

# Ефективність сучасної імунomodуючої і кардіометаболічної терапії у корекції ризику розвитку госпітальних ускладнень у хворих на гострий інфаркт міокарда із реваскуляризацією міокарда: результати багатфакторного аналізу

О.В. Шумаков, О.В. Довгань, О.М. Пархоменко, Т.В. Талаєва, І.В. Третяк, С.П. Кушнір

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна

**Анотація.** *Мета:* вивчити сукупність факторів, які визначають тяжкість госпітального перебігу гострого інфаркту міокарда (ГІМ), та оцінити можливості корекції ризику розвитку ускладнень шляхом призначення терапії, яка має імунomodуючі/протизапальні та кардіометаболічні властивості. *Об'єкт і методи дослідження.* У дослідження включено 98 хворих із ГІМ з елевацією сегмента ST на електрокардіограмі. Основна група хворих розділена на дві подібні за клініко-анамнестичними характеристиками підгрупи (73 та 25 осіб відповідно) залежно від того, чи отримували вони додатково до базисної терапії комплексне кардіометаболічне лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально). *Результати.* Однофакторний аналіз виявив протекторний вплив ( $p < 0,05$ ) досліджуваного лікування на ризик виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень, у той час як найвагомим фактором ризику ускладненого перебігу був вік пацієнта ( $p = 0,02$ ). При проведенні багатфакторного аналізу встановлено зв'язок ризику розвитку численних госпітальних ускладнень з віком пацієнта, тютюнопалінням та значенням лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу (ЛТІ, розроблений нами в попередніх роботах)  $\geq 150$  у.о. на 1-шу добу захворювання (відношення шансів (ВШ) = 3,28; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,21–8,89;  $p = 0,02$ ), тоді як призначення досліджуваного лікування позитивно впливало на госпітальний перебіг ГІМ (ВШ = 0,29; 95% ДІ 0,10–0,86;  $p = 0,026$ ). *Висновки.* Призначення терапії (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально) у хворих старшого віку, курців та пацієнтів із ЛТІ  $\geq 150$  у.о. може використовуватися в якості єдиного діагностично-лікувального комплексу заходів для зменшення кількості госпітальних ускладнень, покращання якості життя та зменшення додаткових витрат на лікування ускладнень у хворих із ГІМ.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, госпітальні ускладнення, кверцетин, триметазидин, лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс.

## Вступ

Серцево-судинні захворювання наносять величезний збиток як здоров'ю суспільства, так і економіці, вони були і залишаються однією з 10 основних причин смерті у світі та Україні [1, 2]. Ішемічна хвороба серця (ІХС), у тому числі гострий коронарний синдром (ГКС), є поширеною нозологічною одиницею серед серцево-судинних захворювань, яка підвищує ризик кардіальної смерті та інших небажаних наслідків. За останні два десятиліття розроблено цілу низку прогностичних критеріїв, які дозволяють виділити серед хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) групу високого ризику для більш ретельного клінічного ведення в подальшому [3–5]. Ці критерії включають такі клініко-анамнестичні фактори, як тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД), гіперліпідемія, чоловіча стать, вік, низька фізична активність, сімейне ожиріння та неправильне харчування. Кожен з цих факторів робить свій внесок у тяжкість перебігу ГІМ, і такі пацієнти, безсумнівно, потребують більш ретельного нагляду та оптимізації лікування. У той самий час лабораторно-інструментальні показники в цих критеріях використовують значно менше. Крім того, широковідомі клініко-анамнестичні шкали ризику (такі як TIMI, GRACE та ін.) розроблялися в той час, коли лікування хворих (зокрема інтервенційне, антикоагулянтне та ліпідомодифікуюче) значно відрізнялося від теперішньої ситуації. Сьогодні це зумовлює зростання невідповідності між результатами аналізу ризику у хворого за цими шкалами та дійсним ступенем ризику у цього хворого. Отже, доцільним є питання вдосконалення прогностичних критеріїв та підвищення їх інформативності за рахунок додавання до них результатів широкодоступних лабораторно-інструментальних досліджень, які б надавали інформацію про фактори несприятливого клінічного перебігу гострої фази ГІМ.

Одним із таких факторів, які обтяжують стан хворого на ГІМ, є ішемічно-реперфузійне ураження міокарда (ІРУМ), яке в більшості випадків супроводжує втручання з відновлення кровопостачання міокарда (реперфузійна терапія) під час загострень ІХС. З патофізіологічної точки зору, ІРУМ розвивається внаслідок таких факторів, як перевантаження кальцієм, апоптоз, пошкодження мітохондрій, збільшення утворення вільних радикалів кисню та інші біологічні процеси, що можуть зумовлювати підвищення смертності та збільшення тривалості госпіталізації після ГІМ [6]. Тому в центрі уваги в останні роки знаходиться питання, як ефективно запобігти розвитку ІРУМ та зменшити тривалість постінфарктної реабілітації [7, 8].

Попри різноманіття лікарських засобів та численні докази багатоцентрових контрольованих досліджень при ГІМ з елевацією сегмента ST, продовжується пошук оптимальних препаратів для профілактики реперфузійного пошкодження після відновлення коронарного кровотоку, попередження розвитку небезпечних для життя ускладнень, впливу на ключові патогенетичні ланки ІРУМ. Серед потенційних мішеней для медичних втручань у цьому контексті можна виділити відповідь імунної системи у хворих в гостру фазу ГІМ [9].

Мета: вивчити сукупність факторів, які визначають тяжкість госпітального перебігу ГІМ з елевацією сегмента ST, та оцінити можливості корекції ризику розвитку ускладнень шляхом призначення терапії, яка має імунomodуючі/протизапальні та кардіометаболічні властивості.

## Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включено 98 хворих із ГКС з елевацією сегмента ST на електрокардіограмі (1-ша група), які в період з січня

2018 по червень 2020 р. були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України протягом перших 24 год від розвитку симптомів захворювання (в середньому через  $5,06 \pm 0,32$  год) та проходили клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, а також занесені до єдиної бази даних відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. У подальшому діагноз ГІМ цим хворим встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв, згідно з рекомендаціями Комітету експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) та Асоціації кардіологів України [10, 11].

Взяття зразка крові для дослідження на 1-шу добу здійснювали одразу ж при надходженні пацієнта в стаціонар (в середньому через  $5,06 \pm 0,32$  год після появи симптомів). У всіх випадках це відбувалося до проведення інвазивних втручань, якщо хворий їх отримував, а також до очікуваної дії препаратів, що призначали в стаціонарі. Загальний аналіз крові включав (крім гемоглобіну, еритроцитів та їх розмірів) фракційні лейкоцитарні та тромбоцитарні показники. Для аналізу діагностичних властивостей у гострий період захворювання обрані кількісні та відсоткові загальноклінічні показники лейкоцитів, а також показники немоногенності тромбоцитів за розміром (PDWc та P-LCR). На основі цього аналізу нами побудований комплексний індекс, який враховує прозапальну динаміку фракцій лейкоцитів та прогностично небажану лейкоцитарно-тромбоцитарну взаємодію — лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс (ЛТИ):

$$ЛТИ(y.o.) = \left( \frac{GRA - MON}{LYM} \right) \cdot 10 + PDWc + P-LCR \quad [12]$$

1-ша група була в цілому типовою за клініко-анамнестичними характеристиками та проведеним лікуванням. Клінічна характеристика групи наведена в табл. 1.

У дослідження не включали пацієнтів з істинним кардіогенним шоком, тяжким порушенням функції нирок, печінки, гострим запальним процесом, анемією, перенесеним інсультом. У всіх хворих отримували інформовану згоду на проведення додаткових інструментальних та лабораторних досліджень, а також на тривале спостереження. Усі пацієнти отримували базисну терапію, яка відповідає рекомендаціям на момент включення в дослідження і містила дезагреганти (ацетилсаліцилова кислота з тикагрелором або клопідогрелем), низькомолекулярні гепарини, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II 1-го типу, антагоністи альдостерону (еплеренон). Також більшість хворих отримували водорозчинний кверцетин та триметазидин за рекомендованими схемами. Основним методом реваскуляризації у хворих із ГІМ з елевацією сегмента ST в групі було проведення первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), фармакоінвазивна стратегія використана у 4% хворих.

Далі основну групу хворих розділили на підгрупи 1А (n=73) та 1Б (n=25) залежно від того, чи отримували вони додатково до базисної терапії комплексне кардіометаболічне лікування, яке включало кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально. Клініко-анамнестична характеристика хворих підгруп 1А та 1Б представлена в табл. 2.

Суттєвих відмінностей у лікуванні хворих підгруп 1А та 1Б (за винятком застосування у хворих підгрупи 1А кардіометаболічної терапії кверцетином внутрішньовенно та триметазидином перорально) не виявлено.

Також у двох групах хворих оцінювали частоту розвитку виникнення таких госпітальних ускладнень, як гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН) II–III класу за Killip, розвиток фібриляції шлуночків, шлуночкової тахікардії, фібриляції передсердь, атріовентрикулярної блокади II–III ст., нефатальний рецидив інфаркту міокарда, внутрішньосерцеве тромбоемболізація, гостра аневризма, тромбоз стента, зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) на  $\geq 15\%$ , дилатація ЛШ  $> 15\%$ , діастолічна дис-

Таблиця 1 Клініко-анамнестична характеристика хворих на ГІМ 1-ї групи

Показник	1-ша група 1 (n=98)	
	Абсолютний показник	%
Вік, роки	61,5±1,0	–
Чоловіча стать	78	79,5
Артеріальна гіпертензія	88	89,7
ЦД	20	20,4
Тютюнопаління	38	38,7
ІМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	34	34,7
Стабільна стенокардія в анамнезі	12	12,2
Післяінфарктний кардіосклероз	12	12,2
Реваскуляризація в анамнезі	2	2
ГПМК в анамнезі	5	5
Фібриляція передсердь в анамнезі	7	7
Серцева недостатність в анамнезі	29	29,6

Тут і далі: ІМТ — індекс маси тіла; ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу.

Таблиця 2 Клініко-анамнестична характеристика хворих на ГІМ підгруп 1А та 1Б

Показник	Підгрупа 1А (n=73)		Підгрупа 1Б (n=25)	
	Абсолютний показник	%	Абсолютний показник	%
Вік, роки	61,7±10,7	–	60,8±8,9	–
Чоловіча стать	56	76,7	22	88
Артеріальна гіпертензія	68	93,2	20	80
ЦД	17	23,3	3	12
Тютюнопаління	25	34,2	13	52
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5±4,47 <sup>1</sup>	–	29,8±4,71	–
ІМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	26	35,6	8	32
Стабільна стенокардія в анамнезі	7	9,6	5	20
Післяінфарктний кардіосклероз	10	13,7	2	8
Реваскуляризація в анамнезі	2	2,7	0	0
ГПМК в анамнезі	3	4,1	2	8
Фібриляція передсердь в анамнезі	3	4,1	4	16
Серцева недостатність в анамнезі	24	32,9	5	20

<sup>1</sup>Розбіжність між підгрупами на рівні  $p < 0,1$ .

функція (зміна показника Е/А зі значень  $< 1$  до значень  $> 1$  за зниженої ФВ ЛШ).

Для вирішення поставлених завдань використовували комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Ехокардіографічне обстеження проводили на ультразвуковому сканері «SSH-880CV Aplio Artida» («Toshiba Medical Systems Corporation», Японія) на 1-шу та 8-му добу госпітального періоду. Ехокардіографію проводили за стандартною методикою, яка передбачала режим 2D, М-режим та доплерографію. Показники розгорнутого загального аналізу крові визначали на гематологічному автоматичному аналізаторі «Elite 3» (Україна). Показники біохімічного спектра крові отримували на автоматичному біохімічному аналізаторі «A-25» (Іспанія) за допомогою набору реагентів виробництва «BioSystems» (Іспанія). Активність системного запалення визначали за рівнем С-реактивного білка (СРБ) у плазмі крові на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «BTS-350» (Іспанія).

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць «Microsoft Excel 2016» та програми «Statistica» («StatSoft Inc.», версія 7.0.61.0) з використанням методів описової статистики: t-критерію Стьюдента, критеріїв Манна — Уїтні та Уїлкоксона, коефіцієнтів кореляції Пірсона і Спірмена. Для визначення граничних значень діагностичних або прогностичних критеріїв використовували розроблений нами автоматизований алгоритм поєднаного підбору оптимального граничного значення на базі

«Microsoft Excel 2016» та методику побудови ROC-кривих з пакета «SPSS Statistics», версія 17.0. З метою виявлення незалежного впливу досліджуваної терапії на перебіг захворювання проводили регресійний аналіз прогностичних маркерів у хворих на ГІМ. На I етапі кожен чинник оцінювали окремо в бінарних регресіях. Побудова багатофакторної регресії передбачала послідовне додавання окремих чинників та оцінку якості моделі за допомогою тесту співвідношення правдоподібності (Likelihood Ratio Test) та інформаційних критеріїв із наступним тестуванням помилок за Шонфелдом (Schoenfeld residuals). Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали  $p < 0,05$ .

## Результати

На I етапі роботи оцінювали частоту розвитку госпітальних ускладнень в обох групах. Дані відносно основних госпітальних ускладнень у хворих підгруп 1А та 1Б наведені в **табл. 3**.

За результатами порівняльного аналізу госпітальних ускладнень у підгрупах звертає на себе увагу розбіжність у відсотках зниження ФВ ЛШ та прогресування діастолічної дисфункції: в підгрупі 1А вони були нижчими, ніж у підгрупі 1Б, за рахунок чого (переважною мірою) була достовірною розбіжність між підгрупами за частотою хворих, які мали ускладнений перебіг госпітального періоду ГІМ. Проте якщо враховувати також хворих, які мали гостру дилатацію порожнини ЛШ (41,1% у підгрупі 1А та 44% у підгрупі 1Б) та/або утворення гострої аневризми ЛШ протягом госпітального періоду ГІМ (22% у підгрупі 1А та 12% у підгрупі 1Б), ця розбіжність зникала ( $p > 0,1$ ). Таким чином, можна зробити висновок, що використання досліджуваної лікувальної схеми (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально) не попереджувало утворення гострої аневризми та дилатації порожнини серця в 1-й групі, проте могло викликати певний протекторний ефект відносно порушень систолічної та діастолічної функції.

Надалі проведений аналіз зв'язку виникнення у хворих загальної когорти численних ( $\geq 2$ ) госпітальних ускладнень (у тому числі дилатації порожнини ЛШ та утворення гострої аневризми ЛШ протягом госпітального періоду захворювання) із клінічними та лабораторними показниками. Так, у випадку, коли протягом 1 тиж виникло  $\geq 2$  ускладнень, результуюча змінна  $Y=1$  (31 пацієнт), у протилежному випадку результуюча змінна  $Y=0$  (67 пацієнтів). Аналіз проводили для 11 факторів ризику: лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), стать, вік, ІМТ, час від початку захворювання, ГІМ в анамнезі, серцева недостатність, ГПМК в анамнезі, ЦД в анамнезі, тютюнопаління, рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 1-шу добу. Результати однофакторного аналізу наведені в **табл. 4**.

При проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень з такими показниками: стать, ІМТ, час від початку захворювання, ГІМ в анамнезі, серцева недостатність, ГПМК в анамнезі, ЦД в анамнезі, тютюнопаління, рівень ХС ЛПНЩ на 1-шу добу ( $p > 0,05$  в усіх випадках). Натомість встановлено зв'язок ( $p < 0,05$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень з досліджуваним лікуванням. Так, для пацієнтів, які отримували лікування кверцетином внутрішньовенно та триметазидином перорально (підгрупа 1А), ризик був нижчим (26% пацієнтів), відношення шансів (ВШ)=0,38 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,15–0,98) порівняно з пацієнтами групи 1Б (48%). Встановлено також зростання ( $p=0,022$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень з віком пацієнта, ВШ=1,05 (95% ДІ 1,01–1,10) на кожен рік.

На етапі багатофакторного аналізу проведено відбір сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком виникнення  $\geq 2$  ускладнень протягом госпітального періоду ГІМ. При проведенні багатофакторного аналізу виділено три значимих фактори: призначення досліджуваного лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), вік пацієнта та тютюнопаління. Трифакторна модель, побудована на виділених ознаках, була адекватною, площа під ROC-кривою (**рис. 1**)  $AUC=0,74$  (95% ДІ 0,64–0,82), що свідчить про наявність середнього ступеня ви-

раженості зв'язку ризику виникнення численних госпітальних ускладнень з досліджуваним лікуванням, віком пацієнта та тютюнопалінням.

У **табл. 5** представлені результати багатофакторного аналізу зв'язку ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень із клінічними факторними ознаками у хворих 1-ї групи.

Таким чином, при проведенні багатофакторного аналізу встановлено зв'язок ризику виникнення численних госпітальних ускладнень з призначенням досліджуваного лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), віком пацієнта та тютюнопалінням. Встановлено зростання ( $p=0,004$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень з віком пацієнта, ВШ=1,08 (95% ДІ 1,03–1,14) на кожен рік (при стандартизації за досліджуваною терапією та тютюнопалінням). Виявлено також

**Таблиця 3** Ускладнення госпітального періоду ГІМ у хворих підгруп 1А та 1Б

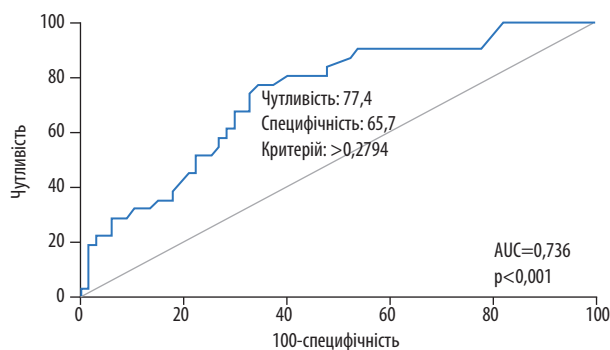
Показник	Підгрупа 1А (n=73)		Підгрупа 1Б (n=25)		
	Абсолютний показник	%	Абсолютний показник	%	
ГЛШН II–III класу за Killip	3-тя доба	10	13,7	3	12,0
	5-та доба	2	2,7	1	4,0
	7-ма–10-та доба	0	0	0	0
Шлуночкова тахікардія	0	0	2	8,0	
Фібриляція шлуночків	1	1,4	0	0	
Фібриляція передсердь	6	8,2	4	16,0	
Атріовентрикулярна блокада (II–III ст.)	0	0	0	0	
Нефатальний рецидив інфаркту міокарда	0	0	0	0	
Внутрішньосерцеве тромбоемболіювання	7	9,7	2	8,0	
Тромбоз стента	1	1,4	1	2,0	
Гостра аневризма ЛШ	16	22	3	12	
Зниження ФВ ЛШ	7	9,6 <sup>2</sup>	11	44,0	
Дилатація ЛШ	30	41,1	11	44	
Діастолічна дисфункція	2	2,7 <sup>1</sup>	6	24,0	
Хворі з вищевказаними ускладненнями	28	38,4 <sup>1</sup>	19	76	

<sup>1</sup>Розбіжність між підгрупами на рівні  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup>розбіжність між підгрупами на рівні  $p < 0,01$ .

**Таблиця 4** Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику виникнення численних госпітальних ускладнень у хворих 1-ї групи

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, $p$	ВШ (95% ДІ)
Лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально)	Ні	Референтний	
	Так	$-0,96 \pm 0,48$	0,045
Стать	Ж	Референтний	
	Ч	$0,19 \pm 0,53$	0,717
Вік, роки	$0,053 \pm 0,023$	0,022	1,05 (1,01–1,10)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$-0,072 \pm 0,048$	0,129	–
Час від початку захворювання, год	$-0,004 \pm 0,055$	0,936	–
Рівень ХС ЛПНЩ на 1-шу добу	$-0,01 \pm 0,21$	0,944	–
ГІМ в анамнезі	Ні	Референтний	
	Так	$-0,93 \pm 0,81$	0,248
Серцева недостатність	Ні	Референтний	
	Так	$-0,27 \pm 0,49$	0,577
ГПМК в анамнезі	Ні	Референтний	
	Так	$0,39 \pm 0,94$	0,681
ЦД в анамнезі	Ні	Референтний	
	Так	$-0,40 \pm 0,57$	0,477
Тютюнопаління	Ні	Референтний	
	Так	$0,78 \pm 0,44$	0,079

**Рисунок 1** Крива операційних характеристик трифакторної моделі прогнозування ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень у хворих 1-ї групи (призначення кверцетину внутрішньовенно та триметазидину перорально, вік пацієнта, тютюнопаління)



**Таблиця 5** Коефіцієнти трифакторної моделі логістичної регресії при прогнозуванні ризику виникнення численних госпітальних ускладнень за клінічними факторними ознаками у хворих 1-ї групи

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$		Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, $p$	ВШ (95% ДІ)
	Ні	Так	Референтний	
Лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально)	Ні	Так	Референтний	0,38 (0,14–1,06)
Вік, роки	0,076 $\pm$ 0,026	0,054	0,004	1,08 (1,03–1,14)
Тютюнопаління	Ні	Так	Референтний	3,16 (1,15–8,70)

**Таблиця 6** Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику виникнення численних госпітальних ускладнень у хворих на ГІМ 1-ї групи за значеннями показників ЗАК (з показниками неомогенності тромбоцитів за розміром та показником ЛТІ) та СРБ на 1-шу добу захворювання

Факторна ознака на 1-шу добу ГКС	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$		Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, $p$	ВШ (95% ДІ)
	Ні	Так	Референтний	
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	0,006 $\pm$ 0,071	0,929	–	–
Моноцити, $\times 10^9/\text{л}$	–0,38 $\pm$ 0,92	0,645	–	–
Моноцити, %	–0,066 $\pm$ 0,093	0,475	–	–
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	–0,80 $\pm$ 0,39	0,040	0,45	0,45 (0,21–0,96)
Лімфоцити, %	–0,052 $\pm$ 0,033	0,119	–	–
Нейтрофіли, $\times 10^9/\text{л}$	0,020 $\pm$ 0,061	0,749	–	–
Нейтрофіли, %	0,043 $\pm$ 0,031	0,155	–	–
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	–0,0001 $\pm$ 0,0034	0,974	–	–
Середній об'єм тромбоцитів, фл	0,17 $\pm$ 0,16	0,291	–	–
PDWs, фл	–0,051 $\pm$ 0,073	0,483	–	–
PDWc, %	–0,057 $\pm$ 0,056	0,312	–	–
P-LCC, фл	–0,006 $\pm$ 0,009	0,515	–	–
P-LCR, %	0,004 $\pm$ 0,015	0,768	–	–
ЛТІ, у.о.	<150	Референтний	–	–
	$\geq 150$	1,08 $\pm$ 0,45	0,016	2,96 (1,22–7,15)
СРБ, мг/л	0,0023 $\pm$ 0,0085	0,789	–	–

зростання ( $p=0,026$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень для тих, хто палить, ВШ=3,16 (95% ДІ 1,15–8,70) порівняно з тими, хто не палить (при стандартизації за досліджуваною терапією та віком пацієнта). Важливим висновком на цьому етапі аналізу є те, що досліджувана терапія має протекторне значення

для хворих більш тяжкої клінічної категорії (з високим ризиком виникнення численних ускладнень госпітального періоду ГІМ, які включають, перш за все, порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ), в той час як пацієнти з більш легким клінічним перебігом хвороби (1 ускладнення протягом госпітального періоду захворювання, зокрема ознаки дилатації порожнини ЛШ), очевидно, не отримують від лікування кверцетином внутрішньовенно та триметазидином перорально очікуваної користі. Так, встановлено зниження ( $p=0,054$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень для тих, хто отримував вказану терапію, ВШ=0,38 (95% ДІ 0,14–1,06) порівняно з іншими хворими (при стандартизації за віком пацієнта та тютюнопалінням).

Останнім кроком аналізу факторів ризику численних госпітальних подій у хворих на ГІМ був аналіз зв'язку показників загальноклінічного гематологічного аналізу (що включає показники неомогенності тромбоцитів за розміром, розроблений нами показник ЛТІ та показник СРБ, отримані на 1-шу добу ГІМ, із розв'язком  $\geq 2$  госпітальних ускладнень у хворих 1-ї групи. У випадку, коли протягом 1 тиж виникло  $\geq 2$  ускладнень, результуюча змінна  $Y=1$  (31 пацієнт), у протилежному випадку результуюча змінна  $Y=0$  (67 пацієнтів). Аналіз проводили для 14 факторів ризику, які складають показники загального аналізу крові (ЗАК) на 1-шу добу ГКС (кількість лейкоцитів, кількість та відсоток нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів, кількість тромбоцитів, середній об'єм тромбоцитів, ширина розподілення тромбоцитів за розміром (абсолютний показник PDWs та відсотковий — PDWc), кількість та відсоток великих за розміром ( $>12$  фл) тромбоцитів (P-LCC та P-LCR відповідно)), показник СРБ на 1-шу добу ГІМ. Результати аналізу наведені в табл. 6.

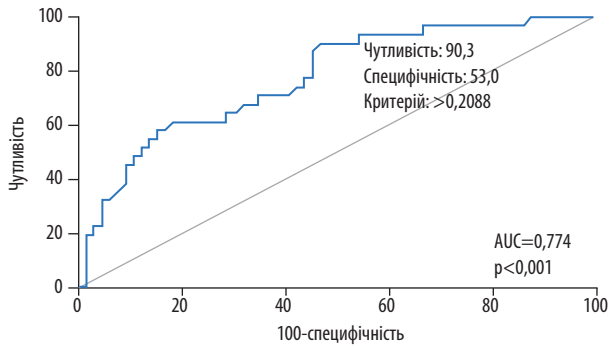
Згідно з даними, наведеними в табл. 6, при проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ризику виникнення численних госпітальних ускладнень з показниками ЗАК та СРБ ( $p>0,05$  в усіх випадках), за винятком рівня лімфоцитів та ЛТІ. Так, нижчі рівні лімфоцитів на 1-шу добу ГІМ відповідають більш високому ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень, ВШ=0,45 (95% ДІ 0,21–0,96) на кожну 1 од. вимірювання показника (за стандартизаційним виключенням впливу ЛТІ). Встановлено також, що у випадку, якщо на 1-шу добу ГІМ значення ЛТІ сягають  $\geq 150$  у.о., ризик виникнення численних госпітальних ускладнень зростає: ВШ=2,96 (95% ДІ 1,22–7,15),  $p=0,016$ , порівняно з хворими 1-ї групи, в яких значення цього показника були  $<150$  у.о.

На завершення статистичної обробки методом логістичної регресії даних відносно ризику виникнення численних госпітальних ускладнень у хворих на ГІМ побудована багатфакторна модель логістичної регресії, яка відповідає зв'язку сукупності вищевказаних факторних ознак (загальноклінічні та лабораторні ознаки, які були інформативними на попередніх етапах аналізу) із ризиком виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень. При проведенні аналізу виділено 4 значимих фактори: призначення досліджуваного лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), вік пацієнта, тютюнопаління та значення ЛТІ на 1-шу добу захворювання. Чотирифакторна модель, побудована на виділених ознаках, була адекватною, площа під кривою операційних характеристик (рис. 2)  $AUC=0,77$  (95% ДІ 0,68–0,85), що свідчить про наявність досить сильного зв'язку ризику виникнення численних госпітальних ускладнень зі вказаними факторами.

У табл. 7 представлені результати багатфакторного аналізу зв'язку ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень із клінічними та лабораторними факторними ознаками у хворих 1-ї групи.

Таким чином, при проведенні багатфакторного аналізу виявлено зв'язок ризику виникнення численних госпітальних ускладнень з призначенням досліджуваного лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), віком пацієнта, тютюнопалінням та значенням показника ЛТІ на 1-шу добу захворювання. Зокрема, встановлено зниження ( $p=0,026$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень при призначенні досліджуваного лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), ВШ=0,29 (95% ДІ 0,10–0,86) порівняно з пацієнтами групи досліджуваної терапії (при стандар-

**Рисунок 2** Крива операційних характеристик чотирифакторної моделі прогнозування ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень у хворих на ГІМ 1-ї групи (призначення кверцетину внутрішньовенно та триметазидину перорально, вік пацієнта, тютюнопаління та значення ЛТІ на 1-шу добу захворювання)



**Таблиця 7** Коефіцієнти трифакторної моделі логістичної регресії при прогнозуванні ризику виникнення численних госпітальних ускладнень за клінічними факторними ознаками у хворих 1-ї групи

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm t$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, $p$		ВШ (95% ДІ)
		Ні	Референтний	
Лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально)	Так	-1,24 $\pm$ 0,56	0,026	0,29 (0,10–0,86)
Вік, роки		0,069 $\pm$ 0,026	0,009	1,07 (1,02–1,13)
Тютюнопаління		1,14 $\pm$ 0,54	0,033	3,14 (1,10–9,00)
ЛТІ на 1-шу добу, у.о.	<150		Референтний	
	$\geq 150$	1,19 $\pm$ 0,51	0,020	3,28 (1,21–8,89)

тизації за іншими факторами ризику). Встановлено зростання ( $p=0,009$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень з віком пацієнта, ВШ=1,07 (95% ДІ 1,02–1,13) на кожен рік (при стандартизації за іншими факторами ризику, які входять до моделі). Також виявлено підвищення ( $p=0,033$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень для тих, хто палить, ВШ=3,14 (95% ДІ 1,10–9,00) порівняно з тими, хто не палить (при стандартизації за іншими трьома факторами ризику моделі). Крім того, якщо у пацієнта на 1-шу добу значення ЛТІ становить  $\geq 150$  у.о., ризик виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень зростає ( $p=0,020$ ), ВШ=3,28 (95% ДІ 1,21–8,89) порівняно з пацієнтами зі значеннями ЛТІ на 1-шу добу <150 у.о. (при стандартизації за іншими факторами ризику).

## Обговорення

У нашому дослідженні вивчено сукупність факторів, які визначають тяжкість перебігу ГІМ, а також можливість впливу на ці фактори з метою покращення стану хворих. Визначено, що найбільший позитивний вплив на госпітальний перебіг хвороби на тлі сучасного лікування чинить метаболічна та імунomodуюча терапія, а саме комбінація кверцетину внутрішньовенно та триметазидину перорально. Враховуючи те, що з факторів ризику, які увійшли до побудованої нами багатфакторної моделі, модифікованим є лише фактор тютюнопаління (і лише в довготривалій перспективі), вважаємо за доцільне використати фактор протекції (тобто досліджену нами терапію) саме у хворих із наявністю сукупності вищевказаних факторів ризику, а саме: курці, хворі старшого віку, а також пацієнти, в яких показник ЛТІ на 1-шу добу захворювання перевищує встановлені нами граничні значення ( $\geq 150$  у.о.).

ГІМ асоціюється із запальною відповіддю, яка включає збільшення циркулюючих прозапальних цитокінів, хемокінів та активацію імунних клітин [13].

Патофізіологія ішемії та реперфузійного ураження охоплює багато клітин, включаючи кардіоміоцити, фібробласти, мезенхімальні стромальні клітини, ендотеліальні та гладком'язові клітини судин, тромбоцити, поліморфно-ядерні ліфтини, макрофаги та Т-лімфоцити. Відомо, що ендотеліальна дисфункція, активація імунітету та запальна реакція є вирішальними подіями під час ІРМ, як і метаболічні порушення в міокарді (зокрема електролітні порушення та дисбаланс між утворенням активних форм кисню та ендogenous антиоксидантами). Активація ендотеліальних клітин призводить до порушення судинно-рухової реакції, виникнення запалення, тромботичних явищ та дисфункції мікроциркуляції [14].

Хоча терапія, яка включає реперфузійні заходи, безсумнівно, є загалом корисною, проте вищезазначені несприятливі аспекти можуть зменшити позитивні ефекти реперфузії міокарда та призводити до негативних наслідків, включаючи ремоделювання позаклітинного матриксу ЛШ, оглушення міокарда, шлуночкові аритмії внаслідок переважанню кальцієм, прогресуючу загибель клітин, ендотеліальну дисфункцію [8]. Одним із препаратів, для якого описані численні фармакологічні ефекти (протидіабетичний, антиоксидантний, протизапальний та протипухлинний, антивіковий), є рослинний флавоноїд-поліфенол кверцетин [7]. Нещодавно показано, що кверцетин має значний потенціал для поліпшення функції ЛШ під час пошкодження міокарда при ішемії/реперфузії різними шляхами [15]. У контексті ІРМ кверцетин може полегшити пошкодження від оксидативного стресу шляхом інгібування НАДФН-оксидази та ксантинооксидази, блокування реакції Фентона та поглинання активних форм кисню. Під час генерації активних форм кисню створюється високий градієнт  $H^+$ , що сприяє надходженню  $Na^+$  та  $Ca^{2+}$  через обмінник  $2Na^+/Ca^{2+}$ , що призводить до накопичення  $Ca^{2+}$ , яке зумовлює подальше виснаження макроергічних сполук і є однією з основних причин у реперфузійному аритмогенезі, тому в цій ситуації кверцетин може мати антиаритмічні властивості [6, 16].

Кверцетин також може виявляти протизапальну та антиапоптотичну дію, зменшуючи реакцію на фактори запалення та пригнічуючи апоптоз клітин. Застосування кверцетину пов'язано зі зниженням кількості множинних запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -2, -10, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , білок хемоаттрактанта макрофагів-1 і циклооксигеназа-2 [17]. Крім того, він може викликати вазодилатаційні ефекти через інгібування рецепторів ендотеліну-1, посилення стимуляції NO та активацію швидких калієвих каналів, активованих кальцієм. Нарешті кверцетин також може протидіяти переважанню кальцієм. Ці багатогранні дії кверцетину роблять його потенційно привабливим засобом для корекції запальних зрушень під час міокардіальної ішемії та реперфузійного ушкодження міокарда [15]. Нещодавні дослідження виявили, що поліфеноли специфічно зв'язуються з білками плазми крові та частинками ліпопротеїну та змінюють фізичну та біологічну структуру ліпопротеїну. Це дає нове та важливе уявлення про механізми, за допомогою яких кверцетин впливає на клітинні функції [18].

Ще одним віддаленим ефектом кверцетину може бути запобігання патологічному ремоделюванню серця. Після гострих коронарних катастроф відбувається багато патологічних адаптацій, таких як посилене відкладення позаклітинного матриксу, що призводить поряд із апоптотичним усуненням м'язових клітин до інтерстиціального фіброзу міокарда, зміни морфології клітин міокарда і, зрештою, розширення шлуночків. Ці зміни негативно впливають на розслаблення та скорочення ЛШ [19]. Кардіопротекторний ефект кверцетину в цьому аспекті досягається за рахунок зниження активності кінази Src, сигнального перетворювача та активатора транскрипції 3 (STAT3), каспази 9, внутрішньоклітинної продукції активних форм кисню. Кверцетин дефосфорилує Src-кіназу в  $H_2O_2$ -індукованих клітинах і блокує  $H_2O_2$ -індуковану запальну відповідь за допомогою модуляції кінази STAT3. Це сприяє запобіганню ІРМ та апоптотичним змінам кардіоміоцитів [20].

Антиоксидантні та антитромбоцитарні властивості кверцетину сприяють також проліферації й міграції гладких м'язових клітин, що, у свою чергу, покращує функцію мітохондрій серцевих клітин і пригнічує ядерний фактор-каппа, що підсилює легкій ланцюг активованих В-клітин (NF- $\kappa$ B) [16].

Окрім безпосередніх фармакологічних ефектів під час гострих ішемічно-запальних процесів та ІРУМ, слід також брати до уваги сприятливий вплив кверцетину на дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, старіння та інші фактори ризику, який можна розглядати як первинну профілактику ендотеліальної дисфункції і пов'язаних з нею несприятливих серцево-судинних подій. Одним із найяскравіших прикладів є тривала ішемія міокарда, коли дисфункціональні ендотеліальні клітини коронарних артерій викликають локальні порушення в інших типах клітин, у тому числі кардіомиоцити та фібробласти. Вони викликають відповідну реакцію, яка включає підвищений оксидативний стрес, порушення балансу кальцію, а також активацію цитокінів, тромбоцитів і лейкоцитів. Клінічно це призводить до прогресування ІХС. Крім того, експериментальні дані показали, що ендотеліальна дисфункція корелює зі ступенем ураження міокарда як внаслідок ішемічного, так і реперфузійного ураження. Ці спостереження свідчать про те, що здатність кверцетину мінімізувати пошкодження міокарда після ішемічної події може бути, принаймні частково, опосередкована його впливом на ендотелій [21]. Результати експериментальних досліджень також вказують на те, що кверцетин може захищати від атеросклерозу, втручаючись у численні шляхи, що беруть участь у прогресуванні захворювання, зокрема в процес регуляції метаболізму ліпідів. Недавній метааналіз 16 рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих у період 2007–2017 рр., розглядав вплив кверцетину на ліпідні профілі пацієнтів із ознаками метаболічного синдрому. Об'єднаний аналіз показав, що кверцетин сприяє значному зниженню загального ХС та ХС ЛПНЩ, не впливаючи на рівень тригліцеридів [22].

Ще одним метаболічним агентом зі значними антиішемічними властивостями є триметазидин. Інгібуючи кінцевий фермент на шляху  $\beta$ -окиснення, він змінює метаболізм енергетичного субстрату шляхом інгібування довогланцюгової 3-кетоацил-КоА тіолази в серці з подальшим зниженням окиснення жирних кислот і стимуляцією окиснення глюкози. Таким чином, він підтримує виробництво енергії з меншим споживанням кисню — ефект, необхідний у випадках гострої ішемії міокарда. З недавніх досліджень з'являється все більше доказів того, що додавання триметазидину пацієнтам із гострими ішемічними станами (ГІМ, ЧКВ та аортокоронарне шунтування) є корисним з точки зору ураження міокарда та серйозних серцевих подій, а також зменшення реперфузійного ураження та контраст-індукованої нефропатії [23]. Однак механізм, за допомогою якого триметазидин сприяє кардіопротекції при ішемічному ушкодженні, ще не до кінця з'ясований. Аденозинмонофосфатактивована протеїнкіназа (АДМП) — енергетичний датчик, який контролює надходження АТФ, що утворюється від метаболізму субстрату та захищає серце від перевантаження макроергічними сполуками. Вважається, що триметазидин змінює співвідношення АМФ/АТФ серця, модулюючи окиснення жирних кислот, тим самим запускаючи сигнальний каскад АДМП, що сприяє захисту серця від реперфузійного пошкодження [24].

У кількох дослідженнях оцінювали ефект застосування триметазидину у пацієнтів із ГІМ. У цих пацієнтів догоспітальне призначення триметазидину показало сприятливі ефекти щодо розміру пошкодження міокарда, позитивну динаміку загальної кількості серцевих ферментів та на електрокардіограмі. У проспективному рандомізованому дослідженні, в якому взяла участь 100 хворих на ЦД із ГІМ з підйомом сегмента ST, застосування триметазидину було пов'язано з меншим ураженням міокарда (нижчий рівень креатинкінази — загальної та МВ-фракції порівняно з плацебо та більш рання позитивна динаміка на електрокардіограмі). Крім того, через 6 міс група, що приймала триметазидин, мала вищу ФВ ЛШ і менше ускладнень порівняно з плацебо ( $p < 0,05$ ) [25]. За даними літератури

(огляд 14 рандомізованих контрольованих досліджень), триметазидин зменшував перипроцедурне пошкодження міокарда та перебіг післяопераційного періоду, зокрема збільшення ФВ ЛШ у пацієнтів з ІХС, які перенесли ЧКВ. Попереднє введення триметазидину відіграло також певну роль у зменшенні перипроцедурного ураження міокарда у пацієнтів із ІХС, які перенесли ЧКВ [26].

Отже, отриманий у нашому дослідженні позитивний ефект на перебіг госпітального періоду ГІМ комбінованої терапії (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально) може бути пояснений з патофізіологічної точки зору.

## Висновки

При проведенні багатофакторного аналізу доведено, що комбінована терапія (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально) чинить протекторну дію у відношенні ризику розвитку госпітальних ускладнень у хворих із ГІМ.

Згідно з побудованою чотирифакторною моделлю призначена терапія зумовлюватиме також найбільшу користь у хворих із порушеннями клітинної імунної відповіді (згідно з підвищеним значенням ЛПТ), що підтверджує наявність імуномодулюючого ефекту цієї терапії.

Терапія кверцетином внутрішньовенно та триметазидином перорально у хворих старшого віку, курців та пацієнтів із ЛПТ  $\geq 150$  у.о. може використовуватися в якості єдиного діагностично-лікувального комплексу заходів для зменшення кількості госпітальних ускладнень, покращання якості життя та зменшення додаткових витрат на лікування ускладнень у хворих із ГІМ.

## Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає.

## Список використаної літератури

- Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J. et al. (2020) Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 141(9): e139–e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
- Коваленко В.М., Корнацький В.М. (2016) Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах: посібник для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики. Ін-т кардіол. ім. М.Д. Стражеска НАМН України. Друкарня «Гордон», Київ, 261 с.
- Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. (2003) Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.*, 163(19): 2345–2353. doi:10.1001/archinte.163.19.2345.
- Fox K.A., Eagle K.A., Gore J.M. et al.; GRACE and GRACE2 Investigators (2010) The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 — GRACE. *Heart*, 96(14): 1095–1101. doi:10.1136/hrt.2009.190827.
- Fox K.A., Fitzgerald G., Puymirat E. et al. (2014) Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*, 4(2): e004425. doi:10.1136/bmjopen-2013-004425.
- Hausenloy D.J., Yellon D.M. (2013) Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J. Clin. Invest.*, 123(1): 92–100. doi:10.1172/JCI62874.
- Lu L., Ma X., Zheng J. et al. (2020) Quercetin for myocardial ischemia reperfusion injury: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99(26): e20856. doi:10.1097/MD.00000000000020856.
- Lu J., Meng Y., Wang R. et al. (2020) Anti-arrhythmic effects of quercetin postconditioning in myocardial ischemia/reperfusion injury in a rat model. *J. King Saud Univ. Sci.*, 1910–1916. doi.org/10.1016/j.jksus.2020.01.038.
- Yan W., Song Y., Zhou L. et al. (2017) Immune Cell Repertoire and Their Mediators in Patients with Acute Myocardial Infarction or Stable Angina Pectoris. *Int. J. Med. Sci.*, 14(2): 181–190. doi:10.7150/ijms.17119.
- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. (2018) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 39(2): 119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Пархоменко А.М., Дзяк Г.В., Коваленко В.М. та ін. (2013) Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST. *Укр. кардіол. журн.*, додаток 3.

12. Пархоменко А.М., Шумаков О.В., Талаєва Т.В. та ін. (2021) Нові можливості оцінювання ризику розвитку госпітальних ускладнень у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за даними вивчення клітинного складу крові. Укр. кардіол. журн., 28(1): 7–17. doi.org/10.31928/1608-635X-2021.1.717.
13. López E., Sánchez-Margallo F.M., Álvarez V. et al. (2019) Identification of very early inflammatory markers in a porcine myocardial infarction model. BMC Vet. Res., 15(1): 91. doi:10.1186/s12917-019-1837-5.
14. Valikeserlis I., Athanasiou A.A., Stakos D. (2021) Cellular mechanisms and pathways in myocardial reperfusion injury. Coron. Artery Dis., 32(6): 567–577. doi:10.1097/MCA.0000000000000997.
15. Zhang Y.M., Zhang Z.Y., Wang R.X. (2020) Protective Mechanisms of Quercetin Against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. Front. Physiol., 11: 956. doi:10.3389/fphys.2020.00956.
16. Bhat I.U.H., Bhat R. (2021) Quercetin: A Bioactive Compound Imparting Cardiovascular and Neuroprotective Benefits: Scope for Exploring Fresh Produce, Their Wastes, and By-Products. Biology (Basel.), 10(7): 586. doi:10.3390/biology10070586.
17. Xue F., Nie X., Shi J. et al. (2017) Quercetin Inhibits LPS-Induced Inflammation and ox-LDL-Induced Lipid Deposition. Front. Pharmacol., 8: 40. doi:10.3389/fphar.2017.00040.
18. Atrahimovich D., Samson A.O., Barshesht Y. et al. (2019) Genome-wide localization of the polyphenol quercetin in human monocytes. BMC Genomics, 20(1): 606. doi:10.1186/s12864-019-5966.
19. Pagliaro B.R., Cannata F., Stefanini G.G., Bolognese L. (2020) Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. Heart Fail Rev., 25(1): 53–65. doi:10.1007/s10741-019-09831-z.
20. Chen Y.W., Chou H.C., Lin S.T. et al. (2013) Cardioprotective Effects of Quercetin in Cardiomyocyte under Ischemia/Reperfusion Injury. Evid. Based Complement. Alternat. Med.: 364519. doi:10.1155/2013/364519.
21. Dagher O., Mury P., Thorin-Trescases N. et al. (2021) Therapeutic Potential of Quercetin to Alleviate Endothelial Dysfunction in Age-Related Cardiovascular Diseases. Front. Cardiovasc. Med., 8: 658400. doi:10.3389/fcvm.2021.658400.
22. Tabrizi R., Tamtaji O.R., Mirhosseini N. et al. (2020) The effects of quercetin supplementation on lipid profiles and inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 60(11): 1855–1868. doi:10.1080/10408398.2019.1604491.
23. Kallistratos M.S., Poulimenos L.E., Giannitsi S. et al. (2019) Trimetazidine in the Prevention of Tissue Ischemic Conditions. Angiology, 70(4): 291–298. doi:10.1177/0003319718780551.
24. Liu Z., Chen J.M., Huang H. et al. (2016) The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway. Metabolism, 65(3): 122–130. doi:10.1016/j.metabol.2015.10.022.
25. Shehata M. (2014) Cardioprotective Effects of Oral Trimetazidine in Diabetic Patients With Anterior Wall Myocardial Infarction Treated with Thrombolysis. Cardiol. Res., 5(2): 58–67. doi:10.14740/cr330w.
26. Wang C., Chen W., Yu M., Yang P. (2021) Efficacy of Trimetazidine in Limiting Periprocedural Myocardial Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. Angiology, 72(6): 511–523. doi:10.1177/0003319720987745.

#### Відомості про авторів:

Шумаков Олександр Валентинович — кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна.

Довгань Олена Володимирівна — молодший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна.

Пархоменко Олександр Миколайович — доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, керівник відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна.

Талаєва Тетяна Володимирівна — доктор медичних наук, професор, керівник відділу клінічної фізіології та генетики ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна.

Третьак Ірина Василівна — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та генетики ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна.

Кущнір Сергій Петрович — кандидат медичних наук, лікар-кардіолог відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна.

#### Адреса для кореспонденції:

Довгань Олена Володимирівна  
03680, Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
E-mail: dovhanhelen2020@gmail.com

## The effectiveness of modern immunomodulatory and cardiometabolic therapy in correction the risk of hospital complications in patients with acute myocardial infarction with myocardial revascularization: the results of multifactorial analysis

O.V. Shumakov, O.V. Dovgan, O.M. Parkhomenko, T.V. Talaeva, I.V. Tretyak, S.P. Kushnir

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology», Kyiv, Ukraine

**Abstract. Objective:** to study the set of factors that determine the severity of inpatient acute myocardial infarction (AMI), and to assess the possibility of correcting the risk of complications by prescribing therapy with immunomodulatory/anti-inflammatory and cardiometabolic properties. **Materials and methods.** The study involved 98 patients with AMI with elevation of the ST segment on the electrocardiogram. The main group of patients was divided into two similar clinical and anamnestic characteristics subgroups (73 and 25 individuals) depending on whether they received in addition to basic therapy complex cardiometabolic treatment (intravenous quercetin and oral trimetazidine). **Results.** One-factor analysis revealed a protective effect ( $p < 0.05$ ) of the studied treatment on the risk of  $> 2$  hospital complications, while the most important risk factor for complications was the patient's age ( $p = 0.02$ ). The multifactor analysis revealed a link between the risk of numerous hospital complications with the patient's age, smoking and the value of the leukocyte-platelet index (LPI, developed by us in previous works)  $\geq 150$  c.u. on the 1st day of the disease (odds ratio (OR) = 3.28 (95% CI 1.21–8.89),  $p = 0.02$ ), while the appointment of the treatment (intravenous quercetin and oral trimetazidine) has a positive effect on the hospital course of AMI (OR = 0.29 (95% CI 0.10–0.86),  $p = 0.026$ ). **Conclusion.** Appointment of therapy with intravenous quercetin and oral trimetazidine in elderly patients, smokers and patients with LPI  $\geq 150$  c.u. can be used as a single diagnostic and treatment package of measures to reduce the number of hospital complications, improve quality of life and reduce additional costs for the treatment of complications in patients with AMI.

**Key words:** acute myocardial infarction, hospital complications, quercetin, trimetazidine, leukocyte-platelet index.

#### Information about the authors:

Shumakov Olesandr V.— Candidate of Medical Sciences, Research Fellow of the Department of Resuscitation and Intensive Care of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Dovgan Olena V. — Junior Researcher of the Department of Resuscitation and Intensive Care of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. Parkhomenko Olesandr M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Talaeva Tatiana V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Genetics of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Tretyak Iryna V. — Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow of the Department of Clinical Physiology and Genetics of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Kushnir Sergiy P. — Candidate of Medical Sciences, cardiologist of the Intensive care Department of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

#### Address for correspondence:

Olena Dovgan  
03680, Kyiv, People's Militia str., 5  
E-mail: dovhanhelen2020@gmail.com

Надійшло до редакції/Received: 17.02.2022

Прийнято до друку/Accepted: 23.02.2022