786 ТТ- та -786 СС-генотипами є досить великою (57,3% у нашому дослідженні), отримані дані можуть частково пояснювати неефективність статинів у помірних дозах при ГКС у ряді багатоцентрових клінічних дослідженнях (дослідження A-to-Z для симвастатину (Blazing M.A. et al., 2001), PROVE IT для правастатину (Cannon C.P. et al., 2004) та ін.).

На сьогодніні у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) застосування статинів у високих дозах рекомендовано починати якомога раніше в усіх пацієнтів із ГКС, які не мають протипоказань чи непереносимості, незалежно від початкових значень ХС ЛПНЩ (клас І, рівень А) (Ibanez V. et al., 2018; Mach F. et al., 2020). Припускаємо, що застосування статинів у високих дозах необхідне для реалізації функції статинів (подолання статинорезистентності) у пацієнтів з поліморфізмом гена *eNOS*, тоді як у хворих із -786 ТТ-генотипом промотору достатньо застосування статинів у помірних дозах. Ця гіпотеза потребує подальшого підтвердження у рандомізованих проспективних дослідженнях.

Висновки

У пацієнтів із ГКС зі стійкою елевацією сегмента *ST* на ЕКГ застосування статинів у помірних дозах з 1-ї доби захворювання ефективно покращує функцію ендотелію та запобігає ускладненням госпітального періоду захворювання за наявності -786 ТТ-генотипу та не впливає на ці показники у пацієнтів з -786 ТС- та -786 СС-генотипами промотору гена *eNOS*.

Список використаної літератури

- Abe K., Nakayama M., Yoshimura M. et al. (2005) Increase in the transcriptional activity of the endothelial nitric oxide synthase gene with fluvastatin: a relation with the -786 Т→С polymorphism. *Pharmacogenet. Genomics*, 15: 329–336.
- Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C. et al. (1995) The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *New Engl. J. Med.*, 332: 488–493. DOI: 10.1056/NEJM199502233320802.
- Balakumar P., Kathuria S., Taneja G. et al. (2012) Is targeting eNOS a key mechanistic insight of cardiovascular defensive potentials of statins? *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 52(1): 83–92. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.09.014.
- Beckman J.A., Creager M.A. (2006) The nonlipid effects of statins on endothelial function. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 16(5): 156–162.
- Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. et al. (2002) Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 23: 1809–1840. DOI: 10.1053/euhj.2002.3385.
- Berwanger O., Santucci E.V., de Barros e Silva P.G.M. et al. (2018) Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 319(13): 1331–1340. doi:10.1001/jama.2018.2444.
- Blazing M.A., De Lemos J.A., Dyke C.K. et al. (2001) The A-to-Z Trial: Methods and rationale for a single trial investigating combined use of low-molecular-weight heparin with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban and defining the efficacy of early aggressive simvastatin therapy. *Am. Heart J.*, 142(2): 211–217. DOI: 10.1067/mhj.2001.116959.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (2004) Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Eng. J. Med.*, 350: 1495–1504.
- Chen S.M., Tsai T.H., Hang C.L. et al. (2011) Endothelial dysfunction in young patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels*, 26(1): 2–9.
- Dangas G., Smith D.A., Unger A.H. et al. (2000) Pravastatin: an antithrombotic effect independent of the cholesterol-lowering effect. *Thromb. Haemost.*, 83: 688–692.
- Dupuis J., Tardif J.C., Cernacek P., Theroux P. (1999) Cholesterol reduction improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*, 99: 3227–3233.
- Feron O., Dessy C., Desager J.P. et al. (2001) Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation*, 103: 113–118.

Fonarow G.C., Wright R.S., Spencer F.A. et al.; National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators (2005) Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am. J. Cardiol.*, 96(5): 611–616.

Ghilardi G., Biondi M.L., DeMonti M. et al. (2002) Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: TC mutation of endothelial nitric oxide synthase gene. *Clin. Chem.*, 48(7): 989–993.

Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360: 7–22. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.

Ibanez B., James S., Agewall S. et al.; ESC Scientific Document Group (2018) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 39(2): 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

Ito D., Ito O., Mori N. et al. (2010) Atorvastatin upregulates nitric oxide synthases with Rho-kinase inhibition and Akt activation in the kidney of spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.*, 28: 2278–2288.

Kayikcioglu M., Turkoglu C., Kultursay H. et al. (1999) Combined use of pravastatin and thrombolytic agents in acute myocardial infarction. Pravastatin Turkish trial. *Circulation*, 100 (Suppl. 1): 1–303.

Killip T., Kimbal J.T. (1967) Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am. J. Cardiol.*, 20: 457–464. DOI:10.1016/0002-9149(67)90023-9.

Kureishi Y., Luo Z.Y., Shiojima I. et al. (2000) The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nature Med.*, 6: 1004–1010.

Laufs U., Liao J.K. (1998) Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J. Biol. Chem.*, 273: 24266–24271.

Lefer A.M., Campbell B., Shin Y.K. et al. (1999) Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation*, 100: 178–184.

Lenderink T., Boersma E., Gitt A.K., Zeymer U. et al. (2006) Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 27(15): 1799–804.

Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al.; ESC Scientific Document Group (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.*, 41(1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

Martínez-González J., Raposo B., Rodríguez C. et al. (2001) 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition prevents endothelial NO synthase downregulation by atherogenic levels of native LDLs: balance between transcriptional and posttranscriptional regulation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21: 804–809.

Nagasaki S., Sertorio J.T., Metzger I.F. et al. (2006) eNOS gene T⁻⁷⁸⁶C polymorphism modulates atorvastatin-induced increase in blood nitrite. *Free Radic. Biol. Med.*, 41: 1044–1049.

Patti G., Pasceri V., Colonna G. et al. (2007) Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49: 1272–1278.

Prakash P., Khanna V., Singh V. et al. (2011) Atorvastatin protects against ischemia-reperfusion injury in fructose-induced insulin resistant rats. *Cardiovasc. Drugs Ther.* doi:10.1007/s10557-011-6312-x.

Ridker P.M., Rifai N., Miles J.S. et al. (2000) Lovastatin 20–40 mg/day lowers high sensitivity C-reactive protein levels in AFCAPS/TexCAPS. *Circulation*, 102 (Suppl.): 833.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet*, 344: 1383–1389.

Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al.; Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.*, 285: 1711–1718.

Souza-Costa D.C., Sandrim V.C., Lopes L.F. et al. (2007) Antiinflammatory effects of atorvastatin: modulation by the T⁻⁷⁸⁶C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene. *Atherosclerosis*, 193: 438–444.

Thijssen D.H., Black M.A., Pyke K.E. et al. (2011) Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am. J. Physiol.*, 300: 2–12. doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010.

Thompson P.L., Meredith I., Amerena J. et al. (2004) Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am. Heart J.*, 148: e2.

Wassmann S., Laufs U., Bäumer A.T. et al. (2001) HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*, 37: 1450–1457.

Оценка эффективности применения статинов у пациентов с острым инфарктом миокарда со стойкой элевацией сегмента ST в зависимости от полиморфизма T⁻⁷⁸⁶→C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы

Я.М. Лутай, А.Н. Пархоменко, В.Е. Досенко, О.В. Шумаков

Резюме. Цель — оценить эффективность терапии статинами у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) со стойкой элевацией сегмента ST (STEMI) в зависимости от полиморфизма T⁻⁷⁸⁶→C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). **Объект и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ базы данных за период 2003–2010 гг. Включали пациентов со STEMI в первые 24 ч от начала симптоматики с оценкой полиморфизма промотора гена eNOS T⁻⁷⁸⁶→C. Отобрали 65 больных, получавших терапию статинами с 1-х суток ОИМ (1-я группа), и 92 пациентов, не получавших статины в течение госпитального периода заболевания (2-я группа). Функцию эндотелия оценивали у всех пациентов с помощью пробы с потоковзависимой вазодилатацией на 1-е и 7-е сутки ОИМ. **Результаты.** Полиморфизм гена eNOS не влиял на динамику показателей липидного спектра крови на фоне приема статинов. Уровень общего холестерина на 10-й день снизился на 17,6 и 4,3% (p<0,01), холестерина липопротеидов низкой плотности — на 27,1 и 6,1% (p<0,01) в 1-й и 2-й группе соответственно. Улучшение результатов потоковзависимой вазодилатации отмечали лишь у пациентов 1-й группы с T⁻⁷⁸⁶TT-генотипом. Эта подгруппа характеризовалась существенно меньшей частотой развития острой сердечной недостаточности и ишемических осложнений (постинфарктная стенокардия, реинфаркт миокарда). Не отмечено преимуществ раннего назначения статинов у носителей мутантной C-аллели (генотипы TC + CC). **Выводы.** У больных STEMI применение статинов в умеренных дозах с 1-х суток заболевания эффективно улучшает функцию эндотелия и предупреждает осложнения госпитального периода заболевания при наличии T⁻⁷⁸⁶TT-генотипа.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, статины, полиморфизм гена eNOS.

Efficacy of statins in patients with STEMI depending on the T⁻⁷⁸⁶→C polymorphism of the endothelial NO-synthase gene promoter

Ya.M. Lutai, O.M. Parkhomenko, V.E. Dosenko, O.V. Shumakov

Summary. The aim was to evaluate the efficacy of statins in STEMI patients depending on the T⁻⁷⁸⁶→C polymorphism of the eNOS gene promoter. **Methods.** It is a retrospective analysis of the database for 2003–2010. Patients with STEMI hospitalized within the first 24 hours of symptoms onset and assessed for T⁻⁷⁸⁶TC eNOS gene polymorphism, were included. 65 patients were treated with statins (atorvastatin 20 mg or simvastatin 40 mg) starting from admission (group 1) and 92 patients did not receive statins until discharge (group 2). Endothelium-dependent flow mediated dilatation was measured at admission and at day 7. **Results.** Statins decreased cholesterol concentration independent of eNOS genotype. In group 1, within 10 days of treatment, the level of total cholesterol decreased by 17.6% versus 4.3% in group 2 (p<0.01), and LDL cholesterol level decreased by 27.1% versus 6.1%, respectively (p<0.01). Significant improvement of flow mediated dilatation was observed in patients with T⁻⁷⁸⁶TT-genotype treated by statins. T⁻⁷⁸⁶TT-genotype was also associated with decreased risk of recurrent in-hospital ischemic events (myocardial infarction and post-myocardial infarction angina) and acute heart failure in statin treated patients. There were no benefits of early statin treatment in patients with (TC + CC) genotypes. **Conclusion.** Moderate doses of statins initiated at day of admission effectively improve endothelial function and prevent in-hospital complications in STEMI patients with T⁻⁷⁸⁶TT-genotype and does not affect these parameters in patients with T⁻⁷⁸⁶TC- or T⁻⁷⁸⁶CC-genotypes of eNOS gene.

Key words: STEMI, statins, eNOS polymorphism.

Адреса для листування:

Лутай Ярослав Михайлович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»
НАМН України, відділ реанімації та інтенсивної терапії
E-mail: ymlutai@gmail.com

Одержано 01.04.2020