УДК 616.127-005.8-36.11-085-089:615.273.53:577.174.015.3
https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.07

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ G634C ГЕНА ВЕФР-А ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ

І. М. Кутя

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Резюме

Мета дослідження – Оцінити ефективність антитромбоцитарної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (ГІМеST) в залежності від поліморфізму G634C(rs 2010963) гена васкулоендотеліального фактору росту -А.
Матеріали і методи. До участі у дослідження «випадок-контроль» було залучено 135 пацієнтів, у середньому віці 59,21±8,92 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Дослідження алельного поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі. Рівень ВЕФР-А визначали у першу добу захворювання та через 6 місяців імуноферментним методом. Хворі розділені на дві групи: «випадок» – пацієнти, які досягли кінцевої точки, «контроль» – не досягли. Комбінована кінцева точка визначена як: серцево-судинна смерть, повторний інфаркт міокарда, виникнення/прогресування серцевої недостатності, яка потребувала госпіталізації.
Результати. У групі «випадок» достовірно нижче була фракція викиду лівого шлуночка (p=0,002) та кліренс креатиніну (p=0,018), показник діастолічної дисфункції E/E' був вищим у групі «контроль» (p=0,007). Частота несприятливих подій асоціювалась зі зниженим рівнем біомаркера ВЕФР-А, та достовірно більшою частотою зустрічаємості генотипу поліморфізму 634GC+634CC гена ВЕФР-А (P=0,035). На фоні більш частого призначення тікагрелору достовірно підвищувало виживаність пацієнтів. Логістичний уні- та мультаваріативний аналіз показав, що незалежними предикторами несприятливих подій після ГІМеST є поліморфізм 634GC+634CC гена ВЕФР-А, фракція викиду <50,60% та призначення клопідогреля в групі поліморфного варіанта гена ВЕФР-А.
Висновки: Незалежними предикторами несприятливих подій після ГІМеST є знижений рівень ВЕФР-А та поліморфізм 634GC+634CC гена ВЕФР-А, фракція викиду ЛШ <50,60% та призначення клопідогреля. Призначення тикагрелора достовірно поліпшує перебіг післяінфарктного періоду у пацієнтів зі ГІМеST після ЧКВ.
Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» (державний реєстраційний номер 0117U003028) відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України».

Ключові слова: **гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, поліморфізм G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963), тикагрелор, клопідогрель.**

ВСТУП

Як тикагрелору так і клопідогрелю притаманні міцні антитромбоцитарні властивості, однак, у дослідженні PLATO показано, що тікагрелор у порівнянні з клопідогрелем покращує виживання та знижує ризик тромбозу стенту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС). У складі дослідження PLATO проводилось дослідження SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry), в якому лікування тикагрелором не показало переваги над клопідогрелем у пацієнтів з ГКС після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) [15], частка хворих на ГІМеST в дослідженні SCAAR складала 44%, тому залишається відкритим питання щодо вибору антиагреганта у хворих на ГІМеST після успішного ЧКВ.

Важлива роль у процесах загоєння при гострому інфаркті міокарда (ГІМ) належить ангіогенезу, що спрямований на подолання несприятливих ефектів ішемії – це формування нових капілярів, обмеження зони некрозу, структурна реорганізація серцевого м'яза. Ключовим регулятором ангіогенезу є васкулоендотеліальний фактор росту-А – endothelial growth factor (VEGF-A) [3,6]. Було показано, що поліморфізм G634C (rs2010963) гена ВЕФР-А може впливати на рівень та швидкість секреції біомаркера: ряд авторів вказують на те, що носії алелю 634C мають більш низьку концентрацію досліджуваного біомаркера в сироватці крові [19,21]. В більшості дослідженнях саме алель С асоціюється з вищим ризиком розвитку ІХС [7,9], СН [19], ризиком виникнення ГІМ у пацієнтів з ЦД 2 типу [13] та прогресуванням серцевої недостатності [4]. Гіпотеза дослідження така, що ефективність призначення антиагрегантної терапії (клопідогрель або тікагрелор) після ГІМеST може залежати від генетичної схильності до ангіогенезу, та підтверджуватися зменшенням частоти виникнення кінцевих точок після події.

Мета дослідження. Оцінити ефективність антитромбоцитарної терапії у хворих ГІМеST в залежності від поліморфізму G634C(rs 2010963) гена ВЕФР-А.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Пацієнти були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» в період з січня 2016 до червня 2018 рр., протягом перших трьох діб після стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, яке проводилося в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України. Для участі у дослідженні «випадок-контроль» з загальної когорти 190 пацієнтів було відібрано 135 пацієнтів. які відповідали критеріям включення та не мали критеріїв виключення. Серед них 109 (80,7%) чоловіків та 26 (19,3%) жінок, у середньому віці (59,21±8,92) років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи.

Діагноз ГІМеST встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2017р.) [17] та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014р «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» [2]. Дослідження проводили згідно положенням Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (протокол № 6 від 30.05.2017 р). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення до дослідження були: встановлений ГІМеST, вік>18 років, відсутність протипоказань до ЧКВ, письмова інформована згода на участь в дослідженні. Критеріями виключення були перенесений в минулому інфаркт міокарда, встановлена до індексної події хронічна серцева недостатність, тяжкі супутні хронічні захворювання (анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації <30 мл/хв × 1,73 м^2, кровотечі, відоме онкологічне захворювання, нездатність розуміти суть дослідження та інформованої згоди.

Коронарну ангіографію проводили на апараті «Integris Allura» з застосуванням радіального доступу. Оцінювали наявність значимих стенозів в інфаркт-залежній коронарній артерії, а також загальну кількість коронарних стенозів у кожного хворого.

Первинну ЧКВ з використанням bare-metal coronary stent (BMS) проведено 109 пацієнтам, 26 хворому попередньо проводився системний тромболізис протягом 6-12 годин з моменту підтвердження ГІМеST. Тромболітичну терапію здійснювали за допомогою тенектеплази (до 50 мг в/в болюсно, з урахуванням ваги пацієнта) або альтеплази (100 мг в/в крапельно протягом 90 хвилин). В дослідження включено 135 пацієнтів, яким вдалося відновити коронарний кровоток на рівні TIMI III. Всі обстежені отримували медикаментозну терапію відповідно до діючих рекомендацій: еноксапарин в лікувальній дозі 0,1мг/кг ваги 2 рази на день, ацетилсаліцилова кислота 100 мг один раз на день, клопідогрель 75 мг один раз на день або тикагрелор 90 мг двічі, розувастатин 40 мг або

аторвастатин 40-80 мг 1 раз на день, β-адреноблокатори, інгібітори АПФ.

Ультразвукове дослідження пацієнтів проводили на 3-5 день госпіталізації та через 6 місяців спостереження на апараті Toshiba Aplio 500, модель TUS-A500, оцінювали КДО ЛШ та КСО ЛШ, масу міокарда ЛШ (ММЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, об'єм лівого передсердя (ОЛП), діастолічну дисфункцію ЛШ – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення Е (м/с), максимальну швидкість передсердного діастолічного наповнення А (м/с), їх співвідношення Е/А.

Здійснювали спостереження за хворими протягом 6-місячного періоду. Оцінювали комбіновану кінцеву точку: виникнення серцевої недостатності (СН), госпіталізація, серцево-судинна смерть та повторний інфаркт міокарда. Діагноз СН встановлювали згідно діючих рекомендацій [14].

Артеріальну гіпертензію було діагностовано, якщо систолічний артеріальний тиск пацієнта склав >140 мм рт.ст., та/або діастолічний артеріальний тиск – >90 мм рт.ст. згідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії [22].

Визначення тропоніну І, загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), дослідження алельного поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі з використанням наборів реактивів виробництва «СИНТОЛ» (РФ). Рівень ВЕФР-А визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBLINTERNATIONAL, GMBH, (Німеччина). Рівень Н-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (НТ-проМНУП) визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Вектор-Бест». Кров для визначення ВЕФР-А та НТ-проМНУП в сироватці забирали на 5 день ГІМеST. Генетичні та імунобіохімічні дослідження проводили у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМНУ».

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), аналіз нормальності розподілу подано у вигляді медіани (Me), значеннями верхнього (UQ) та нижнього (LQ) квартилей вибірки. Стандартне відхилення для нормального розподілу – у вигляді мода (Mo) та міжквартильного інтервалу (МКІ) для ненормального розподілу. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували метод U – критерій Манна Уітні та с χ^2. Використовували юні- та мультиваріативний лог-регресійний аналіз для визначення можливих предикторів несприятливого перебігу. Обчислювали β-коефіцієнт, стандартні помилки (СП), відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл генотипів поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А у хворих на ГІМеST показав наступну частоту генотипів: GG, GC та CC відповідно – 51,9%, 47,4%, та 0,7%, що мало відповідність закону Харді-Вайнберга. В контрольній групі практично здорових осіб співставних за віком та статтю, генотип GG спостерігався у 53%, GC – у 43%, CC – у 4% випадків. Рівень ВЕФР-А в основній групі склав 247,94 [107,22-486,5] пг/мл проти контролю – 80,76 [56,20-149,51] пг/мл, що мало достовірні відмінності (p=0,001). При досліджені НТ-проМНУП встановлено, що в основній групі його рівень був 480,26 [116,81-1558,31] пмоль/л, в контрольній – 35,88 [28,24-59,22] пмоль/л, відмінності також були статистично значущими (p=0,0001).

У таблиці 1 графа «випадок» містить характеристику пацієнтів, які досягли кінцевої точки, «контроль» – не досягли.

Як видно з таблиці 1, у групі «випадок» спостерігалась відмінності у значенні ФВЛШ – вона була достовірно нижчою (p=0,002), показник діастолічної дисфункції Е/Е' був вище за «контроль» (p=0,007), кліренс креатиніну був достовірно нижче (p=0,018). Рівень ВЕФР-А також відрізнявся – достовірно нижчий у групі «випадок», у тій же групі спостерігалась більша частота зустрічаємості генотипу поліморфізму 634GC+634CC гена ВЕФР-А (P=0,035).

У таблиці 2 продемонстровано, що частота лікування клопідогрелем була вище у групі «випадок» (P=0,031), адже тікагрелор частіше призначався у групі «контролю» (P=0,031).

Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що наявність генотипу 634GC+634CC гена ВЕФР-А (p=0,0465) в поєднанні зі зниженою фракцією викиду ЛШ (<50,60%) (p=0,0096) та призначення клопідогреля в таких пацієнтів (p=0,044) можуть бути предикторами несприятливого перебігу хвороби протягом 6 місяців спостереження.

Таблиця 1

Характеристики пацієнтів залежно від досягнення кінцевої точки через 6 місяців спостереження після ГІМеST

Показники	Загальна група (n=135)	Випадок (n=29)	Контроль (n=106)	χ^2, p
Вік, років (SD)	59,63±8,73	60,96±10,56	59,27±8,21	0,418
Чоловіки, n (%)	110(81,5)	23(79,3)	87(82,1)	0,734
Жінки, n (%)	25(18,5)	6(20,7)	19(17,6)	
Гіпертензія, n (%)	109(80,7)	22(75,9)	87(82,1)	0,452
ЦД2Т, n (%)	37(27,4)	11(37,9)	26(24,5)	0,152
Куріння, n (%)	64(47,4)	14(48,3)	50(47,2)	0,916
ІМТ>30 кг/м^2, n (%)	27,43±11,02	28,22±18,36	27,24±8,37	0,998
КДО ЛШ, мл	144,50±41,04	154,62±40,88	141,95±40,89	0,132
ФВЛШ,%	50,60±11,91	44,99±12,60	52,09±11,32	0,002
ОЛП, мл	56,35±6,31	57,54±7,56	55,41±6,95	0,154
E/E'	10,97±3,18	12,82±4,21	10,27±4,54	0,007
Пікове значення ТнІ, нг/мл	17,70 [4,07-77,20]	21,15[7,70-112,50]	14,07[2,49-28,80]	0,062
ЗХ, ммоль/л	4,94±1,30	4,84±1,21	4,96±1,33	0,694
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,13±0,26	1,09±0,23	1,13±0,27	0,712
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,98±1,13	1,88±0,78	3,05±1,15	0,146
ТГ, ммоль/л	1,76±0,84	1,88±0,78	1,73±0,86	0,238
Кліренс креатиніну, мл/хв	73,54±28,42	61,96±41,67	75,38±25,56	0,018
ВЕФР-А, пг/мл	247,94 [107,22-486,50]	217,40 [102,54-473,78]	311,45 [204,20-680,86]	0,046
НТ-проМНУП, пг/мл	480,26 [128,59-1559,31]	718,93 [224,71-1799,84]	419,96 [106,33-1150,21]	0,098
Поліморфізм G634C (rs2010963) гена ВЕФР-А				
634GG, n (%)	70(51,9)	10 (34,5)	60 (56,6)	0,035
634GC+634CC, n (%)	65(48,1)	19 (65,5)	46 (43,4)	

Примітки: ГХЕ – гіперхолестеринемія; ЗХ – загальний холестерин; ІМТ – індекс маси тіла; ТГ – тригліцериди; ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ЦД2Т – цукровий діабет 2 типу; ТнІ – тропонін І.

Таблиця 2

Локалізація ГІМеST, ушкодження коронарних судин залежно від досягнення кінцевої точки через 6 місяців спостереження та базова терапія

Показники	Загальна група (n=135)	Випадок (n=29)	Контроль (n=106)	χ^2, P
Передній інфаркт, n (%)	62(45,9)	19(65,5)	53(50,0)	0,138
Задній інфаркт, n (%)	63(46,7)	10(34,5)	53(50,0)	
Односудинне ушкодження, n (%)	55(40,7)	13(44,8)	42(39,6)	0,613
Двосудинне ушкодження, n (%)	31(23,0)	6(20,7)	25(23,6)	0,743
Ушкодження трьох та більше судин, n (%)	45(33,3)	8(27,6)	37(34,9)	0,459
Ліва низхідна артерія n (%)	79(58,5)	16(55,2)	63(59,4)	0,680
Права коронарна артерія, n (%)	88(65,2)	17(58,6)	71(67,0)	0,402
Огинаюча артерія, n (%)	60(44,4)	12(41,4)	48(45,3)	0,708
Стовбур, n (%)головна ліва	14(10,4)	4(13,8)	10(9,4)	0,495
Лікування хворих на STEMI				
β-адреноблокатори	135(100)	27(93,1)	105(99,1)	0,116
іАПФ/АРАІІ	135(100)	26(89,7)	103(97,2)	0,113
Клопідогрель, n (%)	60(44,4)	18(62,1)	42(39,6)	0,031
Тікагрелор, n (%)	75(55,6)	11 (37,9)	64 (60,4)	0,031
Статини, n (%)	133(98,5)	29(100)	106(100)	1,00
АМКР, n (%)	32(23,7)	7(24,1)	25(23,6)	0,951

Примітки: графа «випадок» містить пацієнтів, в які досягли кінцевої точки, «контроль» – не досягли, АМКР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента; АРАІІ – антагоністи рецепторів до ангіотензину ІІ;

Таблиця 3

Фактори, що впливають на 6-місячну комбіновану кінцеву точку

Показники	Залежна складова: комбінована кінцева точка							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз p= x=				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз p= x=			
	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
G634C+C634C (наявність проти відсутності)	1,03507	2,8153	1,0404 to 7,6183	0,0416	0,80785	2,2431	1,1907 to 5,6490	0,0465
Клопідогрель (проти тикагрелору)	0,57542	1,7779	1,0184 to 5,2819	0,03	2,48811	2,0385	1,1689 to 7,5892	0,044
ФВ,% (<50,60 проти ≥50,60)	-0,049483	0,9517	0,9142 to 0,9908	0,0159	-0,048782	0,9524	0,9179 to 0,9882	0,0096
Вік, років	-0,0034436	0,9966	0,9391 to 1,0575	0,9095				
ГХ	-0,45107	0,6369	0,1642 to 2,4702	0,5142				
Паління	0,12543	1,1336	0,3737 to 3,4392	0,8247				
Стать	-0,35210	0,7032	0,1754 to 2,8186	0,6191				
ХсЛПНЩ	-0,37430	0,6878	0,4150 to 1,1399	0,1465				

Примітки: ВШ – відношення шансів; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ГХЕ – гіперхолестеринемія; ГХ – гіпертонічна хвороба; ФВ – фракція викиду лівого шлуночку.

Обговорення результатів. Отримані дані свідчать про те, що хворим, які увійшли у групу «випадок», були притаманні більш значні зміни з боку серцевої гемодинаміки: це стосується ФВЛШ, діастолічної дисфункції, яку відображує показник E/E', спостерігалось більш виражене ушкодження нирок. Значення ВЕФР-А було нижче у групі «випадок», що, можливо, негативно впливає на механізми нео-васкуляризації, активації колатерального кровообігу ішемізованого міокарду та, як наслідок, є однією з причин несприятливого перебігу ГІМ. Важливим фактором, який достовірно впливав на досягнення кінцевої точки була висока частота зустрічаємості поліморфізму 634GC+634CC гена ВЕФР-А у групі «випадок», що поєднувалось з частішим призначенням клопідогреля [1].

Подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) спрямована на зниження ризику ішемічних подій, таких як інфаркт міокарда, тромбоз стенту, та ін. у пацієнтів, що перенесли ГКС, а саме інфаркт міокарда після ЧКВ. У дослідженні PLATO (Platelite Inhibition and Patient Outcomes) у пацієнтів, які приймали тікагрелор, спостерігалось зниження відносного ризику великих серцево-судинних подій – major adverse coronary events (MACE) на 16%, смерті від усіх причин – на 22%. Спостерігалось також підвищення відносного ризику кровотеч на 19% та задишки – на 84% [20]. У дослідженні Jeong H. S., 2018, обговорювали вплив тікагрелора та празугреля на системне запалення, функцію судин, циркуляцію клітин-попередників ендотелію: виявилось, що у порівнянні з празугрелем, тикагрелор достовірно краще знижував вміст запальних цитокінів, таких як ІЛ-6, ФНО-α та збільшував кількість ендотеліальних клітин-попередників, що покращувало функцію ендотелію у пацієнтів з Non-STEMI та цукровим діабетом [8].

Turgeon R. D. et al., 2020, рапортували результати когортного дослідження Alberta Provoncial Progect for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease registry: виявилось, що тікагрелор не асоціювався зі зниженням ризику MACE [18]. У дослідженні Dutch CHANGE DAPT також не спостерігали достовірної різниці між використанням тикагрелору та клопідогрелю, але ЧКВ у ньому проводилась виключно завдяки стентам з лікарським покриттям другої генерації [12]. Аналогічні з PLATO отримані дані з регістру SWEDEHEART – пацієнти, що отримували тикагрелор при виписці зі стаціонару, в порівнянні з клопідогрелем, мали нижчу частоту композитної точки, смерті, інфаркту міокарда, або інсульту [16]. Однак, у дослідженні не враховували тривалість терапії інгібіторами $P2Y_{12}$ та прихильність до лікування [18]. Оптимізація антитромбоцитарних режимів після ЧКВ у пацієнтів, що перенесли ГКС є великою проблемою: Fan G. B. et al., 2019, провели великий мета-аналіз, згідно до якого тікагрелор достовірно знижав частоту виникнення серцево-судинної смерті та рестенозу стента, що відбувалось завдяки пригніченню агрегації тромбоцитів [5].

В останні десятиріччя проводились роботи, у яких призначали лікарські засоби на підставі фармакогеноміки: ідентифікація генетичних мутацій асоціювалось з індивідуальними відмінностями метаболізму клопідогреля, що впливало на терапевтичну ефективність цього агенту [10,11]. Ефективність ПАТТ залежно від поліморфізму 634GC гена ВЕФР-А не вивчалась.

ВИСНОВКИ

1. Незалежними предикторами несприятливих подій у пацієнтів з ГІМеST є поліморфізм 634GC+634CC гена ВЕФР-А та зниження фракції викиду ЛШ <50,60%.

2. Призначення тикагрелора, в порівнянні з клопідогрелем, достовірно поліпшував перебіг післяінфарктного періоду у пацієнтів з ГІМеST, носіїв алелю С поліморфного G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше спостереження за обстеженими хворими для оцінки перебігу післяінфарктного періоду в залежності від несприятливого поліморфізму 634GC+634CC гена ВЕФР-А.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Копиця М. П., Кутя І. М., Гільва Я. В. Роль однонуклеотидного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А у хворих з гострим інфарктом міокарда в найближчий та віддалений періоди. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020. № 1 (23). С. 115-124. doi: 10.26693/jmbs05.01.115
2. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST: наказ МОЗ України № 455 від 02 липня 2014.
3. Berezin A. E. Predicitive role of circulating vascular endothelial growth factor-1 in patients with cardiovascular diseases. J Dis Markers. 2014. Vol. 1(3). P. id1013.
4. Douvaras P., Antonatos D. G., Kekou K. et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction. Cardiology. 2009. Vol. 114(1). P. 11-18.
5. Fan Z.G., Zhang W. L., Xu B. et al. Comparisons between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a comprehensive meta-analysis. Drug design, development and therapy. 2019. Vol. 13. P. 719-730. doi: 10.2147 / DDDT.S196535
6. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009. Vol. 29(6). P. 789-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179663
7. Han X., Liu L., Niu J. et al. Association between VEGF polymorphisms (936c/t,-460t/c and-634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility. International journal of clinical and experimental pathology. 2015. Vol.8(1). P. 922.
8. Jeong H. S., Kim J. H., Hong S. J. Pleiotropic Effects of Ticagrelor Beyond its Potent Antiplatelet Effects Contributing to Additional Clinical Benefits. JACC Cardiovasc Interv. 2018. Vol. 11(17). P. 1785. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.016.
9. Li L., Pan Y., Dai L. et al. Association of genetic polymorphisms on vascular endothelial growth factor and its receptor genes with susceptibility to coronary heart disease. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2016. Vol. 22. P. 31-40. doi: 10.12659/MSM.895163
10. Mega J. L., Close S. L., Wiviott S. D. et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. Circulation. 2009. Vol. 119(19). P. 2553-60. doi: 10.1161/Circulationaha.109.851949
11. Nicholls S. J. Using genetics to guide treatment and drug development in cardiovascular medicine: time to reveal the proof in the pudding. Cardiovascular Research. 2020. Vol. 116, Issue 2. P. e30-e32. doi: 10.1093/cvr/cvz284.
12. Palmerini T., Biondi-Zoccai G., Della Riva D. et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. Lancet. 2012. Vol. 379. P. 1393-402. doi: 10.1016 / S0140-6736 (12) 60324-9.
13. Petrovic D., Verhovec R., Globocnik Petrovic M. et al. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. Cardiology. 2007. Vol. 107 (4). P. 291-295.
14. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2016. 37(27). P. 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
15. Redfors B., Sebastian V., Angeras O. et al. Ticagrelor is not superior to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome – A report frov SCAAR. Journal of American College of Cardiology. 2016. Vol. 68 (18 Suppl.). P. B43.
16. Sahl n A., Varenhorst C., Lagerqvist B. et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. Eur Heart J. 2016. Vol. 37(44). P. 3335-3342. doi: 10.1093/eurheartj/ehw284.

17. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction 2018. Eur Heart J. 2019. Vol. 40(3). P. 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
18. Turgeon R. D., Koshman S. L., Youngson E. et al. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Major Adverse Coronary Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. JAMA Internal Medicine. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6447.
19. van der Meer P., De Boer R. A ., White H. L. et al. The VEGF +405 CC promoter polymorphism is associated with an impaired prognosis in patients with chronic heart failure: a MERIT-HF substudy. J Card Fail. 2005. Vol. 11(4). P. 279-84.
20. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. et al.; for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2009. Vol. 361. P. 1045-1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
21. Watson C. J., Webb N. J., Bottomley M. J., Brenchley P. E. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. Cytokine. 2000. Vol. 12(8). P. 1232-1235. doi: 10.1006/cyto.2000.0692
22. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018. Vol. 39 (33). P. 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

REFERENCES

1. Kopytsa N. P., Kutya I. N., Hilova Ya. V. (2020). The Role of Mononucleotide G634c VEGF-A Gene Polymorphism in Patients with Myocardial Infarction in Acute and Remote Periods. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport, 1(23), 115-124. doi: 10.26693/jmbs05.01.115
2. Unifikovanyi klinichnyi protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsii hostryi koronarnyi syndrom z elevatsiieiu sehmenta ST. Nakaz MOZ Ukrainy № 455 vid 02 lypnia 2014. [Unified clinical protocols of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) care and medical rehabilitation "Acute coronary syndrome with ST-segment elevation" Order, 455]
3. Berezin A. E. (2014). Predicitive role of circulating vascular endothelial growth factor-1 in patients with cardiovascular diseases. J Dis Markers, 1(3), id1013.
4. Douvaras P., Antonatos D. G., Kekou K., Patsilinakos S, Chouliaras G, Christou A, Andrikou A, Kanavakis E. (2009). Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction. Cardiology, 114(1), 11-18.
5. Fan Z. G., Zhang W. L., Xu B., Ji J., Tian N. L., He, S. H. (2019). Comparisons between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a comprehensive meta-analysis. Drug design, development and therapy, 13, 719.
6. Ferrara N. (2009). Vascular endothelial growth factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 29(6), 789-91.
7. Han X., Liu L., Niu J., Yang J., Zhang Z., Zhang Z. (2015). Association between VEGF polymorphisms (936c/t,-460t/c and-634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility. International journal of clinical and experimental pathology, 8(1), 922.
8. Jeong H.S., Kim J. H., Hong S. J. (2018). Pleiotropic Effects of Ticagrelor Beyond its Potent Antiplatelet Effects Contributing to Additional Clinical Benefits. JACC Cardiovasc Interv, 11(17), 1785. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.016.
9. Li L., Pan Y., Dai L., Liu B., Zhang D. (2016). Association of genetic polymorphisms on vascular endothelial growth factor and its receptor genes with susceptibility to coronary heart disease. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 22, 31. doi: 10.12659/MSM.895163
10. Mega J.L., Close S. L., Wiviott S. D., Shen L., Hockett R. D., Brandt J. T., Walker J. R., Antman E. M., Macias W. L., Braunwald E., Sabatine M. S. (2009). Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. Circulation, 119(19), 2553-60. doi: 10.1161/Circulationaha.109.851949.
11. Nicholls S.J. (2020). Using genetics to guide treatment and drug development in cardiovascular medicine: time to reveal the proof in the pudding. Cardiovascular Research, 116, Issue 2, e30-e32., doi:10.1093/cvr/cvz284.
12. Palmerini T., Biondi-Zoccai G., Della Riva D., Stettler C., Sangiorgi D., D'Ascenzo F., Kimura T., Briguori C., Sabatè M., Kim H. S., De Waha A., Kedhi E., Smits P. C., Kaiser C., Sardella G., Marullo A., Kirtane A. J., Leon M. B., Stone G. W. (2012). Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. Lancet (London, England), 379(9824), 1393-1402. doi: 10.1016 / S0140-6736 (12) 60324-9.
13. Petrovic D., Verhovec R., Globocnik Petrovic M., Petrovic M., Osredkar J., Peterlin B. (2007). Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. Cardiology, 107 (4), 291-295.

14. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J., Coats A., Falk V., González-Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., ... ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal, 37(27), 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
15. Redfors B., Volz S., Angeras O., Haraldsson I., Ioanes D., Odenstedt J., Jacob P., Petur R., Lotta S., Jason W., Magnus A., Per R., Albertsson P., Omerovic E. (2016). TCT-107 Ticagelor is not superior to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome—A report from SCAAR. Journal of the American College of Cardiology, 68(18 Supplement), B43.
16. Sahlén A., Varenhorst C., Lagerqvist B., Renlund H., Omerovic E., Erlinge D., Wallentin L., James S. K., Jernberg T. (2016). Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. Eur Heart J, 37(44), 3335-3342. doi: 10.1093/eurheartj/ehw284.
17. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D.; ESC Scientific Document Group. (2019). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J, 40(3), 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
18. Turgeon R. D., Koshman S. L., Youngson E., Har B., Wilton S. B., James M. T., Graham M. M. (2020). Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Major Adverse Coronary Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. JAMA Internal Medicine. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6447.
19. van der Meer P., De Boer R. A., White H. L., Van der Steege G., Hall A. S., Voors A. A., van Veldhuisen D. J. (2005). The VEGF +405 CC promoter polymorphism is associated with an impaired prognosis in patients with chronic heart failure: a MERIT-HF substudy. J Card Fail, 11(4), 279-84.
20. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A., Cannon C. P., Emanuelsson H., Held C. D., Horrow J., Steen Husted, James Sc., S., Katus H., Mahaffey, M.D K. W., Scirica B. M, et al., for the PLATO Investigators. (2009). Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med, 361, 1045-1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
21. Watson C. J., Webb N. J., Bottomley M. J., Brenchley P. E. (2000). Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. Cytokine, 12(8), 1232-1235. doi: 10.1006/cyto.2000.0692
22. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D. L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S. E., Kreutz R., Laurent S., Lip G., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal, 39(33), 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

Резюме

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА G634C ГЕНА ВЕФР-А ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ ЧРЕЗКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.

И. Н. Кутя

Государственное учреждение "Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины". Харьков

Цель исследования – Оценить эффективность антитромбоцитарной терапии у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (ОИМэST) в зависимости от полиморфизма G634C(rs 2010963) гена васкулоэндотелиального фактора роста-А

Материалы и методы. К участию в исследование «случай-контроль» было привлечено 135 пациентов, средний возраст 59,21±8,92 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Исследование аллельного полиморфизма G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Уровень ВЕФР-А определяли в первые сутки заболевания и через 6 месяцев иммуноферментным методом. Больные разделены на две группы: «случай» – пациенты, которые достигли конечной точки, «контроль» – не достигли. Комбинированная конечная точка определена как: сердечно-сосудистая смерть, повторный инфаркт миокарда, возникновение/прогрессирования сердечной недостаточности, которая требовала госпитализации.

Результаты. В группе «случай» достоверно ниже была фракция выброса левого желудочка (p=0,002) и клиренс креатинина (p=0,018), показатель диастолической дисфункции E/E' выше в группе «контроль» (p=0,007). Частота неблагоприятных событий ассоциировалась со сниженным уровнем биомаркера ВЭФР-А и достоверно более частой встречаемостью генотипа 634GC+634CC гена ВЕФР-А (P=0,035). На фоне назначения тикагрелора достоверно повышалась выживаемость пациентов. Логистический уни- и мультавариативний анализ показал, что независимыми предикторами неблагоприятных событий после ОИМэST является полиморфизм 634GC+634CC гена ВЕФР-А, фракция выброса <50,60% и назначения клопидогреля в группе полиморфного варианта гена ВЕФР-А.

Выводы. Независимыми предикторами неблагоприятных событий после ОИМэST являются наличие низкого уровня ВЭФР-А и его полиморфного гена 634GC+634CC, а также снижение фракция выброса ЛЖ <50,60%. Назначение тикагрелора улучшает течение постинфарктного периода у пациентов с ОИМэST после ЧКВ.

Ключевые слова: **острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, полиморфизм G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А, тикагрелор, клопидогрель.**

Summary

THE ANTIPLATELET THERAPEUTICAL STRATEGIES IN DEPENDANCE ON THE VEGF-A GENE G634C POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION AFTER SUCCESSFUL PCI

Inna Kutia

Government Institution "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Kharkiv

The aim of the study was to evaluate the associations between the polymorphism G634C (rs 2010963) of the VEGF-A gene and the level of STEMI biomarkers with double antiplatelet therapy.
Materials and methods. 135 patients were enrolled in the case-control study, including 109 (80.7%) men and 26 (19.3%) women, the average age was 59.21 ± 8.92 years. The control group consisted of 30 healthy individuals. Primary percutaneous coronary intervention (PCI) using bare-metal coronary stent (BMS) was performed in 109 patients, 31 patients underwent systemic thrombolysis. The coronary blood flow was restored at the TIMI III level. Ultrasound examination of the heart was carried out on 3-5 days of hospitalization and after 6 months of observation. The study of the G634C allelic polymorphism (rs 2010963) of the VEGF-A gene was carried out by the method of polymerase chain reaction (PCR) in real time using the Syntol reagent kit (Russia). The level of VEGF-A was determined on the first day of the disease and after 6 months by enzyme immunoassay using reagents IBLINTERNATIONAL, GMBH, (Germany). Patients were divided into two groups: the first one was "case" group – patients who reached the end point, and the second group was "control" – did not reached. The combined endpoint was defined as: cardiovascular death, recurrent myocardial infarction, the occurrence / progression of heart failure that required hospitalization.
Results. The left ventricular ejection fraction (p = 0.002) and creatinine clearance (p = 0.018) were significantly lower in the case group, the diastolic dysfunction E/E 'was higher in the control group (p = 0.007). The level of VEGF-A is significantly lower in the "case" group, in this group there was a higher frequency of the 634GC + 634CC polymorphism of the VEGF-A gene (p = 0.035). The frequency of treatment with clopidogrel was higher in the case group (p = 0.031), and ticagrelor was more often prescribed in the control group (p = 0.031). Logistic uni-and multivariate analysis showed that independent predictors of adverse events after STEMI were polymorphism 634GC + 634CC of the VEGF-A gene, ejection fraction <50.60% and the clopidogrel antiplatelet therapy in the group of the polymorphic variant of the VEGF-A gene.
Conclusions. The presence of the 634GC + 634CC polymorphism of the VEGF-A gene, ejection fraction <50.60% and the clopidogrel treatment are independent predictors of adverse events in STEMI patients. The administration of ticagrelor against clopidogrel significantly benefit the course of the post-infarction period in patients with STEMI after successful PCI.

Key words: **acute myocardial infarction with ST segment elevation, G634C polymorphism (rs 2010963) VEGF-A gene, ticagrelor, clopidogrel.**

Інформація про авторів знаходиться на сайті http://www.cp-medical.com.
Дата надходження до редакції — 17.12.2019