

Об эффективности применения апабеталона и некоторых других препаратов с эпигенетически ориентированным непрямым действием в лечении сердечной недостаточности

Айтбаев К. А.¹, Муркамилов И. Т.^{2,3}, Фомин В. В.⁴, Муркамилова Ж. А.³,
Кудайбергенова И. О.², Юсупов Ф. А.⁵

¹НИИ молекулярной биологии и медицины. Бишкек; ²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева. Бишкек; ³ГОУ ВПО "Кыргызско-Российский славянский университет". Бишкек, Кыргызстан; ⁴ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия; ⁵Ошский государственный университет. Ош, Кыргызстан

Эпигенетическая терапия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в последние годы привлекает повышенное внимание сообщества врачей. Свидетельством тому является тот факт, что все больше контролируемых клинических испытаний начинают оценивать предполагаемые положительные эффекты: 1) препаратов прямого эпигенетического действия, например, апабеталона, и 2) перепрофилированных препаратов с возможным непрямым эпигенетическим действием, например, метформина, статинов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2i) и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) при ССЗ, в т.ч. сердечной недостаточности (СН) с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Апабеталон является первым и уникальным эпигенетическим препаратом прямого действия, протестированным у пациентов с ССЗ, а в исследовании BETopMACE было показано снижение частоты первой госпитализации по поводу СН (при любом значении ФВ) и смертности от ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и недавно перенесенным острым коронарным синдромом, что свидетельствует о возможной роли этого препарата и во вторичной профилактике. Пациенты с СНсФВ, по-видимому, получают пользу от добавления к стандартной терапии статинами метформина и SGLT2i благодаря их способности снижать риск смерти. Напротив, гидралазин с изосорбидом динитратом или без него не давал положительных эффектов. При СНнФВ метформин и SGLT2i могут снизить риск возникновения СН и смерти, в то время как клинические испытания с применением статинов дали неоднозначные результаты. Добавление ПНЖК ассоциировалось со значительным

снижением сердечно-сосудистого риска при СНнФВ и при СНсФВ. Однако окончательные данные о пользе прямой и непрямой эпигенетической терапии ССЗ могут быть получены лишь в результате проведения больших клинических испытаний в будущем. Цель настоящего обзора — представить обновленную информацию по эпигенетической терапии ССЗ, полученную в ходе клинических испытаний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, эпигенетические препараты, прямая и непрямая эпигенетическая терапия, апабеталон, клинические испытания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/10-2022

Рецензия получена 03/02-2023

Принята к публикации 28/03-2023



Для цитирования: Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Кудайбергенова И. О., Юсупов Ф. А. Об эффективности применения апабеталона и некоторых других препаратов с эпигенетически ориентированным непрямым действием в лечении сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3457. doi:10.15829/1728-8800-2023-3457. EDN VLEDRF

Effectiveness of apabetalone and some other indirect epigenetic-oriented drugs in the treatment of heart failure

Aitbaev K. A.¹, Murkamilov I. T.^{2,3}, Fomin V. V.⁴, Murkamilova Zh. A.³, Kudaibergenova I. O.², Yusupov F. A.⁵

¹Research Institute of Molecular Biology and Medicine. Bishkek, Kyrgyzstan; ²I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek, Kyrgyzstan;

³Kyrgyz-Russian Slavic University. Bishkek, Kyrgyzstan; ⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; ⁵Osh State University. Osh, Kyrgyzstan

Epigenetic therapy for cardiovascular disease (CVD) has received increased attention from the medical community in recent years. Evidence of this is the fact that more and more controlled clinical trials evaluate the

beneficial effects of: 1) direct epigenetic drugs, for example, apabetalone, and 2) repurposed drugs with possible indirect epigenetic action, for example, metformin, statins, sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: murkamilov.i@mail.ru

[Айтбаев К. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологической физиологии, ORCID: 0000-0003-4973-039X, Муркамилов И. Т.* — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, доцент кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8513-9279, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-2682-4417, Муркамилова Ж. А. — заочный аспирант кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0002-7653-0433, Кудайбергенова И. О. — д.м.н., профессор, ректор, ORCID: 0000-0003-3007-8127, Юсупов Ф. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ORCID: 0000-0003-0632-6653].

inhibitors and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in CVD, including heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF) and HF with preserved ejection fraction (HFpEF). Apabetalone is the first and unique direct-acting epigenetic drug tested in patients with CVD, and the BETonMACE study showed a reduction in first hospitalization for HF (at any EF) and CVD mortality in patients with type 2 diabetes (T2D) and recent acute coronary syndrome, suggesting a possible role for this drug in secondary prevention. Patients with HFpEF appear to benefit from the addition of metformin and SGLT2 inhibitors to standard statin therapy due to their ability to reduce the death risk. In contrast, hydralazine with or without isosorbide dinitrate produced no beneficial effects. In HFrEF, metformin and SGLT2 inhibitors may reduce the risk of HF and death, while clinical trials with statins have mixed results. PUFA supplementation was associated with a significant reduction in cardiovascular risk in both HFrEF and HFpEF. However, definitive data on the benefits of direct and indirect epigenetic therapy for CVD can only be obtained from large clinical trials in the future. The purpose of this review was to provide updated information on epigenetic therapy for CVD obtained from clinical trials.

Keywords: cardiovascular disease, heart failure, epigenetic drugs, direct and indirect epigenetic therapy, apabetalone, clinical trials.

Relationships and Activities: none.

Aitbaev K. A. ORCID: 0000-0003-4973-039X, Murkamilov I. T.* ORCID: 0000-0001-8513-9279, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417, Murkamilova Zh. A. ORCID: 0000-0002-7653-0433, Kudaibergenova I. O. ORCID: 0000-0003-3007-8127, Yusupov F. A. ORCID: 0000-0003-0632-6653.

*Corresponding author:
murkamilov.i@mail.ru

Received: 28/10-2022

Revision Received: 03/02-2023

Accepted: 28/03-2023

For citation: Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Fomin V. V., Murkamilova Zh. A., Kudaibergenova I. O., Yusupov F. A. Effectiveness of apabetalone and some other indirect epigenetic-oriented drugs in the treatment of heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3457. doi:10.15829/1728-8800-2023-3457. EDN VLEDRF

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛЖ — левый желудочек, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — СН с низкой фракцией выброса, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, ЭПК — эйкозопентаеновая кислота, BETon-MACE — A Phase III Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Placebo-Controlled Clinical Trial in High-Risk Type 2 Diabetes Mellitus Subjects with Coronary Artery Disease to Determine Whether Bromodomain Extraterminal Domain Inhibition Treatment With RVX000222 Increases the Time to Major Adverse Cardiovascular Events.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Традиционная лекарственная терапия недостаточно эффективна в условиях ее применения при сердечной недостаточности (СН), особенно СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).
- Использование как прямых, так и непрямых эпигенетических препаратов, действие которых основано на модификации эпигенетических механизмов регуляции генов, показало многообещающие результаты при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. СН в доклинических исследованиях.

Что добавляют результаты исследования?

- Результаты клинического исследования эпигенетического препарата прямого действия апабеталон показали, что его применение позволяет снизить количество первых госпитализаций по поводу СН и смертность от ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и недавно перенесенным острым коронарным синдромом.
- Клинические испытания перепрофилированных препаратов с непрямым эпигенетически ориентированным действием (метформин, статины, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, полиненасыщенные жирные кислоты) показали безопасность, а также эффективность их применения у пациентов с ССЗ, в т.ч. СН, способствуя улучшению диастолической функции и противодействуя гипертрофии левого желудочка, снижению частоты серьезных неблагоприятных сердечных событий и смерти от ССЗ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Traditional drug therapy is not effective enough in the context of its use in heart failure (HF), especially HF with preserved ejection fraction (HFpEF).
- The use of both direct and indirect epigenetic drugs, whose action is based on the modification of epigenetic gene regulation, has shown promising results in the treatment of cardiovascular disease (CVD), including preclinical HF.

What might this study add?

- Results of a clinical study of the direct-acting epigenetic drug apabetalone showed that its use can reduce the number of first hospitalizations for HF and CVD mortality in patients with type 2 diabetes and a recent acute coronary syndrome.
- Clinical trials of repurposed drugs with indirect epigenetic action (metformin, statins, sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, polyunsaturated fatty acids) have shown the safety and efficacy of their use in patients with CVD, including HF, improving diastolic function and counteracting left ventricular hypertrophy, reducing the incidence of serious adverse cardiac events and death from CVD.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой сложный и широко распространенный синдром, выражающийся в существенном структурном ремоделировании сердца у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1-6]. Если новые лекарства, такие как ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, успешно вошли в клиническую практику лечения СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ), благодаря которым распространенность этой формы СН за последние годы снизилась, то в отношении пациентов СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) прогноз остается неблагоприятным, а эффективные методы лечения все еще находятся на начальных стадиях разработки [1-5]. В связи с этим, идентификация новых молекулярных мишеней и терапевтических подходов представляется важной задачей современной медицины. Данные, полученные в этом направлении, выявили ключевое участие эпигенетических сигналов в регуляции программ транскрипции, лежащих в основе развития СНсФВ, что способствовало разработке селективных эпигенетических препаратов, способных удалять транскрипционные изменения и, тем самым, задерживать или предотвращать прогрессирование СНсФВ. Дальнейшее тщательное исследование индивидуального эпигенетического профиля может предоставить возможности для разработки персонализированных эпигенетических биомаркеров и методов лечения СНсФВ [6-14].

На молекулярном уровне существующие эпигенетические препараты с возможными кардиозащитными свойствами можно классифицировать на: "прямые эпигенетические препараты" (например, апабеталон — первый селективный ингибитор одного из белков бромодомена и экстра-терминального домена (BET, bromodomain and extra-terminal domain), в частности, BRD4) и перепрофилированные препараты с потенциальным непрямым (неклассическим) эпигенетически ориентированным действием, посредством которого они могут оказывать кардиозащитные функции (например, гидралазин, метформин, статины и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i)) или нутрицевтические соединения (например, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)). Обнадешивающие результаты получены в крупных рандомизированных исследованиях, в которых оценивались предполагаемые положительные эффекты комбинирования эпигенетических препаратов с традиционной терапией у пациентов с СН [14-22].

Цель настоящего обзора — представить обновленную информацию по эпигенетической терапии ССЗ, полученную в ходе клинических испытаний.

Материал и методы

Поиск литературных источников для написания обзора проводился в базах данных eLIBRARY, Medline (PubMed), Google Scholar за период 2000-2022гг. Ключевыми словами для поиска были: "сердечно-сосудистые заболевания", "сердечная недостаточность", "эпигенетические препараты", "прямая и непрямая эпигенетическая терапия", "апабеталон", "клинические испытания". Для написания обзора были отобраны 45 полнотекстовых статей, соответствующих цели настоящего исследования.

Результаты

Апабеталон: первый и уникальный "эпигенетический препарат прямого действия" для лечения СН

Апабеталон может улучшить работу сердца: акцент на молекулярные механизмы

Среди имеющихся у человека семейств бромодоменных белков, семейство BET является наиболее известным и хорошо изученным. Семейство BET включает такие повсеместно распространенные белки, как BRD2, BRD3, BRD4 и специфичные для семенников BRDT [23]. Все они являются эпигенетическими ридерами, т.е. белками, имеющими специализированные стыковочные домены, которые распознают и связываются с различными ковалентно модифицированными участками дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), гистонов и негистоновых белков. Стыковочные домены белков BET способны считывать эпигенетические маркеры — специфические ацетилированные остатки лизина на хвостах гистонов, что облегчает сборку транскрипционных комплексов и, тем самым, оказывает влияние на активность генов и синтез белков [24]. Результаты экспериментальных исследований показали, что BET регулируют транскрипционные программы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах и воспалительных клетках, таких как моноциты/макрофаги [24], а также такие процессы, вовлеченные в атерогенез, как кальцификация, тромбоз, нарушения липидного обмена [25-27]. В частности, BRD4 способствует экспрессии множественных генов, отвечающих за развитие воспаления и атеросклероза, участвующих в тромбообразовании, адгезии лейкоцитов и барьерной функции эндотелия, что делает его потенциальной терапевтической мишенью при ССЗ [24].

Новый ингибитор BRD4 хиназолон (RVX-208), известный как апабеталон, является производным растительного полифенола ресвератрола. Преимущество применения апабеталона перед другими традиционными методами лечения заключается в том, что он действует как прямое эпигенетическое средство, избирательно воздействуя на представителя семейства BET BRD4 и блокируя его взаимодействие с ацетилированными лизинами, расположенными в гистонах [28]. Связывание апа-

беталона и BRD4 может влиять на уровень холестерина (ХС) и воспаление; апабеталон стимулирует экспрессию гена аполипопротеина (апо) А-I и повышает уровень ХС липопротеинов высокой плотности [29, 30]. Кроме того, апабеталон способствует предотвращению сердечной гипертрофии [31] и фиброза миокарда [32], что открывает новые терапевтические возможности для лечения СН. К преимуществам апабеталона перед другими эпигенетическими препаратами можно отнести отсутствие выраженных побочных эффектов при его применении. В связи с этим необходимо отметить, что большинству эпигенетических препаратов не хватает специфичности, поэтому они могут воздействовать на несколько сигнальных путей, что приводит к нежелательным побочным эффектам. Однако недавно проведенное исследование BETonMACE (A Phase III Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Placebo-Controlled Clinical Trial in High-Risk Type 2 Diabetes Mellitus Subjects with Coronary Artery Disease to Determine Whether Bromodomain Extraterminal Domain Inhibition Treatment with RVX000222 Increases the Time to Major Adverse Cardiovascular Events), результаты которого изложены ниже, не выявило соответствующих побочных эффектов при использовании данного препарата [22].

Первые результаты клинических испытаний BETonMACE

Апабеталон (RVX-208) представляет собой первую в своем классе малую молекулу, разработанную компанией Resverlogix для перорального использования, эффективность которой была оценена в клинических исследованиях при лечении атеросклероза и связанных с ним ССЗ [20, 22]. BETonMACE — это фаза 3 первого клинического исследования, оценивающего эффективность и безопасность апабеталона при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы [22]. Недавно проведенный субанализ результатов исследования BETonMACE показал, что апабеталон связан со снижением числа первых госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и недавно перенесенным острым коронарным синдромом по сравнению с контрольной группой (пациенты, получавшие плацебо) [22]. Кроме того, значительное повышение уровня ХС липопротеинов высокой плотности и снижение уровня щелочной фосфатазы наблюдались после 24 нед. лечения апабеталона по сравнению с группой плацебо [22]. Однако исследователи не смогли продемонстрировать различия в эффективности терапии апабеталона у пациентов с СНнФВ и СНсФВ. Таким образом, дальнейшие клинические испытания должны быть проведены для оценки предполагаемых положительных эффектов апабеталона при СНнФВ и СНсФВ.

Перепрофилированные препараты с потенциальной "непрямой" эпигенетической интерференцией для лечения СН

Эпигенетические препараты непрямого действия могут улучшить коронарное кровообращение и замедлить процесс ремоделирования сердца: данные доклинических моделей

Если проведенные ранее доклинические исследования прямых эпигенетических препаратов показали, что HDACi (histone deacetylase inhibitors, ингибиторы гистондеацетилазы) [33–36], ингибиторы BET [31, 37] и ингибиторы метилирования ДНК [38] могут замедлить процесс ремоделирования сердца (гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов), то гидралазин (антигипертензивный препарат), метформин и SGLT2i (антидиабетические препараты), статины (гиполипидемические препараты) и ПНЖК (нутрицевтики) изначально не разрабатывались как эпигенетические лекарства. Гидралазин, например, снижает кровяное давление за счет прямого расслабления гладкой мускулатуры сосудов; при этом, он может уменьшать метилирование ДНК и улучшать функцию сердца, подавляя развитие желудочковых тахикардий за счет увеличения экспрессии Ca^{2+} -аденозинтрифосфатазы саркоплазматического ретикула (SERCA2a) и изменения содержания кальция в кардиомиоцитах [39]. Статины используются для снижения уровня ХС липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови у пациентов с дислипидемией, а также в качестве лечения и профилактики ССЗ и их осложнений [6]. Многие из их плеiotропных свойств, важных для функционального состояния сосудистого эндотелия, опосредованы эпигенетическими механизмами, которые улучшают коронарное кровообращение, противодействуют окислению липопротеинов низкой плотности, повышают стабильность атеросклеротических бляшек и уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и агрегацию тромбоцитов [6]. Метформин является препаратом первой линии для начального лечения пациентов с СД-2 [10]. Метформин может также оказывать эпигенетически ориентированное действие посредством активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), которая, в свою очередь, может фосфорилировать и ингибировать эпигенетические ферменты, такие как ацетилтрансфераза гистонов (НАТ), гистоновые деацетилазы (HDAC) класса II и ДНК-метилтрансферазы (DNMT) [40]. Как метформин [41, 42], так и статины [43, 44] могут уменьшать сердечный фиброз; однако еще предстоит продемонстрировать, опосредованы ли их полезные эффекты эпигенетически ориентированными реакциями. Кроме того, SGLT2i представляют собой новую группу пероральных препаратов, используемых для лечения СД-2 и его сердечно-сосудистых/

почечных осложнений [45]. На животных моделях было показано, что эмпаглифлозин [46, 47] и дапаглифлозин [48] способны улучшать гемодинамику при СН за счет усиления гликемического контроля и уменьшения сердечного фиброза. Эмпаглифлозин снижал глюкозотоксичность и, тем самым, предотвращал развитие эндотелиальной дисфункции, подавлял окислительный стресс и оказывал противовоспалительное действие, несмотря на сохраняющуюся гиперлипидемию и гиперинсулинемию [49]. Эти доклинические наблюдения дают представление о механизмах, с помощью которых эмпаглифлозин может снижать смертность от ССЗ у человека, в частности, исследование EMPA-REG OUTCOME (BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) [50].

Непрямые эпигенетические лекарства в клинических испытаниях по оценке их эффективности при лечении пациентов с СНсФВ

Эффективная терапия СНсФВ еще не разработана. Гидралазин, представляющий собой потенциальный ингибитор метилирования ДНК, ранее часто использовался при СНнФВ [39]. Однако в связи с отсутствием доказательной базы, периферические вазодилататоры в настоящее время не показаны для лечения больных с хронической СН; исключение составляет комбинация нитрата и гидралазина, которая может улучшать прогноз, но только при применении у афроамериканцев [51]. Метилирование ДНК является наиболее изученным прямым эпигенетическим изменением с потенциальными клиническими последствиями при основных ССЗ и развитии СН [7, 14]. Этот эпигенетический признак включает, в основном, метилирование CpG-островков в промоторах генов, что приводит к специфическому длительному подавлению экспрессии генов [7, 14]. В завершеном клиническом исследовании фазы 2 (NCT01516346) оценивалось влияние продолжительной терапии (24 нед.) изосорбидом динитрата (ISDN) ± гидралазин на амплитуду отражения пульсовых волн (первичная конечная точка), а также массу левого желудочка (ЛЖ), фиброз и диастолическую функцию, толерантность к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой) у пациентов с СНсФВ [52]. Результаты этого исследования показали, что ISDN с гидралазином или без него оказывает негативное влияние на амплитуду отражения пульсовых волн, ремоделирование ЛЖ и толерантность к субмаксимальным физическим нагрузкам, что является противопоказанием к их рутинному использованию у пациентов с СНсФВ [52].

Метформин. На фоне приема метформина отмечалось снижение смертности среди пациентов с СНсФВ [53]. Недавно было установлено, что длительное лечение метформином улучшает диастоли-

ческую функцию и уменьшает гипертрофию ЛЖ, снижает частоту впервые возникшей СНсФВ и замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с СД2 и артериальной гипертензией [54]. Кроме того, в проспективном клиническом исследовании фазы 2 (NCT03629340) изучалась терапевтическая эффективность метформина у пациентов с легочной гипертензией и СНсФВ [55], однако его результаты пока не опубликованы.

Статины. Недавнее многоцентровое обсервационное проспективное исследование, основанное на регистре JASPER (The Japanese heart failure Syndrome with Preserved Ejection fRaction) в когорте японских пациентов в возрасте ≥20 лет, нуждающихся в госпитализации по поводу острой СНсФВ, показало, что использование статинов может снизить смертность у больных без ишемической болезни сердца [56]. Более того, использование статинов было связано с улучшением клинических исходов у пациентов с СНсФВ, но не у пациентов с СНнФВ (или умеренно сниженной фракцией выброса) [57].

SGLT2i. Как известно, SGLT2i представляют собой новую категорию пероральных противодиабетических препаратов, которые улучшают гликемический контроль благодаря инсулиннезависимому механизму действия, связанному с увеличением экскреции глюкозы с мочой. Снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечных событий, смерти от ССЗ и от всех причин было связано с применением SGLT2i как у пациентов с СНсФВ, так и у пациентов с СНнФВ по сравнению с плацебо [58, 59]. Однако наблюдаемые положительные эффекты для сердечно-сосудистой и почечной систем, как полагают, не могут быть полностью объяснены за счет улучшения профиля факторов риска (таких как гипергликемия, повышенное артериальное давление или дислипидемия), что может свидетельствовать о наличии других молекулярных механизмов, которые могут лежать в основе этих позитивных сердечно-сосудистых изменений [58]. Интересно, что эпигенетическая интерференция, связанная с SGLT2i, может возникать из-за их способности увеличивать уровни циркулирующего и тканевого β-гидроксibuтирата — специфической молекулы, способной генерировать паттерн модификаций гистонов (известный как β-гидроксibuтирилирование), который связан с полезными эффектами голодания [60]. Кроме того, в проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) с участием 6263 пациентов был оценен эффект ингибитора SGLT2 дапаглифлозина в дозе 10 мг (1 раз/сут.) по сравнению с плацебо в дополнение к стандартному лечению с целью определения его эффективности и безопасности у пациентов СНсФВ и умеренно сниженной

ФВ [61]. Исследование DELIVER показало, что дапаглифлозин снижает риск обострения СН или смерти от ССЗ у пациентов с СНсФВ или с умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Эти результаты позволяют предположить, что применение дапаглифлозина у пациентов с умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ является безопасным и эффективным.

Непрямые эпигенетические препараты в клинических испытаниях по лечению пациентов с СНнФВ

Метформин. Применение метформина обычно противопоказано у пациентов с СНнФВ из-за потенциального риска развития лактоацидоза; тем не менее, недавние данные свидетельствуют о том, что прием метформина может способствовать снижению риска СН и смертности у диабетических пациентов [62]. В недавно завершенном observational клиническом исследовании DMCM-AHEAD (Diabetes and Lipid Accumulation and Heart Transplant) была проведена оценка серии биопсий имплантированных здоровых сердец у реципиентов с СД-2 в течение 12 мес. наблюдения после трансплантации сердца, которая показала, что терапия метформином может уменьшить накопление липидов в кардиомиоцитах независимо от иммуносупрессивной терапии [21]. В планируемом многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании DANHEART (The DANish randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients with chronic HEART failure) с участием 1500 пациентов с хронической СНнФВ будет оцениваться способность: 1) гидралазин-изосорбида динитрата по сравнению с плацебо снижать частоту смерти и госпитализаций по поводу хронической СН; 2) метформина по сравнению с плацебо снижать частоту летального исхода, ухудшения течения хронической СН, острого инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД-2 или преддиабетом. По состоянию на май 2020г 296 пациентов были рандомизированы в 20 центрах Дании. Результаты данного исследования будут известны к середине 2023г и ожидаются с большим интересом, поскольку могут дать новые знания о потенциальной пользе и безопасности двух часто назначаемых препаратов с ограниченными рандомизированными данными у пациентов с СНнФВ [63].

Статины. Два крупных рандомизированных исследования продемонстрировали, что статины не оказывают положительного влияния на лечение пациентов с СНнФВ [64]. В частности, в исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) фазы 3 (медиана наблюдения 32,8 мес.) >5000 пациентов с ишемической СНнФВ были рандомизированы в группы приема розувастатина и плацебо. Никаких существенных различий между двумя группами по таким первичным конечным точкам как смерть от сердечно-сосудистых причин, несмертельный инфаркт мио-

карда и несмертельный инсульт отмечено не было. В исследовании GISSI-HF (Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure) почти 5000 пациентов с клинически выраженной СН любой причины были рандомизированы в группы для приема розувастатина и плацебо. Исследование не выявило никаких преимуществ в группе розувастатина по сравнению с группой плацебо по первичным конечным точкам, таким как смерть от всех причин или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам [65]. Тем не менее, нужно подчеркнуть, что оба исследования продемонстрировали безопасность применения статинов у пациентов с СН. В отличие от предыдущих данных, исследование, основанное на данных Шведского регистра СН (21864 пациента с СНнФВ, из которых 10345 получали статины), выявило связь между применением статинов и улучшением результатов по таким конечным точкам, как смерть от всех причин; смерть от ССЗ; госпитализация по поводу СН и комбинированная смерть от всех причин; или госпитализация по ССЗ, особенно у пациентов с ишемической СН [66]. Таким образом, может быть оправдано проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению статинов у пациентов с ишемической СН.

ПНЖК. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, главным образом, эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота играют ключевую роль в модулировании воспалительного процесса путем ограничения хемотаксиса лейкоцитов, экспрессии молекул адгезии, взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, а также реактивности Т-клеток [67]. ЭПК и докозагексаеновую кислоту в основном получают из морепродуктов, и крупные популяционные исследования показали, что средиземноморская диета с добавлением ПНЖК может способствовать предотвращению ССЗ, благодаря их способности стимулировать высвобождение оксида азота из эндотелиальных клеток и снижать уровень триглицеридов в сыворотке крови [68]. Недавно проведенные исследования показали, что ПНЖК могут значительно влиять на клеточный эпигеном, главным образом, за счет механизмов, чувствительных к метилированию ДНК [69, 70]. В многоцентровом двойном слепом исследовании GISSI-HF приняли участие 6975 пациентов с СН (функциональные классы II-IV по системе Нью-Йоркской ассоциации сердца, независимо от причины и ФВ ЛЖ), которых рандомизировали для приема низких доз (0,84 г/сут.) ПНЖК по сравнению с плацебо. Добавка ПНЖК к стандартной терапии снижала риск общей смерти и госпитализаций по поводу СН [19]. Кроме того, в исследовании OMEGA-REMODEL (Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction) высокие дозы ПНЖК (3,4 г/сут.) в те-

чение 6 мес. после инфаркта миокарда уменьшали размеры инфаркта и неинфарктного миокардиального фиброза, а также улучшали систолическую функцию желудочков [71]. В совокупности, эти результаты позволяют предположить, что ПНЖК могут способствовать предотвращению СНсФВ. Проведенное недавно проспективное исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) с включением 6562 участников в возрасте 45–84 лет, продемонстрировало, что более высокие уровни ЭПК в плазме были в значительной степени ассоциированы со снижением риска развития как СНсФВ, так и СНнФВ [72].

Заключение

Хотя возможность улучшения стандарта лечения СН с помощью эпигенетических препаратов все еще находится в зачаточном состоянии, исследование BETonMACE продемонстрировало многообещающие результаты в использовании апабеталона для снижения частоты госпитализаций и смертности от ССЗ. Доклинические модели ремоделирования сердца показали, что метформин, статины, SGLT2i и ПНЖК могут улучшить состояние сосудов и уменьшить выраженность фибротических изменений в сердечной мышце путем модулирования специфических биохимических путей и, частично, посредством последующего эпи-

генетического вмешательства. Следует также отметить, что метформин и SGLT2i могут влиять на феномен "эпигенетической памяти". Последнее предполагает, что ранняя нормализация гликемии может остановить индуцированные гипергликемией эпигенетические процессы, связанные с повышенным окислительным стрессом и гликированием клеточных белков и липидов. Параллельно с этим все большее число клинических испытаний оценивают предполагаемое полезное повторное назначение метформина, статинов, SGLT2i и ПНЖК у пациентов с СНсФВ и/или СНнФВ; однако ни в одном из этих испытаний не были оценены их потенциальные эпигенетические эффекты, связанные с улучшением сердечной функции. Таким образом, необходимы дальнейшие рандомизированные исследования, чтобы выяснить, действительно ли апабеталон, а также перепрофилированные эпигенетические препараты способны эффективно лечить ССЗ, в т.ч. различные клинические формы СН. В этом контексте подходы сетевой медицины могут помочь оценить возможное повторное назначение эпигенетических препаратов у пациентов с ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Gronda E, Sacchi S, Benincasa G, et al. Unresolved issues in left ventricular postischemic remodeling and progression to heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20:640-9. doi:10.2459/JCM.0000000000000834.
2. Gronda E, Vanoli E, Sacchi S, et al. Risk of heart failure progression in patients with reduced ejection fraction: mechanisms and therapeutic options. *Heart Fail Rev*. 2020;25(2):295-303. doi:10.1007/s10741-019-09823-z.
3. Sokos GG, Raina A. Understanding the early mortality benefit observed in the PARADIGM-HF trial: considerations for the management of heart failure with sacubitril/valsartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:41-51. doi:10.2147/VHRM.S197291.
4. Cacciatore F, Amarelli C, Maiello C, et al. Sacubitril/valsartan in patients listed for heart transplantation: effect on physical frailty. *ESC Heart Fail*. 2020;7:757-62. doi:10.1002/ehf2.12610.
5. Clark KAA, Velazquez EJ. Heart failure with preserved ejection fraction: time for a reset. *JAMA*. 2020;324:1506-8. doi:10.1001/jama.2020.15566.
6. Schiano C, Benincasa G, Franzese M, et al. Epigenetic-sensitive pathways in personalized therapy of major cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*. 2020;210:107514. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107514.
7. Schiano C, Benincasa G, Infante T, et al. Integrated analysis of DNA methylation profile of HLA-G gene and imaging in coronary heart disease: pilot study. *PLoS One*. 2020;15:e0236951. doi:10.1371/journal.pone.0236951.
8. Benincasa G, Cuomo O, Vasco M, et al. Epigenetic-sensitive challenges of cardiohepatic interactions: clinical and therapeutic implications in heart failure patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(10):p1247-53. doi:10.1097/MEG.0000000000001867.
9. Benincasa G, Franzese M, Schiano C, et al. DNA methylation profiling of CD04+/CD08+ T cells reveals pathogenic mechanisms in increasing hyperglycemia: PIRAMIDE pilot study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;60:218-26. doi:10.1016/j.amsu.2020.10.016.
10. Napoli C, Benincasa G, Schiano C, et al. Differential epigenetic factors in the prediction of cardiovascular risk in diabetic patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6:239-47. doi:10.1093/ehjcvp/pvz062.
11. Napoli C, Coscioni E, de Nigris F, et al. Emergent expansion of clinical epigenetics in patients with cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(3):295-300. doi:10.1097/HCO.0000000000000843.
12. Infante T, Forte E, Schiano C, et al. Evidence of association of circulating epigenetic-sensitive biomarkers with suspected coronary heart disease evaluated by Cardiac Computed Tomography. *PLoS One*. 2019;14:e0210909. doi:10.1371/journal.pone.0210909.
13. de Nigris F, Cacciatore F, Mancini FP, et al. Epigenetic hallmarks of fetal early atherosclerotic lesions in humans. *JAMA Cardiol*. 2018;3:1184-91. doi:10.1001/jamacardio.2018.3546.
14. Napoli C, Benincasa G, Donatelli F, et al. Precision medicine in distinct heart failure phenotypes: focus on clinical epigenetics. *Am Heart J*. 2020;224:113-28. doi:10.1016/j.ahj.2020.03.007.
15. Sarno F, Benincasa G, List M, et al. Clinical epigenetics settings for cancer and cardiovascular diseases: real-life applications of network medicine at the bedside. *Clin Epigenetics*. 2021;13:66. doi:10.1186/s13148-021-01047-z.
16. Grimaldi V, Vietri MT, Schiano C, et al. Epigenetic reprogramming in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;17:476. doi:10.1007/s11883-014-0476-3.

17. Sabia C, Picascia A, Grimaldi V, et al. The epigenetic promise to improve prognosis of heart failure and heart transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31:249-56. doi:10.1016/j.tre.2017.08.004.
18. Vasco M, Benincasa G, Fiorito C, et al. Clinical epigenetics and acute/chronic rejection in solid organ transplantation: an update. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021;35:100609. doi:10.1016/j.tre.2021.100609.
19. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223-30. doi:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
20. Tsujikawa LM, Fu L, Das S, et al. Apabetalone (RVX-208) reduces vascular inflammation *in vitro* and in CVD patients by a BET-dependent epigenetic mechanism. *Clin. Epigenetics* 2019;11:102. doi:10.1186/s13148-019-0696-z.
21. Marfella R, Amarelli C, Cacciatore F, et al. Lipid accumulation in hearts transplanted from nondiabetic donors to diabetic recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1249-62. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.018.
22. Nicholls SJ, Schwartz GG, Buhr KA, et al. Apabetalone and hospitalization for heart failure in patients following an acute coronary syndrome: a prespecified analysis of the BETonMACE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:13. doi:10.1186/s12933-020-01199-x.
23. Taniguchi Y. The Bromodomain and Extra-Terminal Domain (BET) Family: Functional Anatomy of BET Paralogous Proteins. *Int J Mol Sci* 2016;17(11):1849. doi:10.3390/ijms17111849.
24. Borck PC, Guo LW, Plutzky J. BET epigenetic reader proteins in cardiovascular transcriptional programs. *Circ Res*. 2020;126:1190-208. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.315929.
25. Tonini C, Colardo M, Colella B, et al. Inhibition of bromodomain and extraterminal domain (BET) proteins by JQ1 unravels a novel epigenetic modulation to control lipid homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1297. doi:10.3390/ijms21041297.
26. Nicodeme E, Jeffrey KL, Schaefer U, et al. Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic. *Nature*. 2010;468:1119-23. doi:10.1038/nature09589.
27. Dey A, Yang W, Geggion A, et al. BRD4 directs hematopoietic stem cell development and modulates macrophage inflammatory responses. *EMBO J*. 2019;38:e100293. doi:10.15252/embj.2018100293.
28. Picaud S, Wells C, Felletar I, et al. RVX-208, an inhibitor of BET transcriptional regulators with selectivity for the second bromodomain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:19754-9. doi:10.1073/pnas.1310658110.
29. McLure KG, Gesner EM, Tsujikawa L, et al. RVX-208, an inducer of ApoA-I in humans, is a BET bromodomain antagonist. *PLoS One*. 2013;8:e83190. doi:10.1371/journal.pone.0083190.
30. Bailey D, Jahagirdar R, Gordon A, et al. RVX-208: a small molecule that increases apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol *in vitro* and *in vivo*. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2580-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.035.
31. Anand P, Brown JD, Lin CY, et al. BET bromodomains mediate transcriptional pause release in heart failure. *Cell*. 2013;154:569-82. doi:10.1016/j.cell.2013.07.013.
32. Song S, Liu L, Yu Y, et al. Inhibition of BRD4 attenuates transverse aortic constriction- and TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition and cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;127:83-96. doi:10.1016/j.yjmcc.2018.12.002.
33. Ooi JY, Tuano NK, Rafehi H, et al. HDAC inhibition attenuates cardiac hypertrophy by acetylation and deacetylation of target genes. *Epigenetics*. 2015;10:418-30. doi:10.1080/15592294.2015.1024406.
34. Ferguson BS, McKinsey TA. Non-sirtuin histone deacetylases in the control of cardiac aging. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;83:14-20. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.03.010.
35. Chen Y, Du J, Zhao YT, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibition improves myocardial function and prevents cardiac remodeling in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:99. doi:10.1186/s12933-015-0262-8.
36. Zhang CL, McKinsey TA, Chang S, et al. Class II histone deacetylases act as signal-responsive repressors of cardiac hypertrophy. *Cell*. 2002;110(4):479-88. doi:10.1016/s0092-8674(02)00861-9.
37. Spiltoir JL, Stratton MS, Cavanis MA, et al. BET acetyl-lysine binding proteins control pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;63:175-9. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.07.017.
38. Russell-Hallinan A, Neary R, Watson CJ, et al. Repurposing from oncology to cardiology: low-dose 5-azacytidine attenuates pathological cardiac remodeling in response to pressure overload injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;107424842097923. doi:10.1177/1074248420979235.
39. Kao YH, Cheng CC, Chen YC, et al. Hydralazine-induced promoter demethylation enhances sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and calcium homeostasis in cardiac myocytes. *Lab Invest*. 2011;91:1291-7. doi:10.1038/labinvest.2011.92.
40. Bridgeman SC, Ellison GC, Melton PE, et al. Epigenetic effects of metformin: from molecular mechanisms to clinical implications. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1553-62. doi:10.1111/dom.13262.
41. Xiao H, Ma X, Feng W, et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGF β 1-Smad3 signalling pathway. *Cardiovasc Res*. 2010;87:504-13. doi:10.1093/cvr/cvq066.
42. Zhao Q, Song W, Huang J, et al. Metformin decreased myocardial fibrosis and apoptosis in hyperhomocysteinemia-induced cardiac hypertrophy. *Curr Res Transl Med*. 2021;69:103270. doi:10.1016/j.retram.2020.103270.
43. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120:229-43. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
44. Sun F, Duan W, Zhang Y, et al. Simvastatin alleviates cardiac fibrosis induced by infarction via up-regulation of TGF- β receptor III expression. *Br J Pharmacol*. 2015;172:3779-92. doi:10.1111/bph.13166.
45. Gronda E, Jessup M, Iacoviello M, et al. Glucose metabolism in the kidney: neurohormonal activation and heart failure development. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):e018889. doi:10.1161/JAHA.120.018889.
46. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:45. doi:10.1186/s12933-019-0849-6.
47. Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:15. doi:10.1186/s12933-019-0816-2.
48. Arow M, Waldman M, Yadin D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor Dapagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:7. doi:10.1186/s12933-019-0980-4.
49. Steven S, Oelze M, Hanf A, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats. *Redox Biol*. 2017;13:370-85. doi:10.1016/j.redox.2017.06.009.

50. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374:1094. doi:10.1056/NEJMc1600827.
51. Franciosa JA, Taylor AL, Cohn JN et al. African-American Heart Failure Trial (A-HeFT): rationale, design, and methodology. *J Card Fail*. 2002;8(3):128-35. doi:10.1054/jcaf.2002.124730.
52. Zamani P, Akers S, Soto-Calderon H, et al. Isosorbide Dinitrate, with or without hydralazine, does not reduce wave reflections, left ventricular hypertrophy, or myocardial fibrosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004262. doi:10.1161/JAHA.116.004262.
53. Halabi A, Sen J, Huynh Q, et al. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):124. doi:10.1186/s12933-020-01100-w.
54. Gu J, Yin ZF, Zhang JF, et al. Association between long-term prescription of metformin and the progression of heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Int J Cardiol*. 2020;306:140-5. doi:10.1016/j.ijcard.2019.11.087.
55. Mulkareddy V, Simon MA. Metformin in Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:425. doi:10.3389/fmed.2020.00425.
56. Marume K, Takashio S, Nagai T, et al. Effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction without coronary artery disease. Report from the JASPER Study. *Circ J*. 2019;83:357-67. doi:10.1253/circj.CJ-18-0639.
57. Lee MS, Duan L, Clare R, et al. Comparison of effects of statin use on mortality in patients with heart failure and preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2018;122:405-12. doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.027.
58. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 inhibitors in heart failure: current management, unmet needs, and therapeutic prospects. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013389. doi:10.1161/JAHA.119.013389.
59. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
60. Nishitani S, Fukuhara A, Shin J, et al. Metabolomic and microarray analyses of adipose tissue of dapagliflozin-treated mice, and effects of 3-hydroxybutyrate on induction of adiponectin in adipocytes. *Sci Rep*. 2018;8:8805. doi:10.1038/s41598-018-27181-y.
61. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. *J. Am Coll Cardiol*. 2022;80(14):1302-10. doi:10.1016/j.jacc.2022.07.021.
62. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol*. 2009;46:145-54. doi:10.1007/s00592-008-0090-3.
63. Scherthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism*. 2022;130:155160. doi:10.1016/j.metabol.2022.155160.
64. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248-61. doi:10.1056/NEJMoa0706201.
65. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GLSSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
66. Alehagen U, Benson L, Edner M, et al. Association between use of statins and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: prospective propensity score matched cohort study of 21864 patients in the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*. 2015;8:252-60. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001730.
67. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:645-62. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.
68. Mohebi-Nejad A, Bikdeli B. Omega-3 supplements and cardiovascular diseases. *Tanaffos*. 2014;13:6-14.
69. Burdge GC, Lillycrop KA. Fatty acids and epigenetics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17:156-61. doi:10.1097/MCO.0000000000000023.
70. de la Rocha C, Pérez-Mojica JE, León SZ, et al. Associations between whole peripheral blood fatty acids and DNA methylation in humans. *Sci Rep*. 2016;6:25867. doi:10.1038/srep25867.
71. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the OMEGA-REMODEL randomized clinical trial. *Circulation*. 2016;134:378-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019949.
72. Block RC, Liu L, Herrington DM, et al. Predicting risk for incident heart failure with omega-3 fatty acids: from MESA. *JACC Heart Fail*. 2019;7:651-61. doi:10.1016/j.jchf.2019.03.008.