

РОЛЬ СПІВВІДНОШЕННЯ ТАУРИН/АЛАНІН ЯК ПРЕДИКТОРА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПОСТІНФАРКТНИХ ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Бєлікова Ю.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Мета дослідження: Визначити предикторну якість співвідношення таурин/аланін (Тау/Ала) у прогнозуванні антиаритмічної активності (АТА) таурину (ТН) та мельдонію (МЕ) у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом (ПІКС) та цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2).

Матеріали і методи: Обстежено 92 хворих з ПІКС та супутнім ЦД 2, які були розподілені на дві групи: основну (ОГ), (n=62): 34 жінки та 28 чоловіків, медіана віку хворих – 65,4 роки (міжквартильний інтервал (МІ) – 61-69 років), та контрольну групу (КГ) (n=30): 17 жінок та 13 чоловіків, медіана віку – 64,6 років (МІ 64-67 років). Пацієнти КГ приймали лише препарати базової терапії (БТ) ПІКС та ЦД 2 типу. З метою вивчення комплексного та ізольованого впливу ТН та МЕ на частоту порушень серцевого ритму (ПСР), ОГ була розподілена на 3 підгрупи (ПГ) відповідно до додаткового до БТ лікування. Визначали амінокислоти та співвідношення між ними. За результатами холтеровського моніторингу ЕКГ (ХМЕКГ) оцінювали ПСР.

Результати: виявлено, що ефективність лікування залежить ($p < 0,05$ за критерієм Chi-square) від обраної методики. Встановлено, що комплексне застосування ТН та МЕ у пацієнтів ПГ 3 призводить до більш вираженого зменшення шлуночкової екстрасистолії (ШЕ) порівняно з КГ ($p = 0,02$). Статистично значущої відмінності ефективності лікування у підгрупах ОГ між собою, та ПГ 1 і ПГ 2 з КГ не виявлено ($p = 0,49$, $p = 0,47$ та $p = 0,64$ відповідно). На фоні проведеного лікування у пацієнтів ОГ було зафіксовано достовірне підвищення Тау/Ала по всіх підгрупах.

Висновки: Застосування МЕ та ТН протягом 12 тижнів у хворих на ПІКС із ЦД 2 типу позитивно впливає на показники ПСР та АМК спектру крові. Співвідношення Тау/Ала сироватки крові є високочутливим та високоспецифічним предиктором відповіді на медикаментозну корекцію ПСР у пацієнтів з ПІКС та ЦД 2 типу.

Ключові слова: постінфарктний кардіосклероз, цукровий діабет 2 типу, таурин, аланін

ВСТУП

Майже на 50 % смертність хворих із ЦД 2 обумовлена шлуночковими аритміями високих градацій. Симпатико-вагусний дисбаланс, діабетична автономна нейропатія серця є особливо вираженими при супутньому ПІКС на тлі ЦД та є підґрунтям виникнення загрозливих для життя ПСР. [2,5]. Недостатня ефективність медикаментозної корекції ПСР у таких хворих потребує оптимізації терапії, особливої уваги у цьому контексті заслуговують засоби, що впливають на метаболізм ішемізованого міокарда. Важливими предикторами ендогенної відповіді на лікування є амінокислоти (АМК). АМК є складовою всіх тканин організму, регуляторами активності ензимів та субстратами низки біохімічних реакцій. Вищезазначене особливо актуально у випадку відсутності позитивної динаміки при застосуванні метаболічної терапії, коли необхідною є зміна лікувальної тактики [25].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ:

Визначити предикторну якість співвідношення Тау/Ала у прогнозуванні АТА ТН та МЕ у пацієнтів з ПІКС та ЦД 2.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проаналізовано результати обстеження 92 хворих з ПІКС та супутнім ЦД 2, які були розподілені методом простої рандомізації на дві групи: основну (ОГ), (n=62): 34 жінки та 28 чоловіків, медіана віку хворих – 65,4 роки (МІ – 61-69 років), та контрольну групу (КГ) (n=30): 17 жінок та 13 чоловіків, медіана віку – 64,6 років (МІ -64-67 років). До дослідження залучали пацієнтів з ПІКС та супутнім ЦД 2 типу, які дали відповідну поінформовану згоду.

Критерії вилучення із дослідження: хронічна серцева недостатність ІІБ- ІІІ стадії за класифікацією Стражеска-Василенка, гострий коронарний синдром протягом останніх 12 місяців, вроджені та набуті вади серця, наявність повної блокади ЛНПГ, імплантованого кардіостимулятора, АВ-блокади ІІ-ІІІ ст., фібриляції передсердь, аутоімунні хвороби, злоякісні онкологічні захворювання, виражені ниркова, печінкова, дихальна недостатність, ендокринні захворювання (крім ЦД 2 типу).

Пацієнти ОГ отримували БТ, яка включала інгібітор АПФ, Я-адреноблокатор, статин, антиагрегант, перо-

Таблиця 1.

Зміни показників ПСР та Тау/Ала у обстежених хворих на фоні проведеного лікування

Показник	ПГ 1 n=21		p	ПГ 2 n=20		p	ПГ 3 n=21		p	КГ n=30		p
	1	2		1	2		1	2		1	2	
ШЕ, к-ть/добу	1922,2 (1871- 1927)	558,2 (471- 627)	<0,05	1919,6 (1849- 1937)	519,2 (371- 707)	<0,05	1872,3 (1571- 1947)	431,2 (271- 507)	<0,05	1889,2 (1851- 1967)	719,2 (671- 827)	<0,05
Тау/Ала	0,033 (0,021- 0,040)	0,061 (0,041- 0,070)	<0,001	0,035 (0,026- 0,040)	0,063 (0,041- 0,080)	<0,001	0,037 (0,026- 0,044)	0,073 (0,051- 0,080)	<0,001	0,034 (0,029- 0,041)	0,048 (0,043- 0,080)	<0,001

Примітки: 1-до лікування, 2-після 12 тижнів лікування

Таблиця 2.

Точка розподілу, оцінка адекватності, операційні характеристики при позитивному і негативному результатах (95 % ДІ)

Показник	COR	AUC	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Тау/Ала	<0,037	0,93 (0,87-1,07)	86,2 (73,7-94,4)	77,2 (68,1-97,1)	93,9 (73-99,5)	77,3 (61,2-81,2)

ральну гіпоглікемічну терапію та додатково МЕ по 1 капсулі 500 мг 2 рази на день і ТН по 1 капсулі 400 мг 3 рази на день. Пацієнти КГ приймали лише препарати БТ ПКС та ЦД 2. З метою вивчення комплексного та ізольованого впливу ТН та МЕ на частоту ПСР, ОГ була розподілена на 3 підгрупи відповідно до додаткового до БТ лікування. У 1 підгрупу (ПГ 1) було включено 21 пацієнта, що отримували ТН, у 2 підгрупу (ПГ 2) – 20 пацієнтів, отримуючих МЕ, у 3 підгрупу (ПГ 3) – 21 пацієнта, що комплексно приймали МЕ та ТН додатково до БТ.

АМК спектр крові пацієнтів визначено методом хроматографії (аналізатор MicrotechnaT339). Кількість ПСР оцінювали за результатами добового ХМЕКГ на системі «Кардіосенс».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами виявлене достовірне ($p < 0,05$) зниження кількості шлуночкових екстрасистол (ШЕ) у пацієнтів ОГ. На вихідному етапі дослідження підгрупи ОГ та КГ

були співставні за середньою кількістю ШЕ. У пацієнтів ПГ 1 на момент рандомізації в середньому реєструвалося 1922,2 (МІ -1871-1927) ШЕ, 1919,6 (МІ -1849-1937) в ПГ 2, 1872,3 (МІ -1571-1947) в ПГ 3, 1889,2 (МІ -1851-1967) в КГ. На фоні проведеного лікування у пацієнтів ОГ було зафіксовано достовірне зниження кількості ШЕ по всіх підгрупах: на 71,09 % у ПГ 1, на 72,39 % у ПГ 2, на 76, 29% у ПГ 3 ($p < 0,05$). У КГ виявлено зменшення числа ШЕ в середньому на 62,3 % ($p < 0,05$). (Табл.1)

На вихідному етапі, за значенням співвідношення Тау/Ала пацієнти підгруп ОГ та КГ були співставні. На фоні проведеного лікування у пацієнтів ОГ було зафіксовано достовірне підвищення Тау/Ала по всіх підгрупах: на 85,09 % у ПГ 1, на 88,39 % у ПГ 2, на 96, 29% у ПГ 3 ($p < 0,001$). У КГ значення Тау/Ала зросло на 42,3 % ($p < 0,05$).

Існуючі літературні дані засвідчують відсутність подібних досліджень, тому нами проведено аналіз нако-

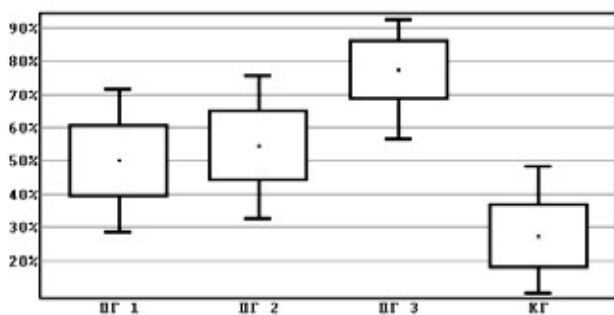


Рисунок 1. Інтервальна оцінка частоти прояву позитивного результату лікування по всіх підгрупах ОГ та КГ.

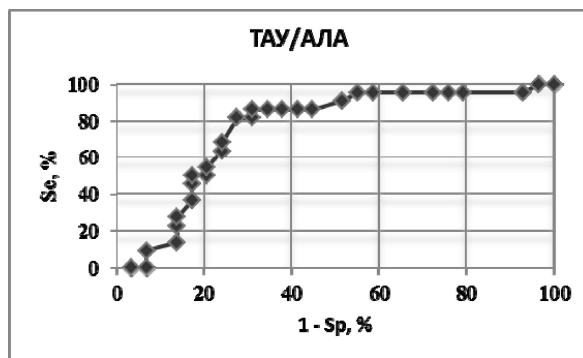


Рисунок 2. Логістична регресійна модель відповідачів та невідповідачів на лікування залежно від вихідного рівня Тау/Ала

пиченої інформації щодо взаємозв'язку обміну Тау та Ала та жирно кислотного метаболізму (ЖКМ) та впливу МЕ та ТН на ПСР.

Доведено, що інгібування фермента стеароїл-СоА-десатурази пригнічує окиснення жирних кислот та підвищує чутливість тканин до інсуліну. Саме цей фермент є зв'язуючою ланкою між АМК та ЖКМ. Експресія цього ензима доведена щодо Тау. [7-9,11].

Зниження вмісту Тау асоційоване з підвищеною збудливістю міокарда та ПСР. Підвищення Ала пояснюється конкурентним гальмуванням Тау та асоціюється з ШЕ ішемічного генезу. Доведено, що Тау сприяє нормалізації внутрішньоклітинного вмісту іонів калію та кальцію у кардіоміоцитах (КМЦ), з чим пов'язана його АТА [10].

АТА МЕ пояснюють пригніченням ним надходження ЖК до мітохондрій, що активізує надходження до них іонів кальцію і, як результат, зменшення їхнього вмісту у цитозолі КМЦ [1,2,4].

Отже, комплексне застосування МЕ та ТН у хворих із ПІКС та ЦД типу 2 не відображене у попередніх дослідженнях, проте накопичена значна кількість даних щодо їхнього ізольованого впливу на ПСР та взаємного потенціювання дії, чим можна пояснити синергічну АТА.

З метою визначити діагностичну цінність Тау/Ала як предиктора ефективності медикаментозної корекції ПСР у пацієнтів з ПІКС та ЦД, проведено ROC аналіз та розрахунок операційних характеристик даної моделі відповідачів та невідповідачів на проведене лікування. (Табл.2, Рис.2)

ВИСНОВКИ

1. Застосування МЕ та ТН протягом 12 тижнів у хворих на ПІКС із ЦД 2 типу позитивно впливає на показники ПСР та АМК спектру крові. 2. Співвідношення Тау/Ала сироватки крові є високочутливим та високо

специфічним предиктором відповіді на медикаментозну корекцію ПСР у пацієнтів з ПІКС та ЦД 2 типу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната // Эксперимент. и клин. фармакотерапия. – Рига: Зинатне, 1991. – Вып. 19. – С. 2329.
2. Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А. и др. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда // Росс. кардиол. журн. – 2005. – №3. – С. 92–98.
3. Соколов Е.И. Пошкодження міокарду і судин при цукровому діабеті / Е.І Соколов // Терапевтичний архів. – 2005. – №12. – С. 9-13.
4. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Толстов С.Н. Место p-fox-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа // Росс. кардиол. журн. – 2011. – №2. – С. 102–110.
5. Boulet MM, Chevrier G, Grenier-Larouche T, Pelletier M, Nadeau M, Scarpa J, et al Alterations of plasma metabolite profiles related to adipose tissue distribution and cardiometabolic risk. Am J Physiol 2015;309:E736–46
6. Broyer S. Amino Acid Transport Across Mammalian Intestinal and Renal Epithelia. Physiol Rev. Jan;88(1), 2008, p.254
7. Chen W., Guo J.X., Chang P. The effect of taurine on cholesterol metabolism. Mol. Nutr. Food. Res. 2012;56:681–690.
8. Elshorbagy A.K., Valdivia-Garcia M., Graham I.M., Palma Reis R., Sales Luis A., Smith A.D., Refsum H. The association of fasting plasma sulfur-containing compounds with BMI, serum lipids and apolipoproteins. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2012;22:1031–1038
9. El-Khairi L., Ueland P.M., Refsum H., Graham I.M., Vollset S.E., European Concerted Action Project Plasma total cysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. Circulation. 2001;103:2544–2549.
10. J. Azuma, A. Sawamura, N. Awata, et al. "Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial," Clinical Cardiology 1985;8(5):276–82.
11. Kim K.S., Oh da H., Kim J.Y., Lee B.G., You J.S., Chang K.J., Chung H.J., Yoo M.C., Yang H.I., Kang J.H., et al. Taurine ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia by reducing insulin resistance and leptin level in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) rats with long-term diabetes. Exp. Mol. Med. 2012;44:665–673.
12. Pratelli R., Pilot G., Journal of experimental botany. Vol. 65, Issue 19, 1, October 2014, p.5535-5556

**РОЛЬ СООТНОШЕНИЯ ТАУРИН / АЛАНИН
КАК ПРЕДИКТОРА ЭФФЕКТИВНОСТИ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ
НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
У ПОСТИНФАРКТНЫХ БОЛЬНЫХ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Беликова Ю. О.

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

Цель исследования: Определить предикторное качество соотношения таурин / аланин (Tau / Ala) в прогнозировании антиаритмической активности таурина (ТН) и мельдония (МЕ) у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2). **Материалы и методы** Обследовано 92 больных с ПИКС и сопутствующим СД 2, которые были разделены на две группы: основную (ОГ), (n = 62): 34 женщины и 28 мужчин, медиана возраста больных – 65,4 года (межквартильный интервал (МИ) – 61-69 лет), и контрольную группу (КГ) (n = 30): 17 женщин и 13 мужчин, медиана возраста – 64,6 лет (МИ 64-67 лет). Пациенты КГ принимали только препараты базисной терапии (БТ) ПИКС и СД 2 типа. С целью изучения комплексного и изолированного влияния ТН и МЕ на частоту ПСР, ОГ была разделена на 3 подгруппы (ПГ) в соответствии с дополнительным к БТ лечению. Определяли аминокислоты и соотношения между ними. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЕКГ) оценивали нарушения сердечного ритма (НСР).

Результаты Выявлено, что эффективность лечения зависит ($p < 0,05$ по критерию Chi-square) от выбранной методики лечения. Установлено, что комплексное применение ТН и МЕ у пациентов ПГ 3 приводит к выраженному уменьшению желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) по сравнению с КГ ($p = 0,02$). Статистически значимого различия эффективности лечения в подгруппах ОГ между собой, и ПГ 1 и ПГ 2 из КГ не выявлено ($p = 0,49$, $p = 0,47$ и $p = 0,64$ соответственно). На фоне проведенного лечения у пациентов ОГ было зафиксировано достоверное повышение Tau / Ala по всем подгруппам.

Выводы Применение МЕ и ТН в течение 12 недель у больных ПИКС с СД 2 типа положительно влияет на показатели ПСР и АМК спектра крови. Соотношение Tau / Ala сыворотки крови является высокочувствительным и высокоспецифичным предиктором ответа на медикаментозную коррекцию ПСР у пациентов с ПИКС и СД 2 типа.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет типа 2, аминокислотный состав крови, таурин, аланин, мельдоний

**THE ROLE OF THE RATIO OF TAURIN / ALANIN
AS A PREDICTOR OF THE EFFICIENCY
OF MEDICAMENOUS CORRECTION OF
CARDIAC RHYTHM DISORDERS IN
POSTINFARCT PATIENTS
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

J. Belikova

Bogomolets National Medical University

The aim: Determine the predictor quality of the taurine / alanine ratio (Tau / Ala) in predicting the antiarrhythmic activity of taurine (TN) and meldonium (ME) in patients with post-infarction cardiosclerosis (PIC) and diabetes mellitus type 2 (T2DM).

Materials and Methods 92 patients were examined with PICS and T2DM, which were divided into two groups: main (MG), (n = 62): 34 women and 28 men, the median age of the patients was 65.4 years (interquartile interval (II) – 61 -69 years), and the control group (CG) (n = 30): 17 women and 13 men, the median age – 64.6 years (II 64-67 years). CG patients took only basic therapy (BT) preparations of PICS and T2DM. In order to study the complex and isolated effect of TN and ME, the MG was divided into 3 subgroups (SG) in accordance with the additional treatment to BT. Amino acids and the ratios between them were determined. According to the results of Holter ECG monitoring (HECM), heart rate disorders (HRD) was evaluated.

Results: It was revealed that the effectiveness of treatment depends ($p < 0.05$ by the Chi-square criteria) on the chosen treatment method. It was established that the combined use of TN and ME in patients SG 3 leads to a pronounced decrease in ventricular arrhythmia (VE) compared with CG ($p = 0.02$). There were no statistically significant differences in the effectiveness of treatment in the MG subgroups between themselves, and SG 1 and SG 2 from the CG were not detected ($p = 0.49$, $p = 0.47$ and $p = 0.64$, respectively). Against the background of the treatment, a significant increase in Tau / Ala in all subgroups was recorded.

Conclusion The use of ME and TN for 12 weeks in patients with PICS with T2DM has a positive effect on the HRD and AMA values of the blood spectrum. The serum Tau / Ala ratio is a highly sensitive and highly specific predictor of the response to the drug correction of HRV in patients with PICS and T2DM.

Key words: post-infarction cardiosclerosis, type 2 diabetes mellitus, taurine, alanine