

УДК 616.127-005.8+616.61]-085

Нефропротекторный эффект кверцетина у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST после перкутанных коронарных вмешательств: результаты анализа «случай – контроль»

А.В. Шумаков, А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, А.А. Сопко

*ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *острый коронарный синдром, острое повреждение почек, профилактика, кверцетин*

Одним из частых осложнений раннего периода острого коронарного синдрома (ОКС) является острое повреждение почек (ОПП). Факторами, запускающими или потенцирующими это состояние, являются: острая недостаточность почечного кровотока как следствие сердечной недостаточности (кардиоренальный синдром) [6, 26], анемия, применение нефротоксичных препаратов, в том числе рентгеноконтрастных агентов (РКА). В зависимости от используемых дефиниций и нозологических предпосылок частота развития ОПП у госпитализированных больных составляет от 3,2 до 50 % [15, 24]. При этом постановка диагноза ОПП и оценка его тяжести в первую очередь базируются на динамике показателей уровня креатинина и мочевины крови [19].

Фермент 5-липоксигеназа (5ЛОГ) играет важную роль как в инициализации иммунно-воспалительных процессов (продуцируя лейкотриены и другие субстанции, активирующие хемотаксис клеток лейкоцитарного звена и обуславливающие часть провоспалительных изменений в очаге иммунной реакции), так и в онкогенезе [9, 27]. В то же время, 5ЛОГ участвует в метаболизме омега-3-жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) с образованием специфических продуктов липоксинов и резольвинов (D- и E-серий), являющихся сигнальными для

разрешения процессов воспаления и инициализации процессов заживления тканей [14]. Несмотря на это есть данные, свидетельствующие, что в условиях острого повреждения почек (экспериментальная ишемия/реперфузия) влияние 5ЛОГ на их функцию изначально отрицательное [28]. Также описана связь активности 5ЛОГ (в зависимости от варианта гена, кодирующего этот фермент) с выраженностью системного атеросклероза и уровнем маркеров системного воспалительного процесса у человека [14]. Блокирование активности 5ЛОГ возможно как непосредственным воздействием на фермент (фосфорилирование серина-523 при участии протеинкиназы А), так и подавлением выработки субстрата для провоспалительной активности 5ЛОГ (в частности, блокирование активности фосфолипазы А2) [12]. Одним из блокаторов 5ЛОГ является флавоноид кверцетин. Имеются экспериментальные данные о нефропротективном эффекте кверцетина на фоне химиотерапии [17], терапии антибиотиками [18] и при диабетической нефропатии [8]. В клинике терапия кверцетином сопровождалась улучшением функционального состояния почек при гломерулонефрите [5].

Цель работы – с помощью ретроспективного анализа оценить влияние внутривенной формы кверцетина на показатели функции почек и

частоту развития острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST, которым была проведена коронароангиография с введением рентгеноконтрастных агентов.

Материал и методы

В основу работы положены результаты ретроспективного анализа 254 случаев ОКС с элевацией сегмента ST, реализовавшегося в острый инфаркт миокарда (ОИМ) с зубцом Q: 212 мужчин и 42 женщины в возрасте от 21 до 78 лет (в среднем $(54,4 \pm 0,7)$ года), проходивших лечение и обследование в отделе реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины и поступивших в первые 12 ч заболевания (в среднем через $(3,9 \pm 0,2)$ ч от момента развития ангинозного приступа). Диагноз ОИМ устанавливали на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев, которые соответствовали рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ, Европейского общества кардиологов и нормативным документам МЗ Украины [4].

Всем больным данной когорты при поступлении в стационар проводили коронароангиографию (КАГ) и при наличии показаний – последующую перкутанную коронарную ангиопластику и/или стентирование. В исследование не включали больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IIБ–III стадии, истинным кардиогенным шоком, тяжелой формой сахарного диабета, гипертонической болезнью III стадии, выраженной почечной и печеночной недостаточностью, нарушениями в системе гемостаза.

Для всех больных имелись данные динамики уровня креатинина в сыворотке крови от исходного показателя до 3 сут. В качестве основной конечной точки учитывали случаи ОПП, определяемого как повышение креатинина в сыворотке крови ≥ 44 мкмоль/л или увеличение уровня креатинина по сравнению с исходным на 25 % и больше. Согласно данным критериям, развитие ОПП наблюдали у 40 (15,7 %) больных.

В дальнейшем с помощью автоматизированного алгоритма подбора сопоставимых пар случаев на основе статистического пакета Microsoft Excel из общей когорты были отобраны две группы пациентов в соотношении 1 : 1. В основную группу включили 24 больных, которым в ранние сроки заболевания (при поступлении в

стационар) назначали внутривенную инфузию инъекционной формы кверцетина (корвитин, 500 мг исходно, затем 500 мг через 2 ч и в дальнейшем 500 мг каждые 12 ч, курс лечения 5 дней); 24 пациента, не получавших исследуемой терапии, составили контрольную группу. При автоматизированном отборе учитывали сопоставимость по 10 клиническим критериям (возраст, пол, масса тела, передняя локализация ОИМ, курение, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, триметазидина, статинов, энтеросорбентов, антагонистов альдостерона). Приближение при сопоставлении количественных показателей составляло 1 сигму для вариационного ряда данного показателя в исходной группе.

Кроме того, группы были также равны по частоте встречаемости сахарного диабета, застойной сердечной недостаточности, затяжного болевого синдрома в первые сутки ОИМ и сопоставимы по целому ряду анамнестических и исходных клинико-инструментальных признаков, а также репрезентативны по отношению к исходной когорте. Клиническая характеристика больных исходной группы и групп сравнения представлена в *табл. 1*.

Больные получали базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями, включающую β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антикоагулянты, дезагреганты. С целью повышения устойчивости миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению в ранние сроки ОИМ части больных назначали триметазидин. При наличии сахарного диабета проводили антигипергликемическую терапию. Для профилактики желудочно-кишечных кровотечений больным с высоким риском назначали блокаторы протонной помпы. Нитраты, наркотические анальгетики, диуретики, антиаритмические препараты применяли в ходе лечения при появлении показаний к их назначению (рецидивирующая ангинозная боль, нарастание явлений левожелудочковой недостаточности, появление жизнеугрожающих нарушений ритма) в рекомендованных дозах. Характеристика терапии раннего периода ОИМ в исходной группе больных и в группах сравнения приведена в *табл. 2*.

Анализ данных о клиническом течении первых 7–10 суток ОИМ включал оценку частоты выявления у больных разных групп таких неге-

Таблица 1
Исходная характеристика больных с ОИМ, включенных в исследование

Показатель	Исходная группа (n=254)	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=24)
Возраст, годы	54,4±0,7	57,6±1,5	54,7±1,4
Рост, см	172,9±0,5	172,7±1,0	171,9±1,1
Масса тела, кг	83,4±0,8	82,1±2,0	82,9±2,3
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8±0,3	27,5±0,6	27,9±0,7
Время от начала ОИМ до госпитализации, ч	3,9±0,2	4,5±0,7	4,0±0,5
Мужчины	212 (83,5 %)	23 (95,8 %)	23 (95,8 %)
Артериальная гипертензия	140 (55,1 %)	13 (56,5 %)	17 (73,9 %)
ХСН I–II стадии в анамнезе	30 (11,8 %)	2 (8,3 %)	2 (8,3 %)
Сахарный диабет	26 (10,4 %)	2 (8,2 %)	2 (8,3 %)
Курение	60 (23,6 %)	1 (4,2 %)*	2 (8,3 %)
Перенесенный инфаркт миокарда	30 (11,8 %)	6 (25,0 %)	3 (12,5 %)
Стенокардия в анамнезе	68 (26,8 %)	7 (29,2 %)	8 (33,3 %)
Нестабильная стенокардия перед ОИМ	81 (31,9 %)	6 (25,0 %)	7 (29,2 %)
Передняя локализация ОИМ	154 (60,6 %)	11 (45,8 %)	12 (50,0 %)
Лабораторные и клинические показатели на 1-е сутки ОИМ			
ОЛЖН	72 (28,3 %)	7 (29,2 %)	5 (20,8 %)
Фибрилляция желудочков / желудочковая тахикардия	20 (7,9 %)	1 (4,2 %)	2 (8,3 %)
ЖЭС (≥ II класс по В. Lowen)	104 (40,9 %)	8 (33,3 %)	12 (50,0 %)
Креатинин, мкмоль/л	90,2±1,6	88,9±5,6	89,2±4,6
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин	82,2±1,3	83,9±3,6	85,5±3,3
Гемоглобин, г/л	141,4±0,8	141,4±2,8	139,4±1,6
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	10,5±0,2	9,7±0,7	10,4±0,9
К ⁺ , ммоль/л	4,4±0,02	4,5±0,1	4,5±0,1
Na ⁺ , ммоль/л	143,1±0,2	144,5±0,6	143,0±0,7
Общий билирубин, ммоль/л	14,2±0,5	14,3±1,3	16,1±2,1
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	52,2±3,3	47,5±13,2	55,1±8,1
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	70,0±6,5	78,7±18,5	62,0±13,6
Глюкоза, ммоль/л	7,8±0,2	7,7±0,5	7,0±0,4
Общий холестерин, ммоль/л	6,0±0,1	6,0±0,4	5,8±0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,1	1,4±0,2	1,4±0,2
Фракция выброса ЛЖ, %	47,3±0,6	46,3±2,0	46,6±1,8
КДИ ЛЖ, мл/м ²	59,1±1,2	62,8±4,2	60,0±2,5

Примечание. Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля, количественные – в виде $M \pm m$. * – различие показателя статистически значимо по сравнению с таковым в исходной группе ($P < 0,05$). ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КДИ – конечнодиастолический индекс.

моррагических осложнений: персистирующей более 3 суток ОЛЖН согласно классификации Т. Killip (класс II и выше), формирование острой аневризмы ЛЖ по данным эхокардиографии, наличие клинических проявлений миокардиальной ишемии (возобновление ангинозных болей в период после проведения реперфузионной терапии, развитие стойкой постинфарктной стенокардии и/или рецидива инфаркта миокарда), а также других нелетальных осложнений (включавших, в частности, развитие госпитальной

пневмонии, внутрисердечного тромбообразования, развитие острого перикардита, синдрома Дресслера). В качестве геморрагических осложнений учитывали как случаи клинического кровотечения (из места пункции при проведении КАГ, желудочно-кишечные), так и случаи снижения в динамике уровня гемоглобина на ≥ 30 г/л. Случаи развития тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения, разрывов миокарда/острой клапанной дисфункции в группах отсутствовали.

Таблица 2

Медикаментозная терапия больных с ОИМ, включенных в исследование

Показатель	Исходная группа (n=254)	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=24)
Стентирование после КАГ	183 (72 %)	20 (83,3 %)	20 (83,3 %)
Бета-адреноблокаторы			
Внутривенные	58 (22,8 %)	6 (25,0 %)	3 (12,5 %)
Пероральные	249 (98 %)	23 (95,8 %)	24 (100 %)
Нитраты			
Внутривенные	113 (44,5 %)	13 (54,2 %)	15 (62,5 %)
Пероральные	98 (38,9 %)	13 (54,2 %)	12 (50,0 %)
Ингибиторы АПФ	210 (82,7 %)	20 (83,3 %)	20 (83,3 %)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	18 (7,1 %)	1 (4,2 %)	2 (8,3 %)
Дезагреганты			
Ацетилсалициловая кислота	226 (89 %)	21 (87,5 %)	20 (83,3 %)
Антагонисты АДФ-рецепторов в т. ч. тикагрелор	234 (92,1 %) 10 (3,9 %)	23 (95,8 %) 0	22 (91,7 %) 0
Статины	181 (71,3 %)	16 (66,7 %)	16 (66,7 %)
Нефракционированный гепарин	254 (100 %)	24 (100 %)	24 (100 %)
Низкомолекулярные гепарины	197 (77,6 %)	19 (79,2 %)	16 (66,7 %)
Антагонисты альдостерона	88 (34,6 %)	5 (20,8 %)	5 (20,8 %)
Диуретики	36 (14,2 %)	5 (20,8 %)	5 (20,8 %)
Триметазидин	103 (40,6 %)	14 (58,3 %)	14 (58,3 %)
Сахароснижающие препараты	22 (8,7 %)	2 (8,3 %)	2 (8,3 %)
Пероральные сорбенты	6 (2,4 %)	1 (4,2 %)	0

Примечание. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($P > 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Согласно данным серийного анализа уровня креатинина крови, повышение уровня креатинина от исходного наблюдали у 37,5 % больных основной группы, применявших кверцетин, и у 56,5 % – в контрольной группе ($P > 0,1$). При этом у пациентов, у которых было отмечено повышение уровня креатинина, средний прирост уровня креатинина по сравнению исходным показателем в группе применения кверцетина был несколько ниже, чем в контрольной, – соответственно $(16,8 \pm 2,7)$ и $(32,3 \pm 6,0)$ % ($P < 0,05$). В то же время, частота выявления ОПП в группе применения кверцетина была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (4,2 по сравнению с 33,3 %, $P < 0,05$) (рис. 1).

При анализе показателей клинического течения госпитального периода ОИМ (рис. 2) выявлено, что, при равной частоте геморрагических осложнений (4,2 % в группе применения кверцетина по сравнению с 4,2 % в группе контроля, различия статистически не значимы), наблюдалась тенденция к меньшему количеству негеморрагических осложнений, связанных с текущим ОИМ, у больных основной группы (29,2

по сравнению с 58,3 % у пациентов контрольной группы, $P = 0,08$). И хотя различия между группами по количеству пациентов с осложненным течением ОИМ не достигли диагностической значимости (33,3 % в группе кверцетина по сравнению с 58,3 % в группе контроля, $P = 0,15$), но кумулятивное количество клинических событий госпитального периода в группах статистически значимо отличалось (11 (45,8 %) из 24 в группе применения кверцетина и 20 (91,7 %) из 24 в контрольной группе, $P < 0,01$). При этом различия по отдельным категориям клинических событий не достигали статистической значимости ввиду малого количества пациентов в анализе (табл. 3).

Таким образом, в данной работе получены данные о более низкой частоте развития ОПП у больных с ОКС с элевацией сегмента ST на фоне лечения инъекционной формой кверцетина, начатого до введения РКА. Помимо негативного влияния на клиническое состояние больного в госпитальный период, ОПП с высокой частотой трансформируется в хроническую почечную недостаточность, которая, в свою очередь, существенно влияет на отдаленный прогноз [13, 16, 18]. Одним из основных механизмов разви-

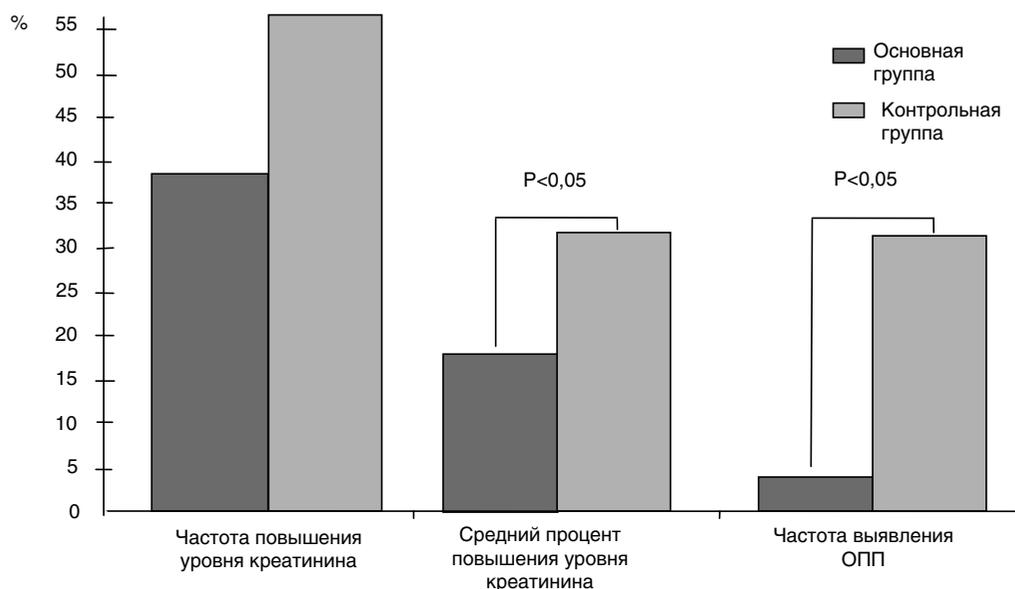


Рис. 1. Динамика почечной функции у больных исследуемых групп по данным серийного анализа уровня креатинина крови.

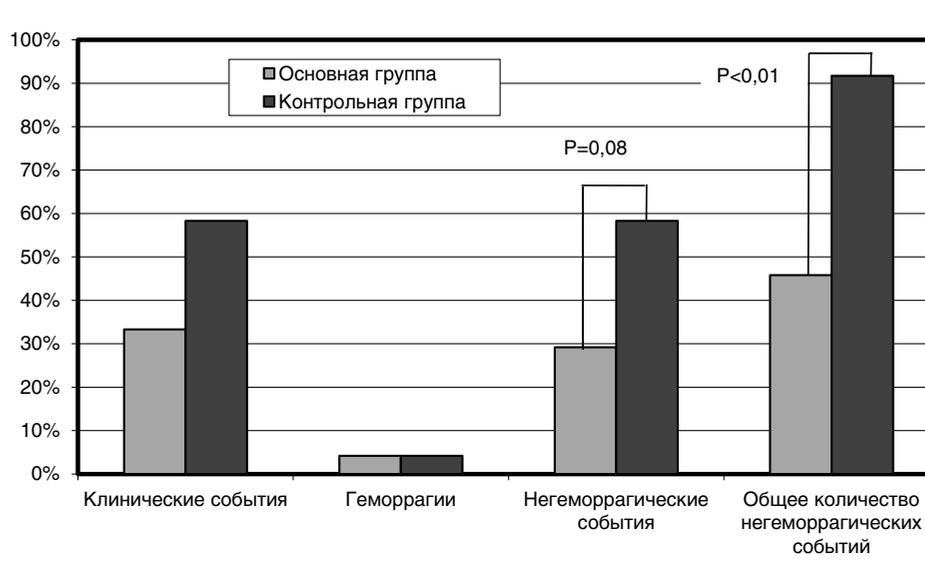


Рис. 2. Течение госпитального периода у больных исследуемых групп.

Таблица 3
Частота негеморрагических осложнений, связанных с ОИМ, у больных исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=24)
Возвратная ишемия / рецидив ИМ	2 (8,3 %)	3 (12,5 %)
Острая аневризма ЛЖ	2 (8,3 %)	4 (16,7 %)
Желудочковая экстрасистолия (II класс по В. Lowп и выше)	2 (8,3 %)	6 (25,0 %)
Персистирующая ОЛЖН	1 (4,2 %)	3 (12,5 %)
Другие	4 (16,7 %)	4 (16,7 %)

тия ОПП у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST на фоне проведения КАГ является обусловленная острой сердечной недостаточностью или (на сегодня – примерно в трети всех случаев ОКС) токсическим воздействием РКА ишемия клубочково-канальцевой системы почек (преимущественно дистальных отделов восходящей части петли Генле, где концентрация нефротоксичных субстанций в 144 раза превышает таковую в крови, а соотношение между потребностью в кислороде и его доставкой у клеток эндотелия наиболее высокое) [25]. В экс-

периментальной модели ишемии/реперфузии показано, что активация 5ЛОГ в ответ на подобное воздействие приводит к более выраженному воспалительному ответу (лейкоцитарная инфильтрация, продукция молекул адгезии), повреждению (согласно биохимическим маркерам) и нарушению функции (снижение СКФ) почек, причем блокирование 5ЛОГ препаратом зилеутон значительно снижало выраженность этих последствий острого повреждения почек [28]. Имеются клинические данные, подтверждающие провоспалительное (как прямое – вследствие хемотаксического/осмотического повреждения почечного эндотелия самим агентом, так и опосредованное острой ишемией тубулярной системы почек, вызванной вазоспазмом в ответ на индуцированное РКА высвобождение соответствующих субстанций) и проапоптотическое влияние РКА (увеличивающееся со снижением диуреза и pH мочи) на почки с последующим нарушением их функции [11, 21]. В частности, у пациентов, у которых наблюдалось развитие ОПП после введения контраста, отмечали статистически значимо более высокие уровни С-реактивного белка на вторые сутки (22,5 по сравнению с 9 мг/л в группе без ОПП, $P < 0,01$) [29]. В связи с этим использование противовоспалительного потенциала кверцетина, основанного на блокаде 5ЛОГ, является вполне обоснованным, что и подтверждают результаты данной работы.

Другие возможные нефропротективные механизмы действия кверцетина в условиях острой ишемии почек (на фоне введения РКА, или обусловленной кардиоренальным синдромом) включают: а) угнетение ядерного фактора κB ; б) модулирование активности NO-синтазы и стимуляцию эндотелийзависимой вазодилатации; в) влияние на метаболизм нейтрофильных гранулоцитов; г) preconditionирование с подавлением механизмов развития апоптоза, оксидативного стресса и иммунной дисфункции [3, 7, 22, 23, 30]. В частности, антиоксидантный эффект внутривенной формы кверцетина обусловлен в большей степени активностью его метилированных метаболитов: 3'-О-метил(изорамнетин) и 4'-О-метил(тамариксетин) кверцетинов, образующих низкотоксичные соединения при связывании супероксиданиона и других активных форм кислорода в присутствии глутатиона [2, 20], при этом относительно цитотоксичная нативная

форма кверцетина с преимущественно прооксидантной, проапоптотической и мутагенной активностью составляет лишь около 2 % от общей концентрации в плазме крови этого флавоноида, а тот факт, что метилированные катехол-О-метилтрансферазой формы кверцетина в меньшей степени подвергаются дальнейшему метаболизму в печени и в значительном объеме выводятся через почки, позволяет предположить, что концентрация лекарственного вещества в петле Генле (особенно в дистальной ее части) достаточна для оказания аддитивного эффекта *in situ* [10].

Среди ограничений данного исследования следует, в первую очередь, отметить его ретроспективность, которая до известной степени компенсируется применением субъективно-независимого автоматизированного алгоритма подбора сопоставимых пар «случай – контроль». Возможное влияние на лабораторные показатели почечной функции сопутствующего лечения (в первую очередь препаратов из группы антагонистов альдостерона, ингибиторов АПФ и статинов) было максимально учтено при формировании протокола работы алгоритма подбора сопоставимых пар. Тем не менее, полученные результаты нуждаются в дальнейшей верификации в проспективном исследовании с привлечением большего количества пациентов.

Выводы

1. Применение инъекционной формы кверцетина у больных в острой фазе инфаркта миокарда ассоциировано с более низкой частотой развития острого развития почек на фоне последующего введения рентгеноконтрастных агентов.

2. Терапия кверцетином связана с более благоприятным клиническим течением госпитального периода инфаркта миокарда (за счет более низкой частоты негеморрагических событий).

Полученные данные требуют дальнейшего изучения в проспективном исследовании с привлечением большего количества пациентов.

Конфликта интересов нет.

Автор проекта статьи – А.Ш., критическую оценку материала и внесение смысловых правок осуществляли А.П. и С.К. Необходимую помощь в формировании базы данных и подготовки ее к дальнейшей статистической обработ-

ке оказали С.К. и А.С. Все соавторы внесли значительный вклад в написание статьи и одобрили ее окончательный вариант.

Литература

1. Горошко О.М., Заморський І.І., Геруш О.В. Нейропротекторні властивості препаратів кверцетину (корвітин та ліпофлавіон) на моделі гентаміцинової нефропатії // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – № 3 (29). – С. 19–22.
2. Зупанец І.А., Подпрудников Ю.В., Шаламай А.С., Безуглая Н.П. Изучение фармакокинетики лекарственного препарата «Корвитин®» // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 14, № 6. – С. 81–83.
3. Лапшина Л.А., Золотайкина В.И. Оксидативный стресс при острой сердечной недостаточности и роль антиоксиданта кверцетина в его коррекции // Междунар. мед. журн. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 45–51.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я № 455 від 02.07.2014 р. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST // Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Моріон, 2016. – С. 34–40.
5. Оспанова Т.С. Фармакологічна корекція дисгемостатичних станів при гломерулонефриті: Автореф. дис. ...д. мед. н. – Харків, 1995. – 31 с.
6. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Рябина М.И. Современные аспекты кардиоренального синдрома // Журнал сердечная недостаточность. – 2008. – № 5. – С. 226–230.
7. Al-Shalmani S., Suri S., Hughes D. et al. Quercetin and its principal metabolites, but not myricetin, oppose lipopolysaccharide-induced hyporesponsiveness of the porcine isolated coronary artery // Br. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 162 (7). – P. 1485–1497.
8. Anjaneyulu M., Chopra K. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats // Clin. Experiment. Pharmacol. Physiology. – 2004. – Vol. 31 (4). – P. 244–248.
9. Anwar Y., Sabir J., Qureshi M., Saini K. 5-lipoxygenase: a promising drug target against inflammatory diseases-biochemical and pharmacological regulation // Current Drug Targets. – 2014. – Vol. 15 (4). – P. 410–422.
10. Bernini R., Crisante F., Ginnasi M. A convenient and safe O-methylation of flavonoids with dimethyl carbonate (DMC) // Molecules. – 2011. – Vol. 16 (2). – P. 1418–1425.
11. Burgess W., Walker P. Mechanisms of Contrast-Induced Nephropathy Reduction for Saline (NaCl) and Sodium Bicarbonate (NaHCO₃) // BioMed. Research International. – 2014. – Vol. 1. – P. 1–6.
12. Burke J., Dennis E. Phospholipase A2 biochemistry // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2009. – Vol. 23 (1). – P. 49–59.
13. Cooper D., Claes D., Goldstein S. et al. Follow-Up Renal Assessment of Injury Long-Term After Acute Kidney Injury (FRAIL-AKI) // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 11 (1). – P. 21–29.
14. Dwyer J., Allayee H., Dwyer K. et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350 (1). – P. 29–37.
15. Fang Y., Ding X., Zhong Y. et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population // Blood Purif. – 2010. – Vol. 30 (2). – P. 120–126.
16. Farhan S., Vogel B., Tentzeris I. et al. Contrast induced acute kidney injury in acute coronary syndrome patients: a single centre experience // Eur. Heart J.: Acute Cardiovascular Care. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 55–61.
17. Francescato H., Coimbra T., Costaatall R. Protective effect of quercetin on the evolution of cisplatin-included acute tubular necrosis // Kidney Blood Pres. Res. – 2004. – Vol. 27 (23). – P. 148–158.
18. Heung M., Chawla L. Acute kidney injury: gateway to chronic kidney disease // Nephron. Clin. Pract. – 2014. – Vol. 127 (1–4). – P. 30–34.
19. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights // J. Inj. Violence. Res. – 2016. – Vol. 1. – P. 58–62.
20. Lemmens K., Vrolijk M., Bouwman F. et al. The Minor Structural Difference between the Antioxidants Quercetin and 4'-O-Methylquercetin Has a Major Impact on Their Selective Thiol Toxicity // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15 (5). – P. 7475–7484.
21. Leoncini M., Toso A., Maioli M. et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63 (1). – P. 71–79.
22. Liu H., Guo X., Chu Y., Lu S. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats // Gene. – 2014. – Vol. 545 (1). – P. 149–155.
23. Liu H., Zhang L., Lu S. Evaluation of antioxidant and immunity activities of quercetin in isoproterenol-treated rats // Molecules. – 2012. – Vol. 17 (4). – P. 4281–4291.
24. Long T., Sigurdsson M., Indridason O., Sigvaldason K., Sigurdsson G. Epidemiology of acute kidney injury in a tertiary care university hospital according to the RIFLE criteria // Laeknabladid. – 2013. – Vol. 99 (11). – P. 499–503.
25. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39. – P. 930–936.
26. Nicholls S., 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 (20). – P. 2315–2324.
27. Ochs M., Suess B., Steinhilber D. 5-lipoxygenase mRNA and protein isoforms // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. – 2014. – Vol. 114 (1). – P. 78–82.
28. Patel N., Cuzzocrea S., Chatterjee P. et al. Reduction of renal ischemia-reperfusion injury in 5-lipoxygenase knockout mice and by the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton // Mol. Pharmacol. – 2004. – Vol. 66 (2). – P. 220–227.
29. Patti G., Ricottini E., Nusca A. et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty – contrast-induced nephropathy]) trial // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 108 (1). – P. 1–7.
30. Perez-Vizcaino F., Duarte J., Jimenez R. et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin // Pharmacol. Rep. – 2009. – Vol. 61 (1). – P. 67–75.

Надійшла 26.06.2017 р.

Нефропротекторний ефект кверцетину у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST після перкутаних коронарних втручань: результати аналізу «випадок – контроль»

О.В. Шумаков, О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов, О.О. Сопко

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – за допомогою ретроспективного аналізу оцінити вплив внутрішньовенної форми кверцетину на показники функції нирок та частоту розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, яким було проведено коронароангіографію із застосуванням рентгеноконтрастних агентів.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз двох груп, автоматично відібраних з когорти 254 хворих з гострим інфарктом міокарда: 24 пацієнти в групі терапії кверцетином та 24 пацієнти в групі контролю (хворі досліджуваних груп були подібні за 7 клінічними ознаками). Вивчали динаміку рівня креатиніну крові у 1-шу та на 3-тю–5-ту добу захворювання, а також показники клінічного перебігу гострого періоду інфаркту міокарда.

Результати. Приріст рівня креатиніну плазми крові відзначено в 37,5 % випадків у групі лікування кверцетином та в 56,5 % випадків у групі контролю (при середніх значеннях приросту ($16,8 \pm 2,7$) % та ($32,3 \pm 6,0$) % відповідно, $P < 0,05$). Розвиток ГПН (підвищення рівня креатиніну ≥ 44 мкмоль/л або ≥ 25 % від початкового) відзначено у 4,2 % хворих групи лікування кверцетином та у 33,3 % хворих групи контролю ($P < 0,05$). При цьому кумулятивна кількість негеморагічних ускладнень гострого інфаркту міокарда упродовж 2–10 діб становила 11 з 24 у групі лікування кверцетином та 20 з 24 у групі контролю ($P < 0,01$).

Висновки. Застосування внутрішньовенної форми кверцетину в гострий період інфаркту міокарда асоційоване з меншою частотою розвитку ГПН та з більш сприятливим клінічним перебігом захворювання.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, гостре пошкодження нирок, профілактика, кверцетин.

Prevention of acute kidney injury in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention by quercetine: «case-match-control» study

O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko, S.M. Kozhukhov, O.O. Sopko

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

The aim – to estimate the effect of intravenous 5-lipoxygenase inhibitor quercetine for prevention of the acute kidney injury (AKI) due to roentgen contrast media usage during percutaneous coronary interventions in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The retrospective cohort of 254 STEMI patients was studied. All the patients underwent the percutaneous coronary interventions (angiography alone, or followed by angioplastics/stenting) and had serial serum creatinine data. AKI (determined as rise in serum creatinine ≥ 44 $\mu\text{mol/l}$ or ≥ 25 % rise in creatinine over baseline) was present in 40 cases (15.7 %). Then all cases were brought to the automated case-match-control pairing algorithm. Two matched groups of patients were selected: 24 pts were treated with quercetine 500 mg by intravenous infusion immediately before angiography and next 5 days – 500 mg twice daily intravenous (group 1) and 24 pts were controls (group 2). Cases were matched by 7 clinical criteria, including: age, gender, weight, prescription of drugs, which could affect serum creatinine levels (statins, ACE inhibitors, intestinal adsorbents, trimetazidine). Patients with severe congestive heart failure, nephropathy, anemia and systemic hypotension/shock at baseline were excluded.

Results. Incremental dynamics in serum creatinine level was observed in 37.5 % and 56.5 % of group 1 and group 2, respectively (mean 16.8 ± 2.7 % vs 32.3 ± 6.0 % of increase, respectively, $P < 0.05$). Rate of AKI incidence was 4.2 % in group 1 and 33.3 % in group 2 ($P < 0.05$). The cumulative rate of 2-10 day non-hemorrhagic adverse events was 45.8 % in group 1 and 91.7 % in group 2 ($P < 0.001$).

Conclusion. Our data suggest that infusion of 5-lipoxygenase inhibitor quercetine during acute phase of STEMI may prevent the development of AKI and related worsening of STEMI clinical course. This suggestion requires further investigation with larger number of patients in a prospective trial.

Key words: acute coronary syndrome, acute kidney injury, prevention, quercetine.