

УДК 616.127-005.8-036.11-031.82-085:547.466

Можливості диференційованого підходу до призначення кардіопротекторів у хворих з гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST з урахуванням амінокислотного спектра крові

О.Б. Яременко¹, Н.Х. Іорданова¹, П.Ф. Дудка¹, Т.М. Кучмеровська²¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ² Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, кардіопротекція, амінокислотний склад плазми крові, кверцетин, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат

Захворюваність та смертність від гострого інфаркту міокарда (ГІМ) у світі залишається високою, незважаючи на застосування нових методів лікування [3, 20]. Один зі шляхів зниження летальності та поліпшення прогнозу у хворих з ГІМ – застосування засобів кардіопротекції [22], головною метою якої є запобігання клітинній смерті [6]. Серед метаболічних кардіопротекторів (МК) рослинного походження активно вивчають і застосовують у клінічній практиці флавоноїди (представники класу поліфенолів), які реалізують свою дію на молекулярному рівні через модуляцію шляхів нейрональної сигналізації [5]. Кверцетин, за даними порівняльних досліджень, характеризується більшою антиоксидантною активністю порівняно з іншими флавоноїдами [14]. Серед синтетичних МК привертає увагу група оксипіридинів. Порівняльний аналіз виявив, що похідні 3-піридинолів при взаємодії з пероксильними радикалами стійкіші до окиснення порівняно з фенолами і також характеризуються геропротекторною та протиішемичною дією [10, 24]. Цитопротекторні властивості одного з найвідоміших представників цієї групи – 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сук-

цинату – обумовлені, по-перше, наявністю в його складі сукцинату. Останній здатен підтримувати активність сукцинатоксидазного ФАД-залежного енергетичного ланцюга циклу Кребса, пригнічення якого в умовах гіпоксії відбувається пізніше, ніж НАД-залежної ланки. З 3-оксипіридином у складі 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату пов'язані антиоксидантні властивості останнього. Завдяки своїм протирадикальним властивостям 3-оксипіридин стабілізує біомембрани і відновлює функціональну активність клітин [7].

У клінічних дослідженнях обидва МК продемонстрували здатність зменшувати вогнище некрозу в міокарді та позитивно впливали на скоротливу здатність і електричну активність міокарда при ГІМ [8, 9, 13, 25]. Терапевтична ефективність МК залежить не лише від віку, статі та наявності коморбідної патології у хворого, а й від індивідуального стану ендогенних механізмів кардіопротекції [23], від утворення активних метаболітів, з якими пов'язані кардіопротекторні властивості препаратів [32]. Своєю чергою активність перебігу процесів метилювання, глюкуронідації, сульфонування та окиснення препара-

тів з утворенням активних метаболітів залежить від амінокислотного спектра, який є як субстратом, так і регулятором активності ферментів [17]. Аналіз та інтерпретація всього спектра амінокислот у фізіологічних рідинах є особливо важливими, якщо виявляється, що пацієнт не відповідає на стандартну терапію, як це очікувалося, і виникає потреба змінювати лікування [15]. Крім впливу на фармакодинаміку і фармакокінетику МК, доведено роль амінокислот у патогенезі ГІМ. Вони обумовлюють розвиток ендотеліальної дисфункції, міокардіального фіброзу, гіпертрофії кардіоміоцитів, патологічного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) і, як наслідок, виникнення діастолічної та систолічної (СДЛШ) дисфункції ЛШ [26, 38].

Враховуючи зазначене вище, є підстави припускати, що від амінокислотного спектра плазми крові (АСП) може залежати ефективність застосування різних за хімічною будовою МК у хворих з ГІМ, проте публікацій про такі дослідження нами не знайдено.

Мета роботи – порівняти ефективність кверцетину та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, оцінити залежність розвитку позитивної відповіді на терапію від вихідного стану амінокислотного спектра плазми крові у хворих з гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST.

Матеріал і методи

Робота базується на проспективному обстеженні 116 хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST віком 34–74 роки (середній вік $(59,4 \pm 9,1)$ року), серед яких було 78 (67,2 %) осіб чоловічої статі. Всі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській клінічній лікарні № 3 у період з жовтня 2006 р. до червня 2011 р. Діагноз ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріїв згідно із «Протоколом надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)» [11] і рекомендацій Європейської асоціації кардіологів [36]. Час від появи перших симптомів захворювання до моменту госпіталізації становив у середньому $(13,0 \pm 8,8)$ год, тривалість стаціонарного лікування – в середньому $(22,1 \pm 8,1)$ доби.

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були підтверджені діагноз ГІМ зі стій-

кою елевацією сегмента ST у перші 3 доби від появи перших симптомів, вік менше 74 років, відсутність ознак спонтанної ревазуляризації вінцевої артерії, що зумовлює інфаркт, та письмова інформована згода пацієнтів на участь у дослідженні.

Критеріями незалучення пацієнтів у дослідження були проведення ревазуляризаційної терапії, наявність постійної форми фібриляції передсердь, гемодинамічно значущих вад клапанів серця, гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) IV класу за класифікацією Т. Killip і J. Kimball (1969) у день госпіталізації, хронічної серцевої недостатності (ХСН) IIБ–III стадії за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка, цукрового діабету (ЦД) 1-го типу або тяжкої форми ЦД 2-го типу в стадії декомпенсації, хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми, хронічної супутньої патології інших внутрішніх органів в стадії декомпенсації, рівень гемоглобіну < 100 г/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв.

Усі хворі з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST отримували медикаментозне лікування згідно із затвердженими стандартами: ацетилсаліцилову кислоту, нефракціонований гепарин, низькомолекулярні гепарини, β -адреноблокатори, нітрати, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), статини. Для усунення больового синдрому застосовували ненаркотичні та наркотичні анальгетики. Пацієнтам з ГЛШН II–III класу додатково призначали сечогінні засоби та інфузію нітрогліцерину, а при ГЛШН III класу за потребою – допамін у діуретичній дозі або добутамін. При лікуванні порушень ритму застосовували аміодарон, лідокаїн.

Стандартне лабораторне обстеження передбачало загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів кардіоспецифічних ферментів та/або тропоніну I, коагулограму, розрахунок ШКФ за формулою Кокрофта – Голта (1976).

Ступінь ішемічного пошкодження міокарда визначали за сумою підйомів і знижень сегмента ST на ЕКГ та сумарною кількістю відведень (з 12 стандартних), в яких спостерігали зміщення сегмента ST від ізолінії (в точці J) понад 1 мм: 1) сума підйомів сегмента ST ≥ 1 мм у 12 стандартних відведеннях, крім aVR (Σ ел.) у мм; 2) кількість стандартних відведень з підйомом сегмента ST ≥ 1 мм (Nел.); 3) сума підйомів і знижень сегмента ST ≥ 1 мм у 12 стандартних від-

веденнях, крім aVR (Σ ел./д.) у мм; 4) кількість стандартних відведень з підйомом і зниженням сегмента ST ≥ 1 мм (N ел./д.).

Порушення серцевого ритму і провідності реєстрували шляхом приліжкового кардіомоніторингу. Особливо оцінювали наявність життєво небезпечних аритмічних ускладнень (шлуночкової екстрасистоїї високих градацій (III–V класи) за класифікацією B. Lowy, епізодів шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків (ФШ)).

Усім хворим у день госпіталізації та на 10-ту добу проводили ехокардіографію з використанням ультразвукової системи Aloka SSD 1700 (Японія) за загальноприйнятою методикою [12]. Визначали кінцеводіастолічний розмір (КДР) і об'єм (КДО) ЛШ, кінцевосистолічний розмір (КСР) і об'єм (КСО) ЛШ, розраховували кінцеводіастолічний (КДІ), кінцевосистолічний (КСІ), ударний (УІ) і серцевий (СІ) індекс, фракцію викиду ЛШ (ФВЛШ). При ФВЛШ ≤ 40 % діагностували СДЛШ. Порушення регіональної скоротливості оцінювали кількісно за індексом регіональної скоротливості ЛШ (ІРСЛШ). Для оцінки діастолічної функції ЛШ в імпульсному доплерівському режимі визначали показники трансмітрального потоку: максимальну швидкість ранньої фази (VE) та передсердної фази діастолічного наповнення ЛШ (VA), а також їх відношення (VE/VA), прискорення сповільнення (DecRateE) і час сповільнення (DecTE) раннього діастолічного наповнення ЛШ.

У всіх хворих досліджено вміст вільних амінокислот у плазмі венозної крові в день госпіталізації методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії з використанням автоматичного амінокислотного аналізатора моделі AAA-339 (Mikrotechna, Чехія) за класичною методикою Штейна і Мура [4].

Нормативні величини інструментальних і лабораторних показників отримано при обстеженні 17 практично здорових осіб, зіставних з хворими за віком і статтю.

Пацієнтів рандомізовано за принципом послідовності госпіталізації в дві групи, в яких призначали один із МК, та групу порівняння. Сформовані групи не відрізнялися за вихідними демографічними, клініко-анамнестичними та лабораторно-інструментальними даними, а також за частотою призначення базових медикаментозних засобів (табл. 1).

У I групу ввійшли хворі (n=51), яким, крім стандартної медикаментозної терапії, додатково

призначали внутрішньовенну форму інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину (корвітин, ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) за схемою: початкову дозу – 0,5 г препарату, розчиненого в 50 мл 0,9 % розчину NaCl, вводили внутрішньовенно крапельно впродовж 30–45 хв, далі інфузію повторювали через 2 і 12 год у тій самій дозі. На другу і третю добу препарат вводили інфузійно по 0,5 г з інтервалом 12 год, на четверту та п'яту добу – в дозі 0,5 г з інтервалом 24 год. До II групи ввійшли хворі (n=31), яким, крім стандартної медикаментозної терапії, додатково призначили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (мексикор, ФГУП «Гос. ЗМП», Росія) у дозі 2–3 мг/кг маси тіла пацієнта у вигляді внутрішньовенної крапельної інфузії (препарат розводили в 100–150 мл 0,9 % розчину NaCl) тричі на добу з інтервалом 8 год впродовж 5 діб. Далі препарат вводили внутрішньом'язово в тій самій дозі згідно з інструкцією. Групу порівняння становили 34 хворих, яким було призначено лише стандартну медикаментозну терапію.

Головним критерієм відповіді на лікування вважали зміну маси життєздатного міокарда – динаміку ІРСЛШ з першої (ІРСЛШ1) до десятої доби госпітального періоду (ІРСЛШ10): Δ ІРСЛШ = ІРСЛШ1 – ІРСЛШ10. Зменшення ІРСЛШ на десятю добу на мінімальну величину Δ ІРСЛШ = 1/16 (=0,0625) означало перехід мінімум одного акінетичного сегмента ЛШ у стан гіпокінезу або одного гіпокінетичного сегмента у стан нормокінезу. Показник Δ ІРСЛШ $\geq 0,0625$ оцінювали як маркер позитивної відповіді на лікування. Пацієнти з позитивною відповіддю на лікування отримали умовну назву – відповідачів. Хворі з Δ ІРСЛШ $< 0,0625$, тобто без динаміки або негативною динамікою ІРСЛШ, сформували підгрупи так званих невідповідачів.

Статистичну обробку даних виконано з використанням пакетів статистичних програм StatSoft, Inc. (2004) Statistica 7.0. та MedCalc Statistical Software version 12.7.8. Кількісні показники представлено у вигляді середнього арифметичного та його стандартного квадратичного відхилення ($M \pm \sigma$), категоріальні показники – у вигляді частот і відсотків (n, %). Достовірність розбіжностей середніх у незалежних сукупностях оцінювали з використанням непараметричного критерію Манна – Уїтні для кількісних ознак та критерію χ^2 (з поправкою Йетса, коли очікувані частоти показників були ≤ 5) для ознак, виміряних за номінальною шка-

Таблиця 1

Демографічні, клініко-анамнестичні, лабораторно-інструментальні дані на час госпіталізації та базисне лікування хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST

Показник	Група порівняння (n=34)	I група (n=51)	II група (n=31)
Вік, роки, M±σ	62,1±8,4	58,8±9,1	57,4±9,3
Чоловіча стать, n (%)	20 (58,8 %)	39 (76,5 %)	19 (61,3 %)
ІМТ, кг/м ² , M±σ	27,7±2,9	27,4±3,4	27,9±3,2
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²), n (%)	7 (20,6 %)	11 (21,6 %)	7 (22,6 %)
Стенокардія напруження в анамнезі, n (%)	21 (61,8 %)	25 (49,0 %)	16 (51,6 %)
Попередня нестабільна стенокардія, n (%)	17 (50,0 %)	28 (54,9 %)	19 (61,3 %)
ГІМ в анамнезі, n (%)	5 (14,7 %)	7 (13,7 %)	4 (12,9 %)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	29 (85,3 %)	46 (90,2 %)	25 (80,7 %)
ХСН I-IIA стадії, n (%)	18 (52,9 %)	29 (56,9 %)	16 (51,6 %)
Куріння, n (%)	17 (50,0 %)	28 (54,9 %)	14 (45,2 %)
ЦД, n (%)	3 (8,82 %)	3 (5,88 %)	4 (12,9 %)
ГІМ передньої локалізації, n (%)	16 (47,1 %)	29 (56,9 %)	18 (58,1 %)
Час від перших симптомів до моменту госпіталізації, год, M±σ	14,3±8,4	11,6±9,4	14,1±8,0
ГЛШН, n (%)	15 (44,1 %)	29 (56,9 %)	12 (38,7 %)
ФШ, n (%)	0	2 (3,92 %)	0
Σел., мм, M±σ	8,09±8,98	9,82±10,94	7,97±7,98
Нел., н, M±σ	3,76±2,54	3,96±2,37	3,67±1,83
Σел./д., мм, M±σ	12,2±10,0	15,3±12,2	10,2±8,0
Нел./д., н, M±σ	6,42±2,97	6,82±2,98	5,37±4,33
Гемоглобін, г/л, M±σ	130,4±16,1	134,4±16,8	137,7±12,4
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л, M±σ	9,38±4,18	9,72±2,23	9,72±1,99
Глюкоза, ммоль/л, M±σ	6,05±2,34	5,80±2,36	6,56±2,38
ШКФ, мл/хв, M±σ	75,7±25,9	86,1±35,1	85,2±29,8
Інгібітори АПФ, n (%)	18 (52,9 %)	27 (52,9 %)	16 (51,6 %)
Бета-адреноблокатори, n (%)	30 (88,2 %)	46 (90,2 %)	25 (80,7 %)
Нефракціонований гепарин, n (%)	24 (70,6 %)	33 (64,7 %)	21 (67,74 %)
Низькомолекулярний гепарин, n (%)	21 (61,8 %)	35 (68,6 %)	21 (67,7 %)
Тіенопіридины, n (%)	12 (35,3 %)	19 (37,3 %)	12 (38,7 %)
Ацетилсаліцилова кислота, n (%)	32 (94,1 %)	48 (94,1 %)	31 (100,0 %)
Статини, n (%)	27 (79,4 %)	47 (92,2 %)	27 (87,1 %)

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.

лою. Взаємозв'язок між розвитком позитивної відповіді на лікування та потенційними предикторами вивчали за допомогою методу бінарної логістичної регресії з розрахунком відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Для виявлення амінокислотного показника, який міг би бути незалежним предиктором розвитку позитивної відповіді на лікування, проводили покроковий логістичний регресійний аналіз багатофакторних моделей, які включали кожну амінокислоту та демографічні, анамнестичні, клініко-інструментальні та лабораторні фактори ризику. Аналіз якості кожної регресійної моделі, оцінку її чутливості та специфічності проводили шляхом Receiver Operator Characteristic (ROC) аналізу з визначенням

площі під ROC-кривою (AUC). Різницю показників вважали достовірною при P<0,05.

Результати та їх обговорення

Застосування МК (n=82) порівняно зі стандартною терапією (n=34) асоціювалося з меншою частотою стійкої/пізньої (на десятю добу госпітального періоду) СДЛШ (8 (9,76 %) проти 9 (26,5 %), P=0,024). При цьому частота СДЛШ у день госпіталізації була однаковою в обох групах (17 (20,7 %) проти 9 (26,5 %), P=0,328). Частота інших ускладнень (госпітальна летальність, стійка/пізня лівошлуночкова недостатність (ЛШН), синдром Дреслера, рання післяінфарктна стенокардія (РПС), рецидив ГІМ, аневризми ЛШ, арит-

Таблиця 2

Динаміка індексу регіональної скоротливості ЛШ на десяту добу госпітального періоду

Показник	Група порівняння (n=34)	Хворі, які отримували МК		
		I група (n=51)	II група (n=31)	Всі хворі (n=82)
ΔІРСЛШ, бали (M±σ)	0,007±0,295	0,078±0,234*	0,063±0,212*	0,072±0,225*
ΔІРСЛШ				
Позитивна динаміка (≥ 0,0625), n (%)	13 (38,2 %)	31 (60,8 %)*	22 (71,0 %)*	53 (64,6 %)*
Негативна динаміка (<0), n (%)	10 (29,4 %)	6 (11,8 %)	5 (16,1 %)	11 (13,4 %)
Без динаміки, n (%)	11 (32,4 %)	14 (27,5 %)	4 (12,9 %)	18 (22,0 %)

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими в осіб групи порівняння (P<0,05).

мії) в групі хворих, терапія яких передбачала МК, достовірно не відрізнялася від групи порівняння. Статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів, які отримували кверцетин і 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, не було.

Аналіз динаміки ІРСЛШ показав, що застосування обох МК супроводжувалося збільшенням маси життєздатного міокарда: в I та II групах достовірно частіше спостерігали позитивну динаміку ΔІРСЛШ порівняно з групою порівняння (табл. 2). При цьому не було суттєвих відмінностей щодо частоти досягнення позитивного результату при застосуванні кверцетину та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, близько третини хворих не відповіли на лікування позитивними змінами ІРСЛШ.

Аналіз демографічних та анамнестичних даних у підгрупах залежно від відповіді на лікування виявив, що у відповідачів I групи значно рідше відзначали в анамнезі ХСН порівняно з невідповідачами цієї групи (відповідно 14 (45,2 %) та 15 (75,0 %), P<0,05). Куріння в анамнезі значно частіше реєстрували серед невідповідачів II групи порівняно з відповідачами цієї групи (відповідно 7 (77,8 %) та 7 (31,8 %), P<0,05). В групі порівняння відповідачі та невідповідачі за демографічними та анамнестичними даними достовірно не відрізнялися.

Ефективність застосування МК суттєво не залежала від строків госпіталізації і, відповідно, часу ініціації цієї терапії протягом першої доби. Так, серед хворих I групи, які відповіли на лікування, було 20 (64,6 %) пацієнтів, госпіталізованих у перші 12 год від моменту виникнення перших симптомів захворювання, серед невідповідачів – 14 (70,0 %) осіб (P=0,685). У II групі таких хворих було відповідно 13 (59,1 %) і 5 (55,6 %) (P=0,826), у групі порівняння – 6 (46,2 %) і 12 (57,1 %) осіб (P=0,533). Також не виявлено статистично значущих відмінностей за кількістю осіб, госпіталізованих у ранні строки, між підгру-

пами відповідачів та невідповідачів, які отримували різне лікування.

Аналіз клінічних даних показав, що в день госпіталізації у невідповідачів I групи достовірно частіше спостерігали ознаки ГЛШН (16 (80,0 %)) порівняно з відповідачами цієї групи (12 (38,7 %), P<0,01) та з невідповідачами II групи (3 (33,3 %), P<0,05). Підгрупи відповідачів та невідповідачів в I та II групах і групі порівняння не відрізнялися за частотою передньої локалізації ГІМ, частотою призначення наркотичних засобів у день госпіталізації, часом від виникнення перших симптомів захворювання до моменту госпіталізації, величинами систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), частотою випадків синусової тахікардії.

За частотою реєстрації порушень ритму та провідності у день госпіталізації не виявлено статистично значущих відмінностей між відповідачами та невідповідачами як у межах однієї групи, так і при порівнянні підгруп хворих різних груп. За ЕКГ-показниками пошкодження міокарда в день госпіталізації підгрупи невідповідачів і відповідачів в групах з однаковим лікуванням також не відрізнялися. Проте у невідповідачів I групи показник Σел./д. на момент госпіталізації був достовірно більшим порівняно з невідповідачами II групи ((15,1±10,2) проти (8,88±9,39) мм, P<0,05). Враховуючи порівняно більше пошкодження міокарда ЛШ, про яке свідчить величина зазначеного вище показника ЕКГ, очікувано є виявлена відмінність щодо частоти ГЛШН у день госпіталізації між невідповідачами I і II груп, як зазначено вище.

Аналіз перебігу госпітального періоду ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST показав, що в підгрупі відповідачів I групи рідше діагностували стійку/пізню ЛШН (4 (12,9 %)), а також рідше призначали наркотичні препарати після дня госпіталізації та рідше формувалася аневризма ЛШ (жодного хворого) порівняно з невідповідачами

Таблиця 3

Вихідні рівні амінокислот у плазмі крові хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST залежно від відповіді на лікування

Амінокислоти, мг/дл	Здорові особи	Група порівняння		I група		II група	
		Відповідачі (n=13)	Невідповідачі (n=21)	Відповідачі (n=31)	Невідповідачі (n=20)	Відповідачі (n=22)	Невідповідачі (n=9)
Гомоцистеїн	0,061±0,059	0,075±0,051	0,079±0,061	0,085±0,095	0,052±0,021	0,085±0,070	0,212±0,188 ^{oo&}
Лізин	2,113±0,633	3,787±0,941 ^{ooo}	2,411±1,566	2,474±1,516 ^{##}	2,496±0,750	2,432±1,199 ^{##}	2,183±0,623
Гістидин	1,188±0,330	1,949±0,600 ^{ooo}	1,080±0,669	1,182±0,593 ^{##}	1,187±0,195	1,217±0,665 ^{##}	1,262±0,436
Аргінін	1,663±0,399	2,072±0,868 ^{**}	0,899±0,572 ^{ooo}	1,195±0,879 ^{##ooo}	1,474±0,751 [#]	1,287±0,900 [*]	0,533±0,304 ^{ooo&&&##}
Орнітин	0,969±0,508	2,467±0,737 ^{ooo}	1,747±1,234	1,667±0,989 [°]	1,413±0,399 [°]	1,588±0,904 [°]	1,326±0,743
Аспарагінова кислота	0,686±0,353	1,118±0,291 [°]	0,722±0,599	0,718±0,500 [#]	0,857±0,402	0,647±0,344 ^{##}	0,469±0,244 ^{&#}
Треонін	1,287±0,385	1,858±0,367 ^{oo}	1,209±0,839	1,223±0,647 [#]	1,127±0,405	1,183±0,574 [#]	1,074±0,293
Серин	1,342±0,423	2,664±0,545 ^{oooo}	1,642±1,082	1,563±0,884 ^{##}	1,629±0,407	1,696±0,745 [#]	1,406±0,409 [°]
Глутамінова кислота	2,767±2,556	5,452±2,585 [°]	3,304±1,812	4,626±3,244 [°]	4,048±1,720	3,750±2,373 ^{o#}	2,395±1,354 ^{&##}
Пролін	0,937±0,374	1,920±0,749 ^{ooo}	1,451±1,845	1,239±1,021 [#]	1,385±0,878	1,073±0,862 ^{##}	0,645±0,122 ^{oo&&}
Гліцин	2,345±1,596	3,384±1,094 ^{*o}	2,134±1,248	2,259±1,299 [#]	2,136 ± 0,629	2,304±1,264 [#]	1,948±0,786
Аланін	2,841±1,138	6,029±2,051 ^{ooo}	3,550±2,367	4,071±2,602 [#]	4,110±0,712 [°]	4,209±2,332 ^{o##}	3,236±1,363 ^{&#}
Цистеїн	0,364±0,202	0,239±0,153	0,525±0,470	0,616±0,354 ^{##ooo}	0,534±0,264	0,482±0,292	0,513±0,382
Валін	2,155±0,605	3,948±0,816 ^{oooo}	2,263±1,571	2,716±1,848 [#]	2,467±0,830	2,332±1,321 ^{##}	1,876±0,415 [°]
Метіонін	0,274±0,086	0,483±0,087 ^{oooo}	0,294±0,194	0,321±0,200 [#]	0,295±0,106	0,328±0,171 ^{##}	0,233±0,108 [°]
Ізолейцин	0,682±0,254	1,164±0,336 [°]	0,752±0,601	0,823±0,645	0,772±0,281	0,773±0,433 [#]	0,631±0,142 [°]
Лейцин	1,497±0,574	3,334±0,723 ^{oooo}	1,850±1,320	2,103±1,444 [#]	1,911±0,584	1,839±1,058 ^{###}	1,468±0,315 ^{°&#}
Тирозин	0,845±0,134	1,640±0,452 ^{oooo}	0,955±0,540	0,956±0,576 ^{##}	0,750±0,494 [°]	0,915±0,529 ^{##}	0,862±0,223
Фенілаланін	1,180±0,416	2,955±1,167 ^{oooo}	1,435±1,084	1,600±1,233 [#]	1,560±0,536 [°]	1,568±1,278 ^{##}	0,938±0,674 ^{o&&#}
Глутамін	3,203±1,756	6,198±2,129 ^{oo}	5,107±4,005	5,116±3,234	5,844±3,242 [°]	3,819±1,996 ^{###}	3,657±1,315 [°]
Разом	28,339±8,307	52,662±13,531 ^{oooo}	33,329±21,511	36,469±19,502 [#]	35,996±9,845	33,444±16,877 ^{##}	26,656±7,499 ^{&#}

Примітка. Різниця показників достовірна: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ порівняно з невідповідачами цієї ж групи; # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$ порівняно з хворими з такою ж відповіддю на лікування в групі порівняння; & $P < 0,05$, && $P < 0,01$ порівняно з хворими з такою ж відповіддю на лікування в I групі; ° $P < 0,05$, oo $P < 0,01$, ooo $P < 0,001$, oooo $P < 0,0001$ порівняно зі здоровими особами.

цієї групи (відповідно 13 (65,0 %), $P < 0,001$; 7 (35,0 %), $P < 0,01$; та 4 (20,0 %), $P < 0,05$). Підгрупи невідповідачів та відповідачів у II групі та групі порівняння достовірно не відрізнялися між собою.

Міжгруповий аналіз виявив, що за частотою стійкої/пізньої ЛШН відповідачі I групи достовірно відрізнялися від відповідачів групи порівняння (відповідно 4 (12,9 %) проти 7 (53,9 %), $P < 0,05$). У підгрупі невідповідачів II групи достовірно частіше спостерігали неускладнений перебіг госпітального періоду (5 (55,6 %) хворих) та рідше виявляли стійку/пізню ЛШН (відповідно 1 (11,1 %) порівняно з невідповідачами I групи (2 (10,0 %), $P < 0,05$ та 13 (65,0 %), $P < 0,05$). У відповідачів групи порівняння частіше розвивалися життєво небезпечні аритмічні ускладнення в госпітальний період (4 (30,8 %), у відповідачів II групи – жодного випадку, $P < 0,05$). Наведені дані про гірший клінічний перебіг ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST у невідповідачів у групі, в якій призначали кверцетин, можуть свідчити про

недоцільність призначення цього препарату певній категорії хворих і, відповідно, про необхідність розробки методів передбачення результатів такої фармакотерапії.

За даними порівняльного аналізу АСП у день госпіталізації (табл. 3) у невідповідачів II групи та групи порівняння реєстрували достовірно нижчі вихідні рівні аргініну порівняно зі здоровими особами (відповідно на 67,9 та 45,9 %). При цьому в невідповідачів II групи гіпоаргінінемія була найвираженішою (на 41,4 % порівняно з відповідачами своєї групи, а також на 63,8 і 40,5 % відповідно порівняно з невідповідачами I групи та групи порівняння). Крім того, у невідповідачів II групи виявлено найвищий вихідний рівень гомоцистеїну (в 3,5 разу порівняно зі здоровими особами та в 4,1 разу порівняно з невідповідачами I групи). Невідповідачі та відповідачі I групи достовірно не відрізнялися між собою за вихідними рівнями окремих амінокислот. Невідповідачі II групи відрізнялися від невідповідачів I групи нижчим сумарним вмістом амінокислот у

плазмі крові (на 26,9 %) за рахунок менших рівнів аспарагінової кислоти (на 45,3 %), серину (на 13,7 %), глутамінової кислоти (на 48,2 %), проліну (на 53,4 %), аланіну (на 21,3 %), валіну (на 23,9 %), метіоніну (на 21,0 %), ізолейцину (на 81,7 %), лейцину (на 23,2 %), фенілаланіну (на 39,8 %) і глутаміну (на 28,5 %). Відповідачі групи порівняння відрізнялися найбільш вираженою сумарною гіпераміноацидемією за рахунок достовірно вищих рівнів більшості амінокислот плазми крові порівняно зі здоровими особами, а також порівняно з відповідачами I і II груп.

Аналіз амінокислотних співвідношень (в яких числівник і знаменник були представлені вихідним субстратом та кінцевим продуктом однієї хімічної реакції або в яких амінокислоти були пов'язані конкурентними взаємовідносинами за систему транспорту в клітину) виявив, що у відповідачів I групи порівняно зі здоровими особами були значно вищими вихідні відношення глутамін/аргінін (відповідно $5,52 \pm 4,34$ і $2,19 \pm 1,45$, $P < 0,001$) і глутамінова кислота/аспарагінова кислота ($7,78 \pm 4,13$ і $3,62 \pm 1,57$, $P < 0,001$), тоді як у невідповідачів цієї групи різниці зі здоровими особами не було. У невідповідачів II групи були достовірно вищими вихідні значення відношень гомоцистеїн/метіонін та лейцин/фенілаланін порівняно зі здоровими особами (відповідно $1,01 \pm 0,88$ проти $0,24 \pm 0,17$, $P < 0,01$ і $1,85 \pm 0,53$ проти $1,28 \pm 0,33$, $P < 0,05$) та відповідачами II групи (відповідно $0,35 \pm 0,45$, $P < 0,01$, і $1,34 \pm 0,53$, $P < 0,05$).

При проведенні субаналізу АСП залежно від часу госпіталізації встановлено, що в I, II групах та групі порівняння рання госпіталізація (≤ 12 год) асоціювалася з тенденцією до меншої сумарної аміноацидемії за рахунок менших абсолютних концентрацій майже всіх амінокислот порівняно з пізньою госпіталізацією (> 12 год). При цьому статистично значущими були такі відмінності: в I групі – рівнів аргініну ($(1,236 \pm 0,768)$ мг/дл у хворих з ранньою госпіталізацією проти $(2,058 \pm 0,951)$ мг/дл у пацієнтів з пізньою госпіталізацією, $P = 0,015$), орнітину (відповідно $(1,574 \pm 0,930)$ проти $(2,182 \pm 0,748)$ мг/дл, $P = 0,041$) та аланіну ($(4,149 \pm 2,270)$ проти $(5,897 \pm 2,492)$ мг/дл, $P = 0,028$), в II групі – рівнів лізину ($(2,056 \pm 1,026)$ проти $(2,780 \pm 0,993)$ мг/дл, $P = 0,016$) та орнітину ($(1,280 \pm 0,806)$ проти $(1,833 \pm 0,850)$ мг/дл, $P = 0,038$). У групі порівняння всі відмінності рівнів амінокислот були статистично незначущими. В I групі відповідачі, госпі-

талізовані в ранні строки, відрізнялися меншими рівнями аргініну ($(1,003 \pm 0,680)$ мг/дл), серину ($(1,370 \pm 0,711)$ мг/дл) і проліну ($(0,910 \pm 0,717)$ мг/дл), а також меншою величиною відношення фенілаланін/тирозин ($1,48 \pm 0,63$) порівняно з невідповідачами, госпіталізованими в такий самий часовий період (відповідно $(1,555 \pm 0,796)$ мг/дл, $P = 0,027$; $(2,000 \pm 0,722)$ мг/дл, $P = 0,041$; $(2,152 \pm 1,805)$ мг/дл, $P = 0,009$; та $(2,23 \pm 0,55)$ мг/дл, $P = 0,009$). В II групі та групі порівняння відповідачі та невідповідачі, госпіталізовані в ранні строки, не мали достовірних відмінностей за вихідними значеннями показників АСП, так само як і відповідачі та невідповідачі різних груп, госпіталізовані пізніше ніж через 12 год.

За даними логістичного регресійного аналізу позитивну відповідь на лікування в I групі з більшою ймовірністю спостерігали у хворих без ХСН в анамнезі (ВШ=3,64 (95 % ДІ 1,03–12,92), $P = 0,03$), без ознак ГЛШН у день госпіталізації (ВШ=6,33 (95 % ДІ 1,64–24,33), $P = 0,003$), з меншими вихідними значеннями КДІ (ВШ=1,06 (95 % ДІ 1,01–1,11), $P = 0,001$), КСІ (ВШ=1,07 (95 % ДІ 1,01–1,12), $P = 0,003$), ІРСЛШ (ВШ=5,88 (95 % ДІ 1,29–26,74), $P = 0,011$) та DecRateE (ВШ=1,81 (95 % ДІ 1,11–2,96), $P = 0,007$).

За результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу з покроковим виведенням показників та ROC-аналізу вихідне відношення фенілаланін/тирозин виявилось єдиним амінокислотним маркером, який корелював з результатом лікування хворих I групи незалежно від наявності інших чинників, за якими достовірно відрізнялися підгрупи відповідачів і невідповідачів цієї групи (табл. 4).

ROC-аналіз виявив добру якість логістичної регресійної моделі з уведенням відношення фенілаланін/тирозин для прогнозування позитивної відповіді на лікування в I групі (див. табл. 4). Значення відношення фенілаланін/тирозин $\leq 2,06$ (95 % ДІ 1,29–2,06) у плазмі крові в день госпіталізації характеризувалося чутливістю 81,8 % і специфічністю 71,4 % у прогнозуванні позитивної відповіді у хворих, які отримують кверцетин (рис. 1).

С. Мурт та співавтори виявили достовірно більші величини відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові хворих з великовогнищевим ГІМ порівняно з пацієнтами з дрібновогнищевим ГІМ і кореляцію величини співвідношення з ІМТ, систолічним та діастолічним АТ і ШКФ [29]. У клінічних дослідженнях останніх років зростання

Таблиця 4

Результати багатофакторного логістичного регресійного і ROC-аналізу розвитку позитивної відповіді на лікування у хворих I групи залежно від вихідного відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові

Показник	ВШ (95 % ДІ)	AUC±SE (95 % ДІ)	P ¹	P ²	P ³
Фенілаланін/тирозин (модель 1)	0,303 (0,104–0,883)	0,745±0,089 (0,573–0,875)	0,006	0,014	0,028
Фенілаланін/тирозин (модель 2)	0,301 (0,099–0,913)	0,797±0,074 (0,630–0,912)	–	0,003	0,034
Фенілаланін/тирозин (модель 3)	0,211 (0,064–0,691)	0,885±0,055 (0,734–0,967)	–	0,0002	0,010
Фенілаланін/тирозин (модель 4)	0,317 (0,109–0,920)	0,740±0,084 (0,564–0,873)	–	0,019	0,035
Фенілаланін/тирозин (модель 5)	0,275 (0,084–0,897)	0,849±0,070 (0,672–0,953)	–	0,003	0,032

Примітка. SE – стандартна похибка показника AUC; P¹ – достовірність відмінності AUC від 0,5; P² – достовірність для коефіцієнта χ^2 відповідної моделі логістичної регресії; P³ – достовірність для коефіцієнта відношення фенілаланін/тирозин у логістичній регресійній моделі; модель 1 – однофакторна логістична регресійна модель з уведенням лише амінокислотного показника; модель 2 – багатофакторна логістична регресійна модель з уведенням відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові в день госпіталізації, стенокардії напруження, ХСН, перенесеного ГІМ, ЦД в анамнезі, куріння; модель 3 – багатофакторна логістична регресійна модель з уведенням відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові в день госпіталізації, віку, статі, локалізації ГІМ, часу від початку симптомів до моменту госпіталізації, ознак ГЛШН II–III класу в день госпіталізації; модель 4 – багатофакторна логістична регресійна модель з уведенням відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові, рівня лейкоцитів і ШОЕ в крові, рівня загального білка в плазмі крові в день госпіталізації; модель 5 – багатофакторна логістична регресійна модель з уведенням відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові в день госпіталізації, ХСН в анамнезі, ознак ГЛШН II–III класу та СДЛШ у день госпіталізації, вихідних ШКФ та рівня сечовини в плазмі крові.

відношення фенілаланін/тирозин розглядали як маркер зниження активності фенілаланінгідроксилази та дефіциту її кофактора – тетрагідробіоптерину (BH4) [27, 29]. Проте BH4 також є кофактором NO-синтази (NOS), активність якої залежить від його біодоступності [16, 27]. Дефіцит BH4 та інактивація NOS асоціюються з продукцією супероксиданіону і обумовленою останнім вазоконстрикторною дією в умовах

нестачі NO, що посилює ішемічно-реперфузійне пошкодження [19, 33].

Як відомо, кверцетин реалізує один з найважливіших своїх кардіопротекторних ефектів через запобігання зниженню активності ендотеліальної та нейрональної NOS, що супроводжується зменшенням ендотеліальної та міокардіальної дисфункції в умовах оксидантного стресу [18]. Виходячи з наведеного вище, пацієнти з вищим вихідним відношенням фенілаланін/тирозин у плазмі ймовірно мають дефіцит BH4, в умовах якого кверцетин не може реалізувати свій вплив на активність NOS повною мірою. В такій ситуації аргінін метаболізується переважно через посередництво аргінази з продукцією сечовини та через посередництво протеїн-аргінін-метилтрансферази з продукцією метильованих дериватів, зокрема, асиметричного диметиларгініну (АДМА), який посилює оксидантний стрес [16, 34]. У клінічних дослідженнях виявлено зв'язок між рівнем АДМА в плазмі крові та розвитком ускладнень і смертністю у хворих з ГІМ [30, 37]. Відомо, що кверцетин здатен пригнічувати активність аргінази в умовах ГІМ [6, 28]. Отже, можна припустити, що призначення кверцетину в ситуації дефіциту BH4 може погіршувати оксидантний стрес через різке підвищення концентрації АДМА, оскільки за умов зниження активності обох ферментів – NOS і аргінази – метаболізм аргініну відбувається переважно шляхом утворення метильованих дериватів. Підтверджен-

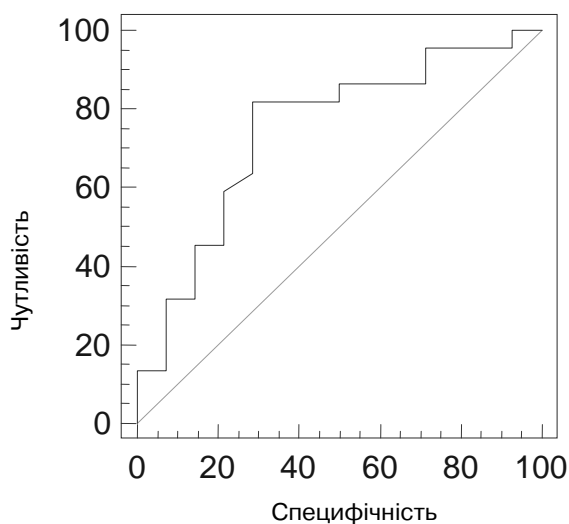


Рис. 1. ROC-крива залежності позитивної відповіді на лікування кверцетином від вихідного відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST.

Таблиця 5

Результати багатофакторного логістичного регресійного і ROC-аналізу розвитку позитивної відповіді на лікування у хворих II групи залежно від вихідного АСП

Показник	ВШ (95 % ДІ)	AUC±SE (95 % ДІ)	P ¹	P ²	P ³
Гомоцистеїн (модель 1)	0,0002 (0,000–0,715)	0,725±0,110 (0,536–0,869)	0,042	<0,05	<0,05
Гомоцистеїн/метіонін (модель 1)	0,223 (0,057–0,873)	0,790±0,092 (0,607–0,915)	0,002	<0,05	<0,05
Гомоцистеїн/метіонін (модель 2)	0,223 (0,057–0,873)	0,790±0,092 (0,607–0,915)	0,002	0,01	0,03
Лейцин/фенілаланін (модель 1)	0,164 (0,031–0,865)	0,765±0,101 (0,579–0,898)	0,008	0,02	0,03
Лейцин/фенілаланін (модель 2)	0,164 (0,031–0,865)	0,765±0,101 (0,579м0,898)	0,008	0,02	0,03

Примітка. SE – стандартна похибка показника AUC; P¹ – достовірність відмінності AUC від 0,5; P² – достовірність для коефіцієнта χ^2 відповідної моделі логістичної регресії; P³ – достовірність для коефіцієнта амінокислотного показника в багатофакторній моделі логістичної регресії; модель 1 – однофакторна логістична регресійна модель з уведенням лише амінокислотного показника; модель 2 – багатофакторна логістична регресійна модель з уведенням відношення гомоцистеїн/метіонін у плазмі крові, ХСН в анамнезі, куріння.

ням цього припущення можна вважати наші дані про гірший клінічний перебіг захворювання в осіб, яких вважали невідповідачами на лікування кверцетином.

За даними логістичного регресійного аналізу, розвиток позитивного ефекту у відповідь на лікування із додаванням 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату був достовірно асоційованим з відсутністю куріння в анамнезі (ВШ=7,5 (95 % ДІ 1,13–49,56), P=0,017) і меншим вихідним КДО ЛШ (ВШ=1,06 (95 % ДІ 1,01–1,11), P=0,005).

У групі II позитивна відповідь на лікування достовірно корелювала з нижчим рівнем гомоцистеїну в плазмі крові (табл. 5). Рівень гомоцистеїну $\leq 0,10$ мг/дл (95 % ДІ 0,06–0,31) характеризувався високою чутливістю – 86,4 %, проте був недостатньо специфічним (55,6 %) для прогнозування розвитку позитивної відповіді на лікування. Відношення гомоцистеїн/метіонін $\leq 0,33$ (95 % ДІ 0,12–0,33) (рис. 2) і відношення лейцин/фенілаланін $\leq 1,40$ (95 % ДІ 0,82–1,73) характеризувалися приблизно однаковими показниками чутливості (відповідно 77,3 та 72,7 %) і значно вищими, порівняно з рівнем гомоцистеїну, показниками специфічності (77,8 % для обох відношень).

AUC була більшою в логістичній регресійній моделі (як однофакторній, так і багатофакторній) з уведенням відношення гомоцистеїн/метіонін, що свідчить про її кращу якість порівняно з логістичною регресійною моделлю із відношенням лейцин/фенілаланін (див. табл. 5).

Отже, наші результати демонструють, що вихідний стан метаболізму сірковмісних амінокислот – гомоцистеїну та метіоніну – є визначальним для прогнозування позитивної відповіді на лікування у хворих II групи.

Відомо, що 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат належить до групи похідних 3-гідроксипіридину, які є структурними аналогами сполук групи вітаміну В6 (піридоксол, піридоксаль, піридоксамін) [2], дефіцит якого асоціюється з гіпергомоцистеїнемією. Своєю чергою активна форма вітаміну В6 (піридоксаль-5-фосфат) є складовою частиною понад 60 ензимів, які залучені в метаболізм амінокислот (зокрема, аланін- і аспартатамінотрансферази, цистеїнсинтетази, цистатіонін- β -синтази, цистатіонінази), ліпідів та імунну відповідь [31]. Дефіцит вітаміну В6 є незалежним фактором ризику розвитку судинних захворювань [31]. Нижча вихідна концентрація гомоцистеїну і відношення гомоцистеїн/метіонін, ймовірно, свід-

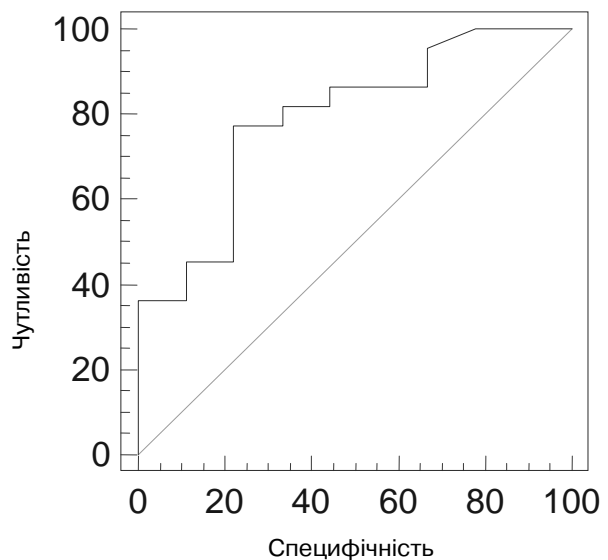


Рис. 2. ROC-крива залежності позитивної відповіді на лікування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом від вихідного відношення гомоцистеїн/метіонін у плазмі крові хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST.

чать про активність ферментативної системи, відповідальної за метаболізм сірковмісних амінокислот, за якої зберігається можливість реалізації позитивного впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату як попередника піридоксальфосфату.

Висновки

1. Додавання метаболічних кардіопротекторів (кверцетин, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат) до стандартної фармакотерапії у хворих з гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST супроводжується збільшенням маси життєздатного міокарда – зменшенням індексу регіональної скоротливості лівого шлуночка впродовж десятиденного періоду в 61–71 % пацієнтів, що в 1,7 разу частіше порівняно з лікуванням без метаболічних кардіопротекторів.

2. Ефективність кардіопротекторної терапії значною мірою залежить від амінокислотного спектра плазми крові, насамперед вмісту та співвідношення амінокислот, залучених у процеси реалізації метаболічної дії препаратів. Позитивний ефект від призначення кверцетину асоціюється з меншим вихідним відношенням фенілаланін/тирозин у плазмі крові ($\leq 2,1$). У хворих, які не відповідають зазначеному критерію, від призначення кверцетину слід утримуватися з метою уникнення можливого погіршення клінічного перебігу гострого інфаркту міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST.

3. Призначення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату доцільне у пацієнтів з меншим вихідним відношенням гомоцистеїн/метіонін у плазмі крові ($\leq 0,33$).

Література

- Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У. и др. Аминокислоты в медицине.– К.: Здоров'я, 1982.– 200 с.
- Клебанова Е.М., Балаболкин М.И., Креминская В.М. и др. Липидснижающее и антиоксидантное действие мексикора у больных сахарным диабетом // *Терапевт. архив.*– 2006.– № 8.– С. 26–29.
- Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу: динаміка та аналіз (Аналітико-статистичний посібник).– К., 2013.– 240 с.
- Козаренко Т.Д. Ионообменная хроматография аминокислот.– Новосибирск: Наука, 1975.– 134 с.
- Максютина Н.П., Мойбенко А.А., Мохорт Н.А. и др. Биофлавоноиды как органопротекторы: кверцетин, корвитин, квартин / Под ред. А.А. Мойбенко.– К.: Наукова думка, 2012.– 274 с.
- Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца.– К.: Наукова думка, 2008.– 520 с.
- Мурашко Н.К., Галуша А.И., Попов О.В. Нові можливості та перспективи метаболічного кардіоцитопротектора в лікуванні різних форм порушень мозкового кровообігу // *Ліки України.*– 2011.– № 4 (150).– С. 96–100.
- Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. Кардиозащитное действие блокатора липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции желудочков сердца // *Укр. терапевт. журн.*– 2004.– № 2.– С. 48–55.
- Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Іркін О.І. та ін. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та гострою серцевою недостатністю // *Укр. мед. часопис.*– 2010.– № 4 (78).– С. 34–37.
- Пашкевич И.В., Букаева Е.О., Плотникова Н.А. Динамика показателей перекисного окисления липидов в сыворотке крови под влиянием производных 3-оксипиридина при индуцированных и перевиваемых неоплазиях // *СТМ.*– 2011.– № 3.– С. 110–112.
- Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q) / Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» [Електронний ресурс].– Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6057>
- Фейгенбаум Х. Эхокардиография.– 5-е изд. / Под ред. В.В. Митькова.– М.: Видар.– 1999.– 512 с.
- Шлякто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. и др. Возможности метаболической терапии больных с ишемическими желудочковыми аритмиями // *Вестник аритмологии.*– 2006.– № 44.– С. 5–11.
- Akhlaghi M., Bandy B. Preconditioning and acute effects of flavonoids in protecting cardiomyocytes from oxidative cell death // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*– 2012.– Vol. 2012, Article ID 782321, 9 pages – doi:10.1155/2012/782321
- Bachmann C. Interpretation of plasma amino acids in the follow-up of patients: the impact of compartmentation // *J. Inher. Metab. Dis.*– 2008.– Vol. 31 (1).– P. 7–20.
- Bendall J.K., Douglas G., McNeill E. et al. Tetrahydrobiopterin in Cardiovascular Health and Disease (review) // *Antioxid. Redox Signal.*– 2014.– Vol. 20, N 18.– P. 3040–3077.
- Bernini R., Crisante F., Ginnasi M.C. A Convenient and safe O-methylation of flavonoids with dimethyl carbonate (DMC) // *Molecules.*– 2011.– Vol. 16.– P. 1418–1425.
- Challa S.R., Akula A., Metla S. et al. Partial role of nitric oxide in infarct size limiting effect of quercetin and rutin against ischemia-reperfusion injury in normal and diabetic rats // *Indian J. Exp. Biol.*– 2011.– Vol. 49, N 3.– P. 207–210.
- Cunnington C., Channon K.M. Tetrahydrobiopterin: pleiotropic roles in cardiovascular pathophysiology // *Heart.*– 2010.– Vol. 96.– P. 1872–1877.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.*– 2014.– Vol. 129.– P. e28–e292.
- Go Y.-M., Jones D.P. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease // *Free Radic. Biol. Med.*– 2011.– February 15.– Vol. 50 (4).– P. 495–509.
- Hausenloy D.J., Bøtker H.E., Condorelli G. et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology // *Cardiovasc. Research.*– 2013.– Vol. 98.– P. 7–27.
- Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic // *Lancet.*– 2013.– Vol. 281 (Issue 9861).– P. 166–175.
- Kutanovas S., Rutkienė R., Urbelis G. et al. Bioconversion of methylpyrazines and pyridines using novel pyrazines-degrading

- microorganisms // *Chemija*.– 2013.– Vol. 24.– № 1.– P. 67–73.
25. Malishevskaja I.V., Ilashchuk T.A., Okipniak I.V. Therapeutic efficacy of quercetin in patients with ischemic heart disease with underlying metabolic syndrome // *Georgian Med. News*.– 2013.– Vol. 225.– P. 67–71.
26. Mangoni A.A., Zinellu A., Carru C. et al. Serum thiols and cardiovascular risk scores: a combined assessment of transsulfuration pathway components and substrate/product ratios // *J. Translational Medicine*.– 2013.– Vol. 11.– P. 99.
27. Mangge H., Schnedl W.J., Schrecksadel S. et al. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with elevated phenylalanine to tyrosine ratios // *Pteridines*.– 2013.– Vol. 24.– P. 51–55.
28. Manjolin L.C., Goncalves dos Reis M.B., do Carmo Maquiaveli C. et al. Dietary flavonoids fisetin, luteolin and their derived compounds inhibit arginase, a central enzyme in *Leishmania (Leishmania) amazonensis* infection // *Food Chemistry*.– 2013.– Vol. 141.– P. 2253–2262.
29. Murr C., Grammer T.B., Meinitzer A. et al. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with higher phenylalanine to tyrosine ratios: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study // *J. Amino Acids*.– 2014.– Vol. 2014, Article ID 783730, 6 pages.– Режим доступу до журн.: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/783730>
30. Nicholls S.J., Wang Z., Koeth R. et al. Metabolic profiling of arginine and nitric oxide pathways predicts hemodynamic abnormalities and mortality in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction // *Circulation*.– 2007.– Vol. 116.– P. 2315–2324.
31. Obeid O.A. Plasma amino acid concentrations in patients with coronary heart disease: a comparison between UK Indian Asian and Caucasian men // *Int. J. Vitam. Nutr. Res*.– 2005.– Vol. 75 (4).– P. 267–273.
32. Perez-Vizcaino F. Duarte J., Jimenez R. et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin (review) // *Pharmacological Reports*.– 2009.– Vol. 61.– P. 67–75.
33. Rochette L., Lorin J., Zeller M. et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? // *Pharmacol. Ther.* – 2013.– Vol. 140, N 3.– P. 239–257.
34. Vanhoutte P.M. Arginine and arginase: endothelial NO synthase double crossed? // *Circulation Research*.– 2008.– Vol. 102.– P. 866–868.
35. Van Oijen M.G., Claessen B.E., Clappers N. et al. Prognostic value of free plasma homocysteine levels in patients hospitalized with acute coronary syndrome // *Am. J. Cardiol.* – 2008.– Vol. 102, N 2.– P. 135–139.
36. Van de Werf F., Bax C.J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 2909–2945.
37. Visser M., Paulus W. J., Vermeulen M.A.R. et al. The Role of asymmetric dimethylarginine and arginine in the failing heart and its vasculature // *Eur. J. Heart Fail.*– 2010.– Vol. 12, N 12.– P. 1274–1281.
38. Wang X., Cui L., Josepha J. et al. Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidant stress // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 2012.– Vol. 52, N 3.– P. 753–760.

Надійшла 16.10.2015 р.

Возможности дифференцированного подхода к назначению кардиопротекторов у больных с острым инфарктом миокарда со стойкой элевацией сегмента ST с учетом аминокислотного спектра плазмы крови

О.Б. Яременко¹, Н.Х. Иорданова¹, П.Ф. Дудка¹, Т.М. Кучмеровская²

¹ *Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев*

² *Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, Киев*

Цель работы – сравнить эффективность кверцетина и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината, оценить зависимость развития положительного ответа на лечение от исходного состояния аминокислотного состава плазмы крови (АСП) у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) со стойкой элевацией сегмента ST.

Материал и методы. Обследовано 116 больных, рандомизированных в три группы: в I и II группах дополнительно назначали один из метаболических кардиопротекторов (МК) – кверцетин или 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, в группе сравнения – только базисную терапию согласно утвержденным стандартам. Обследование включало регистрацию ЭКГ, эхокардиографию, определение лабораторных показателей и АСП. Главным критерием ответа на лечение считали динамику индекса региональной сократимости ЛЖ (ДИРСЛЖ) с первого по десятый день госпитального периода. Уменьшение ДИРСЛЖ на величину $\geq 0,0625$ было маркером положительного ответа на лечение.

Результаты. Добавление МК к стандартной фармакотерапии ОИМ со стойкой элевацией сегмента ST сопровождалось увеличением массы жизнеспособного миокарда – уменьшением ИРСЛЖ у 61–71 % больных, что в 1,7 раза чаще по сравнению с лечением без МК. Не отвечавшие на терапию в I группе имели достоверно большую частоту возникновения осложнений, в частности устойчивой/поздней левожелудочковой недостаточности, в госпитальный период заболевания по сравнению с отвечавшими на лечение I группы и не отвечавшими II группы. По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа и ROC-анализа исходное отношение фенилаланин/тирозин в плазме крови коррелировало с результатом лечения больных I группы независимо от наличия других факторов (отношение шансов 0,30; $P=0,014$). Отношение фенилаланин/тирозин $\leq 2,06$ было высокочувствительным (81,8 %) и специфичным (71,4 %) показателем прогнозирования положительного ответа на лечение кверцетином. Во II группе с развитием положительного ответа коррелировало исходное отношение гомоцистеин/метионин независимо от других факторов (отношение шансов 0,22;

$P=0,002$). Значение этого отношения $\leq 0,33$ в день госпитализации было высокочувствительным (77,3 %) и высокоспецифичным (77,8 %) для прогнозирования положительного ответа на лечение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинатом.

Выводы. Эффективность МК в значительной степени зависит от АСП, прежде всего – содержания и соотношения аминокислот, задействованных в процессы реализации метаболического действия препаратов. Положительный эффект от назначения кверцетина ассоциируется с меньшим исходным отношением фенилаланин/тирозин в плазме крови ($\leq 2,1$). Назначение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината целесообразно у больных с меньшим исходным отношением гомоцистеин/метионин ($\leq 0,33$).

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, кардиопротекция, аминокислотный состав плазмы крови, кверцетин, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.

Possibility of differentiated approach to the usage of cardio protectors in patients with acute ST-elevation myocardial infarction taking into account the plasma amino acid spectrum

O.B. Iaremenko¹, N.Kh. Iordanova¹, P.F. Dudka¹, T.M. Kuchmerovska²

¹ O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to compare the effectiveness of a water soluble form of quercetin (corviten) and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (mexicor), to estimate the dependence of a positive outcome effect of treatment on the baseline amino acid content of plasma (AACP) in pts with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. 116 pts with STEMI were prospectively examined and randomized into three groups: the group I and group II included the treatment by one of the metabolic cardio protectors (MC) (corviten or mexicor) in addition to the basic therapy, the control group – only the basic therapy according to the clinical guidelines. The examination of pts included ECG, laboratory tests, echocardiography and AACP analysis on the first and tenth day of hospital period. The outcome treatment effect was measured as a minimal change of wall motion score index (Δ WMSI) by 0.0625. The decrease Δ WMSI by value ≥ 0.0625 was a criterion of positive outcome treatment effect.

Results. The usage of MC for pts with STEMI resulted in increase in viable mass of myocardium and decrease in WMSI in 61–71 % of pts (versus 38 % in pts without MC prescription). Non-responders in group I were characterized by significantly higher rate of complicated STEMI, such as persistent/late (on the third day and later) heart failure during the hospital period, compared with responders of group I and non-responders of group II. The results of multivariate logistic regression analysis and ROC-analysis demonstrated that baseline plasma phenylalanine/tyrosine ratio was an independent predictor of positive outcome effect of quercetin treatment (OR=0.30; $P=0.014$). The sensitivity and specificity of baseline value of phenylalanine/tyrosine ratio ≤ 2.06 were 81.8 % and 71.4 % respectively. The baseline plasma homocysteine/methionine ratio was an independent predictor of positive outcome effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate treatment (OR=0.22; $P=0.002$). The sensitivity and specificity of baseline value of homocysteine /methionine ratio ≤ 0.33 were 77.3 % and 77.8 % respectively.

Conclusions. The efficacy of MC largely depends on baseline AACP parameters involved in metabolic action of drugs. The positive effect of quercetin treatment is associated with the lower baseline plasma phenylalanine/tyrosine ratio ($\leq 2,1$), as well as for 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate effect the most important is lower ratio homocysteine /methionine (≤ 0.33).

Key words: acute myocardial infarction with ST-elevation, cardio protection, amino acid content of plasma, quercetin, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.