



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104628** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

A61B 5/00

G01N 33/68 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 07647	(72) Винахідник(и): Яременко Олег Борисович (UA), Дудка Петро Федорович (UA), Іорданова Наталія Харитонівна (UA), Кучмеровська Тамара Муратівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 31.07.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2016, Бюл.№ 3	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ ЗУБЦЕМ Q

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ефективності кверцетину при лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда із зубцем Q, що включає дослідження крові, причому до початку лікування додатково в плазмі крові визначають величини співвідношення концентрації амінокислоти фенілаланіну і концентрації амінокислоти тирозину (Phe/Tyr), і при співвідношенні $\leq 2,1$ оцінюють лікування як ефективне.

UA 104628 U

Корисна модель, що заявляється, стосується медицини, а саме кардіології, і може бути використана для оптимізації лікування хворих з Q-гострим інфарктом міокарда, яким додатково до стандартної терапії призначають внутрішньовенно водорозчинну форму кверцетину.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) на сьогодні є однією з найпоширеніших причин смертності як в Україні, так і в світі [5]. Застосування методів ранньої реваскуляризації міокарда дозволяє знизити смертність від ГІМ, проте в Україні частота їх застосування є дуже низькою і становить близько 5 % хворих з ГІМ (порівняно з європейськими країнами, де цей показник становить близько 80 %) [5]. Отже, проблема розробки нових і підвищення ефективності застосування вже відомих засобів кардіопротекції з метою запобігання розвитку ускладнень і зниження смертності хворих з ГІМ є надзвичайно актуальною [8].

На сьогодні одним із найвідоміших метаболічних кардіопротекторів є кверцетин, який належить до групи флавоноїдів. Його цитопротекторні властивості продовжують активно вивчатись в експериментальних дослідженнях [10], при цьому він широко застосовується для попередження і зменшення ішемічно-реперфузійних пошкоджень в клінічних умовах, зокрема при ГІМ [3]. Доведено, що, з одного боку, кверцетин є одним із найпотужніших антиоксидантів [6], проте з іншого - він здатен чинити прооксидантну, цитотоксичну і проапоптотичну дію [9]. В одному з клінічних досліджень застосування кверцетину в лікуванні ГІМ виявилось ефективним у хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка порівняно з хворими зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка [4]. Тому найоптимальнішим підходом до лікування кверцетином мало б бути призначення його насамперед тим хворим, у яких очікується позитивна відповідь на лікування. Однак критерії передбачення відповіді на лікування кверцетином не розроблені.

Відомо, що ефективність кардіопротекторів залежить, крім віку, статі, коморбідної патології хворого і застосованих методів реваскуляризації міокарда, також ще і від стану ендогенних механізмів кардіопротекції [8]. До останніх згідно з сучасними даними належать, зокрема, RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase), SAFE (Survival Activating Factor Enhancement) та система "ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) - протеїнкіназа-G)", через посередництво яких сучасні метаболічні кардіопротектори реалізують свою захисну дію на клітини міокарда [8]. В дослідженнях останнього десятиріччя було отримано докази щодо важливої ролі амінокислот плазми крові як в патогенезі серцево-судинної патології, так і в реалізації ендогенних шляхів кардіопротекції [11, 16]. Крім того, рівні окремих амінокислот в плазмі крові є незалежними предикторами ускладненого перебігу ГІМ [2, 17].

Найближчим до способу, що заявляється, вибраний як прототип, є спосіб прогнозування ефективності лікування хворих з ГІМ за вихідним значенням і динамікою величини співвідношення концентрацій амінокислоти ізолейцину до амінокислоти фенілаланіну (Ile/Phe) в плазмі крові [7]. В зазначеному дослідженні у хворих з ГІМ спостерігалось менше вихідне співвідношення Ile/Phe порівняно з групою здорових осіб. Збільшення цього співвідношення на тлі лікування до рівня здорових було маркером ефективності призначеної терапії. Такий вибір амінокислотного показника в дослідженні Bodmann K.F і Jurgens P. може мати декілька пояснень. По-перше, в дослідженні RISC (Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease risk) було виявлено зв'язки між інсулінорезистентністю (потужним фактором ризику ускладненого перебігу ГІМ) і рівнем ізолейцину [15]. По-друге, відомо, що амінокислоти з розгалуженим вуглецевим ланцюгом (АРВЛ) (валін, лейцин, ізолейцин) беруть участь у синтезі таких дериватів ароматичних амінокислот (ААК) як серотонін, допамін і норадреналін. Проникнення триптофану (прекурсору серотоніну) в центральну нервову систему через гемато-енцефалічний бар'єр при фізичному навантаженні прямо пов'язано зі зростанням утилізації АРВЛ в м'язах і збільшенням концентрації жирних кислот в плазмі крові, що супроводжується зростанням співвідношення вільного триптофану до АРВЛ [12]. По-третє, фенілаланін є потужним конкурентним інгібітором транспорту до тканин АРВЛ і тирозину [1]. Проте метаболічні кардіопротектори з різними механізмами дії, потребують пошуку амінокислотних маркерів прогнозування їх ефективності, специфічних щодо особливостей фармакодинаміки кожного конкретного препарату.

Відомо, що кверцетин є модулятором активності eNOS, і з цим пов'язана одна з його головних кардіопротекторних властивостей [10]. Проте підвищення активності eNOS можливе лише за відсутності дефіциту кофактору цього ензиму - тетрагідробіоптерину (BH4). За умови дефіциту BH4 навіть нормальний рівень або надлишок аргініну буде супроводжуватися продукцією eNOS вазоконстрикторних активних форм кисню на тлі дефіциту NO, що є патогенетичною ланкою в розвитку серцево-судинної патології та ішемічно-реперфузійного пошкодження [14]. З іншого боку BH4, крім eNOS, є також кофактором гідроксилаз ААК, зокрема, феніл-аланін-гідроксилази, тирозин-гідроксилази, триптофан-гідроксилази. Відомо, що

співвідношення Phe/Tyr є маркером активності фенілаланін-гідроксилази [13]. Активність останньої, в свою чергу, визначається біодоступністю кофактору BH₄, чутливого до перекисного окислення. Внаслідок обмежених можливостей ідентифікації BH₄ в загальній клінічній практиці було запропоновано використовувати співвідношення Phe/Tyr як непрямий маркер його біодоступності. Murr С. та співавт. виявили позитивні кореляційні зв'язки величини співвідношення Phe/Tyr в плазмі крові хворих з ішемічною хворобою серця (n=1196) з рівнями С-реактивного протеїну і неоптерину (який, в свою чергу, тісно корелює зі смертністю від загальних і серцево-судинних причин), а також з віком хворих. Величина співвідношення Phe/Tyr також була більшою у хворих з Q-ГІМ порівняно з хворими з гострим коронарним синдромом без елевачії сегменту ST і негативно корелювала зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), індексом маси тіла, діастолічним і систолічним артеріальним тиском. Враховуючи зазначене вище, можна припустити, що високі вихідні значення співвідношення Phe/Tyr, які непрямо свідчать про наявність дефіциту BH₄, можуть бути маркерами такого стану системи "eNOS - протеїнкіназа-G", при якому неможлива реалізація кардіопротекторного ефекту кверцетину через модуляцію активності eNOS.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у передбаченні можливості отримання позитивної відповіді на лікування кверцетином хворих з Q-ГІМ на основі оцінки вихідного співвідношення Phe/Tyr в плазмі крові. Такий підхід дає можливість застосовувати зазначений метаболічний кардіопротектор додатково до стандартної терапії насамперед у категорії хворих з передбаченою позитивною відповіддю на його призначення.

Технічним результатом є підвищення ефективності лікування хворих з Q-гострим інфарктом міокарда.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає дослідження крові, згідно корисної моделі, до початку лікування додатково в плазмі крові визначають величини співвідношення концентрації амінокислоти фенілаланіну і концентрації амінокислоти тирозину (Phe/Tyr), і при співвідношенні $\leq 2,1$ оцінюють лікування як ефективне.

Для вирішення поставленої задачі нами було проаналізовано основні демографічні, клінічні, інструментальні та лабораторні показники, а також вихідні (в день госпіталізації) рівні ізолейцину (Ile), фенілаланіну (Phe), тирозину (Tyr) та співвідношення Ile/Phe (прототип) і Phe/Tyr в плазмі крові хворих з Q-ГІМ.

Проспективно обстежено 51 хворого з Q-ГІМ (76,5 % - чоловічої статі; середній вік - $58,84 \pm 9,14$ року) та 17 практично здорових осіб, співставних з хворими за віком і статтю.

Всім хворим крім стандартної медикаментозної терапії, яка включала аспірин та/або тієнопіридинові антитромбоцитарні засоби, нефракціонований гепарин, низькомолекулярні гепарини, β -адреноблокатори, нітрати, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту і статини, було призначено розчинну форму кверцетину - корвітин (виробництва ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ") у вигляді внутрішньовенної 30-45-хвилинної інфузії після розчинення 0,5 г препарату в 50 мл 0,9 % розчину NaCl. Препарат вводили одразу після забору крові для аналізу в день госпіталізації з повторними інфузіями через 2 і 12 годин, на другу і третю добу з інтервалом 12 год., на четверту і п'яту добу - однократно.

Всім хворим було проведено ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) на перший і десятий день госпітального періоду за загальноприйнятою методикою з використанням ультразвукової системи "ALOKA SSD-1700" (Японія). Критерієм позитивної відповіді на лікування було обрано різницю між величинами індексу регіональної скоротливості лівого шлуночка (ІРСЛШ) на перший і на десятий день госпітального періоду (ΔІРСЛШ). Вибір даного показника ґрунтувався на доведених властивостях кверцетину збільшувати масу життєздатного міокарда при ГІМ. Мінімальне значення ΔІРСЛШ дорівнювало 1/16 або 0,0625 (де 16 - загальна кількість сегментів лівого шлуночка). Величина ΔІРСЛШ $> 0,0625$ була обрана критерієм позитивного терапевтичного ефекту, що означало збільшення мінімум на один кількості нормокінетичних сегментів лівого шлуночка на десятю добу внаслідок нормалізації скоротливої функції в одному гіпокінетичному сегменті або перехід мінімум одного акінетичного сегменту в стан гіпокінезу. Хворі з позитивним терапевтичним ефектом сформували групу "відповідачів". Всі інші хворі увійшли до групи "невідповідачів".

Вихідні концентрації Ile, Phe та Tyr в плазмі крові (мг/дл) було визначено методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії з використанням автоматичного амінокислотного аналізатора моделі AAA-339 фірми "Mikrotechna" (Чехія).

Для виявлення зв'язку між розвитком позитивного терапевтичного ефекту і вихідними величинами співвідношень Ile/Phe та Phe/Tyr в плазмі крові було використано метод бінарної логістичної регресії з обчисленням відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчого інтервалу (ДІ).

Позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 31 хворого (60,8 %). В групу "невідповідачів" увійшло 20 хворих з АІСЛШ<0,0625. Групи відповідачів і невідповідачів вірогідно не відрізнялись за частотою призначення базисних препаратів. Група відповідачів характеризувалась вірогідно меншими частотою ХСН в анамнезі та частотою гострої ЛТТН Killip II-III в день госпіталізації (45,2 % та 38,7 %, відповідно) порівняно з групою невідповідачів (75,0 %; $p<0,05$ та 80,0 %, $p<0,01$, відповідно).

В групі відповідачів госпітальний період захворювання рідше ускладнювався розвитком стійкої / пізньої (після третьої доби госпітального періоду) лівошлуночковою недостатності та формуванням аневризми лівого шлуночка (12,9 % та 0,0 %, відповідно) порівняно з групою невідповідачів (65,0 %; $p<0,001$ та 20,0 %; $p<0,05$, відповідно). Підгрупи відповідачів та невідповідачів не відрізнялись за частотою передньої локалізації Q-ГІМ, частотою призначення наркотичних засобів в день госпіталізації, тривалістю від виникнення перших симптомів захворювання до моменту госпіталізації, величинами систолічного та діастолічного артеріального тиску, частотою випадків синусової тахікардії в день госпіталізації.

Аналіз лабораторних даних виявив, що невідповідачі характеризувались більшим вихідним рівнем сечовини в крові порівняно з відповідачами ($8,41\pm 2,50$ та $7,07\pm 1,99$; $p<0,05$).

Вихідні концентрації Ile, Phe та Tyr в плазмі крові не мали вірогідної відмінності в групах відповідачів і невідповідачів (табл. 1).

Як видно з табл. 1 невідповідачі характеризувались меншим рівнем Tyr і більшим рівнем Phe в плазмі крові порівняно з групою здорових осіб. Внаслідок цього співвідношення Phe/Tyr у невідповідачів було вірогідно більшим як порівняно зі здоровими особами, так і порівняно з хворими із групи відповідачів. Натомість вірогідної різниці між групами відповідачів та невідповідачів за співвідношенням Ile/Phe (прототип) не знайдено.

Логістичний регресійний аналіз дозволив встановити, що розвиток позитивного терапевтичного ефекту у хворих з Q-ГІМ вірогідно корелював з меншим вихідним значенням Phe/Tyr в плазмі крові. Багатофакторний логістичний регресійний аналіз виявив, що вихідне значення Phe/Tyr було предиктором позитивного терапевтичного ефекту, незалежним від демографічних, анамнестичних, клінічних та лабораторних показників, за якими вірогідно різнились групи відповідачів і невідповідачів (табл. 2). При цьому прототип (співвідношення Ile/Phe) не продемонстрував вірогідної прогностичної значущості ($p>0,05$).

Таблиця 1

Вихідні значення амінокислотних показників в плазмі крові хворих з Q-ГІМ, які відповіли і не відповіли на лікування

Показник (М±а)	Здорові особи	Хворі з Q-ГІМ	
	n=17	Невідповідачі n=14	Відповідачі n=22
Ile, мг/дл	0,682±0,254	0,772±0,281	0,823±0,645
Tyr, мг/дл	0,845±0,134	0,750±0,494 [#]	0,956±0,576
Phe, мг/дл	1,180±0,416	1,560±0,536 [#]	1,600±1,233
Ile/Phe	0,604±0,250	0,500±0,097	0,482±0,243
Phe/Tyr	1,437±0,593	2,406±0,740 ^{##}	1,703±0,767 [*]

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з невідповідачами; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ порівняно зі здоровими особами (з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні).

Таблиця 2

Логістичний регресійний аналіз залежності розвитку позитивного терапевтичного ефекту від вихідного значення Phe/Tyr в плазмі крові у хворих на Q-ГІМ при лікуванні кверцетином

Показник	ВШ (95 % ДІ)	p^1	p^2
Ile/Phe (модель 1)	1,586 (0,051-49,016)	0,892	0,792
Phe/Tyr (модель 1)	0,303 (0,104-0,883)	0,014	0,029
Phe/Tyr (модель 2)	0,301 (0,099-0,913)	0,003	0,034
Phe/Tyr (модель 3)	0,211 (0,064-0,691)	0,0002	0,010
Phe/Tyr (модель 4)	0,317 (0,109-0,920)	0,0186	0,0345
Phe/Tyr (модель 5)	0,275 (0,084-0,897)	0,0034	0,032

Примітка, p^1 для коефіцієнта χ^2 відповідного рівняння логістичної регресії; p^2 для коефіцієнта регресії амінокислотного показника в логістичній регресійній моделі; модель 1 - однофакторна логістична регресійна модель з включенням лише амінокислотного показника; модель 2 (Phe/Tyr, ХСН, стенокардія напруги, попередній ГІМ в анамнезі, паління, ожиріння); модель 3 (Phe/Tyr, вік, стать, локалізація ГІМ, час від початку симптомів до госпіталізації, наявність гострої ЛШН в день госпіталізації); модель 4 (Phe/Tyr, кількість лейкоцитів ($\cdot 10^9/\text{л}$) в крові, ШОЕ (мм/год.), загальний білок (г/л) плазми крові); модель 5 (Phe/Tyr, ХСН, гостра ЛШН в день госпіталізації, рівень сечовини в плазмі крові (ммоль/л), швидкість клубочкової фільтрації (мл/год.), яку розраховували за формулою Cockcroft-Gault, наявність систолічної дисфункції ЛШ в день госпіталізації).

ROC (Receiver Operator Characteristic) аналіз виявив добру якість логістичної регресійної моделі за участю співвідношення Phe/Tyr для прогнозування позитивної відповіді на лікування (площа під ROC-кривою 0,745; 95 % ДІ 0,573-0,875; $p=0,006$). Значення співвідношення Phe/Tyr $\leq 2,058$ (95 % ДІ 1.293-2.058) характеризувалось чутливістю 81,82 % і специфічністю 71,43 % в прогнозуванні позитивної відповіді у хворих, які отримують кверцетин.

Невідповідність між нашими даними (низька прогностична значущість Ile/Phe, натомість висока - Phe/Tyr) та прототипом (висока передбачувальна цінність Ile/Phe) може бути обумовлена специфікою патогенетичної дії препаратів, ефективність яких прогнозувалась: в прототипі введення суміші амінокислот у вигляді внутрішньовенної інфузії вирівнювало амінокислотний дисбаланс в плазмі крові через поповнення пулу тих амінокислот, які були в дефіциті. Що стосується кверцетину, то його ефективність обумовлена перш за все здатністю модулювати активність ферментів (особливо eNOS), зокрема через пригнічення перекисного окислення.

Отже, поставлена задача вирішується тим, що, на відміну від прототипу, де ефективність лікування прогнозувалась за вихідним співвідношенням Ile/Phe в плазмі, у запропонованому способі для прогнозування відповіді на терапію з додаванням кверцетину використовують визначення вихідного співвідношення Phe/Tyr в плазмі крові: позитивний результат лікування з високою вірогідністю очікується у хворих зі співвідношенням Phe/Tyr $< 2,1$.

Отримані результати дозволяють рекомендувати запропонований спосіб до впровадження в практичну медицину. Спосіб був апробований в кардіологічному відділенні для лікування хворих на інфаркт міокарда Київської міської клінічної лікарні № 3, на кафедрі внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Джерела інформації:

1. Аминокислоты в медицине / В.И. Западнюк, Л.П. Купраш, М.У. Заика, И.С. Безверхая. - Киев: Здоров'я, 1982. - 200 с.
2. Амінокислотний спектр плазми крові хворих з гострим інфарктом міокарда із зубцем Q та фракцією викиду лівого шлуночка більше 40 %, ускладненим стійкою/пізньою лівошлуночковою недостатністю / Яременко О.Б., Дудка П.Ф., Іорданова Н.Х., Кучмеровська Т.М. // Серце і судини. - 2015. - № 1. - С. 37-46.
3. Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин) / Под ред. А.А. Мойбенко. - Киев: Наукова думка, 2012. - 274 с.
4. Пархоменко А.Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота. // Укр.мед.часопис, 2005, № 2. - с. 45-51.

5. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз (Аналітико-статистичний посібник) / Під ред. В.М. Коваленка та В.М. Корнацького. - Київ, 2013. - 240 с.

6. Akhlaghi M. Preconditioning and acute effects of flavonoids in protecting cardiomyocytes from oxidative cell death [Електронний ресурс] / Akhlaghi M., Bandy B. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity.-2012. - V. 2012, Article ID 782321, 9 pages. - Режим доступу до журн.: doi:10.1155/2012/782321.

7. Bodmann K.F. Plasma amino acid concentrations and isoleucine-phenylalanine quotient in patients with acute myocardial infarct during amino acid infusion [Електронний ресурс] / Bodmann K.F., Jurgens P. // Med Klin (Munich). - 1997. - V. 92(7). - P. 376-80. - Режим доступу до журн.: <http://vsw.medscape.com/medline/abstract/9324620>.

8. Heusch G. The coronary circulation in cardioprotection: more than just one confounder / Heusch G. Kleinbongard P., Skyschally A. et al. // Cardiovascular Research. - 2012. - V. 94. - P. 237-245.

9. Lemmens K.J.A. The minor structural difference between the antioxidants quercetin and 4'-O-methylquercetin has a major impact on their selective thiol toxicity / Lemmens K.J.A., Vrolijk M.F., Bouwman F.G. et al. // Int. J. Mol. Sci.-2014. - V. 15. - P. 7475-7484.

10. Liu H. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats / Liu H., Guo X., Chu Y. et al. // Gene.-2014. - V. 545 (1, Jul 15). - P. 149-155.

11. Mangoni A. A. Serum thiols and cardiovascular risk scores: a combined assessment of transsulfuration pathway components and substrate/product ratios [Електронний ресурс] / A. A. Mangoni, A. Zinellu, C. Carru et al. // журн.: <http://www.translational-medicine.com/content/1/1/99>.

12. Meeusen R. Exercise, nutrition and the brain/R. Meeusen // Sports Med.-2014. -V. 44 (Suppl 1). - S.47-56.

13. Murr C. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with higher phenylalanine to tyrosine ratios: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study [Електронний ресурс] / C. Murr, T. B. Grammer, A. Meinitzer et al. // Journal of Amino Acids.-2014. - V. 2014, Article ID 783730, 6 pages.

14. Rochette L. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? /Rochette L., Lorin J., Zeller M. et al. // Pharmacol. Ther.-2013. - V. 140(3). - P. 239-257.

15. Xie W. Genetic variants associated with glycine metabolism and their role in insulin sensitivity and type 2 diabetes / W. Xie, A. R. Wood, V. Lyssenko, et al. // Diabetes.-2013. - V. 62. - P. 2141-2150.

16. Wang X. Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidant stress / X. Wang, L. Cuib, J. Josepha et al. // J. Mol. Cell. Cardiol.-2012. - V. 52(3). - P. 753-760.

17. Washio T. Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction / Washio T., Nomoto K., Watanabe I. et al. // Int. Heart J.-2011. - V. 52. -P. 224-228.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки ефективності кверцетину при лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда із зубцем Q, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що до початку лікування додатково в плазмі крові визначають величини співвідношення концентрації амінокислоти фенілаланіну і концентрації амінокислоти тирозину (Phe/Tyr), і при співвідношенні $\leq 2,1$ оцінюють лікування як ефективне.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601