

КВЕРТИН КОРВІТИН®

Кверцетин у двох лікарських формах

ЗАХИЩАЄ СУДИНИ – РЯТУЄ ЖИТТЯ

жувальні таблетки



- максимальна біодоступність завдяки вмісту пектину¹
- чинить імуномодулюючу дію^{4,5}
- має потужну антиоксидантну та капіляростабілізуючу дію^{1,2}

ліофілізат для розчину для ін'єкцій



- чинить кардіопротективну дію при ішемічному і реперфузійному ураженні серця²
- нормалізує церебральну гемодинаміку при ішемічних ураженнях³
- зменшує коефіцієнт асиметрії мозкового кровообігу при ішемічному інсульті³

● ПОЛІПШУЄ ПЕРЕБІГ ПНЕВМОНІЇ ПРИ COVID-19⁵

1. М. Арефьева. Влияние кверцетина на кардиометаболические факторы риска. Практична ангіологія. 7-8 (56-57) 2012. 2. А. Н. Пархоменко. Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коронарной артерии. Ліки України. № 10 (39) 2000. 3. С. М. Виничук. Применение нового отечественного препарата Корвитин в лечении острого ишемического инсульта. Практична ангіологія №4 (33) 2010. 4. Зупанець І.А., Голубовська О.А. Перспективи вивчення застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19. УМЧ. 2(1) (136) – III/IV 2020. 5. Голубовська О.А., Зупанець І.А., Копча В.С. Відкрите, багатоступеневе, рандомізоване дослідження з вивчення ефективності препарату Корвітин®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г, виробництва ПАТ НВЦ «Борщатівський ХФЗ» з наступним застосуванням препарату Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщатівський ХФЗ» у пацієнтів з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, на фоні базової терапії, 2021.

Скорочена інформація про лікарський засіб КОРВІТИН®. Склад: 1 флакон містить корвітин, який є комплексом кверцетину з повідомом, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ C05C X. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках; реперфузійному синдромі. У складі комплексного лікування пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом, Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018.

Скорочена інформація про лікарський засіб КВЕРТИН. Склад: 1 таблетка містить кверцетину (у перерахуванні на 100 % сухої речовини) – 40 мг. Лікарська форма. Таблетки жувальні. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Інші капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ C05C X. Показання. У складі комплексного лікування: ішемічної хвороби серця; стенокардії напруження II-III функціонального класу; в ранньому відновлювальному періоді після перенесеного ішемічного інсульту головного мозку у дорослих; пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих; нейроциркуляторної дистонії. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовувати всередину за 30 хвилин до прийому їжі. Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в паці. Категорія відпуску. Без рецепта. Р.П.МОЗ України UA/0119/02/01 від 26.04.2018.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщатівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40.



Внутрішньовенний інгібітор 5-ліпоксигенази кверцетин попереджує розвиток інтраміокардіальної геморагії у своєчасно реваскуляризованих пацієнтів зі STEMI

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко, О.Б. Єршова

ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна

Анотація. Мета роботи: оцінка ефективності внутрішньовенного інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину для попередження мікро-васкулярної обструкції (МВО), інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) та реперфузійного пошкодження міокарда у своєчасно реваскуляризованих пацієнтів зі STEMI. **Методи.** Обстежено 37 пацієнтів із першим гострим переднім STEMI, які госпіталізовані у перші 6 год від розвитку захворювання. Всім хворим проведено черезшкірне коронарне втручання з реваскуляризацією інфарктзумовленої коронарної артерії (передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії), медикаментозна терапія згідно з рекомендаціями. Хворі поділені на дві групи: 1-ша (n=18), які додатково до стандартної терапії ГІМ отримували внутрішньовенно кверцетин (Корвітин®, ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) за схемою, та 2-га (n=19), які отримували стандартну терапію. Магнітно-резонансну томографію (МРТ) проводили на 3–4-ту добу та через 3 міс після розвитку STEMI на магнітно-резонансному томографі «Vantage Titan 1.5T» («Toshiba», Японія) в стандартних проєкціях. Наявність МВО оцінювали в фазу раннього гадолінієвого контрастування, для виявлення ІМГ використовували T2-зважені зображення. Розмір інфаркту міокарда (післяінфарктного фіброзу) оцінювали в фазу пізнього гадолінієвого контрастування на 90-ту добу. **Результати.** За даними кардіо-МРТ, на 3–4-ту добу ознаки МВО у фазу раннього гадолінієвого контрастування виявляли у 22 (91,7%) з 24 хворих (p>0,05 при порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп). ІМГ на 3–4-ту добу визначали у 9 (37,5%) хворих, при цьому в 1-й групі ознаки ІМГ відмічали лише у 1 (11,1%) хворого проти 8 (53,3%) пацієнтів на фоні стандартної терапії (p=0,024). Значимої різниці щодо остаточного розміру інфаркту міокарда (зони післяінфарктного фіброзу), за даними кардіо-МРТ, через 3 міс спостереження між хворими двох груп не виявлено. **Висновки.** Терапія внутрішньовенною формою кверцетину за стандартною схемою (початок до проведення реваскуляризації) додатково до стандартної базисної терапії асоціювалася зі зниженням імовірності розвитку ІМГ після первинного черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів зі STEMI. **Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, інтраміокардіальна геморагія, кверцетин.

Вступ

Ефективність інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ), у яких з метою реперфузії застосовували тромболітичні препарати, доведена на початку 2000-х років [1, 2]. Застосування препарату дозволило суттєво обмежити зону некротизованого міокарда та зменшити кількість клінічних ускладнень як у госпітальний період, так і за даними тривалого спостереження. Це дозволило зареєструвати препарат для лікування хворих із ГІМ [3]. Втім, остаточні механізми дії препарату до цього часу не відомі.

Мета роботи: оцінка ефективності внутрішньовенного інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину для попередження мікро-васкулярної обструкції (МВО), інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) та реперфузійного пошкодження міокарда у своєчасно реваскуляризованих пацієнтів зі STEMI на фоні сучасного базисного лікування.

Об'єкт і методи дослідження

У період з жовтня 2014 по квітень 2017 р. у дослідження було включено 37 пацієнтів із гострим першим переднім STEMI, госпіталізованих у перші 6 год від розвитку захворювання. Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні хворі методом електронної рандомізації поділені на дві групи: 1-ша — 18 пацієнтів, які додатково до стандартної терапії ГІМ отримували внутрішньовенно кверцетин (Корвітин®, ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) та 2-га — 19 пацієнтів, які отримували стандартну терапію. Корвітин® вводили протягом 15–20 хв внутрішньовенно у дозі 0,5 г після попереднього розведення у 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду. 1-ше введення препарату проводили відразу при госпіталізації (до реваскуляризації), 2-ге — через 2 год (після реваскуляризації), 3-тє — через 12 год після 2-го. Наступні введення проводили з інтервалом 12 год протягом 2-ї та 3-ї доби та з інтер-

валом 24 год протягом 4-ї та 5-ї доби лікування (всього 9 введень препарату), згідно з інструкцією [3].

Групи не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками (табл. 1).

Таблиця 1 Клініко-анамнестична характеристика хворих

Показники	1-ша група (n=18)		2-га група (n=19)	
	Абсолютний показник	%	Абсолютний показник	%
Вік, роки	53,1±8,8		52,9±9,7	
Чоловіча стать	16	88,9	16	84,2
Артеріальна гіпертензія	9	50,0	10	52,6
Цукровий діабет	3	16,7	2	10,5
Тютюнопаління	11	61,1	10	52,6
Стабільна стенокардія в анамнезі	1	5,6	2	10,5
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	—	—	1	5,3
Індекс маси тіла >30 кг/м²	6	33,3	5	26,3

Первинне черезшкірне коронарне втручання проведено всім пацієнтам. Оскільки обов'язковим критерієм включення у дослідження була передня локалізація ГІМ, в усіх включених у дослідження пацієнтів інфарктзумовленою коронарною артерією була передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії. Черезшкірне коронарне втручання зі стентуванням передньої міжшлуночкової гілки проведено всім пацієнтам. Пацієнти отримували стандартну базисну терапію відповідно до існуючих рекомендацій [4]. Протягом госпітального періоду всім хворим призначали аторвастатин (початкова доза 80 мг до реваскуляризації з наступною можливістю її корекції залежно від переносимості), подвійну антитромбоцитарну та антикоагулянтну терапію, блокатори β-адренорецепторів (біспролол або карведилол), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (раміприл або перин-

доприл) та селективний антагоніст альдостерону — еплеренон (всі хворі мали STEMI передньої локалізації). Дози препаратів коригували залежно від показників центральної гемодинаміки з поступовим їх підвищенням до рівня цільових.

Магнітно-резонансному томографію (МРТ) проводили на 3–4-ту та 90-ту добу після розвитку ГІМ на магнітно-резонансному томографі «Vantage Titan 1.5T» («Toshiba», Японія) у стандартних проєкціях — SA, 4ch, 2ch, 3ch з використанням T1- і T2-імпульсних послідовностей без та з пригніченням сигналу від жиру. Методика МРТ-дослідження також включала оцінку перфузії, раннього та пізнього контрастування міокарда лівого шлуночка (ЛШ) після внутрішньовенного болюсного введення парамагнітної контрастної речовини (гадовіст 0,1 мл/кг) [5–7]. Виявлення ділянок пошкодженого міокарда в фазу пізнього відстроченого сканування проводили на 15–20-й хвилині після введення контрастної речовини. Згідно з рекомендаціями [8] використовували поділ міокарда лівого шлуночка (ЛШ) на 17 сегментів. Оцінку результатів дослідження проводили окремо для кожного сегмента із зазначенням індексу трансмуральності (ІТ, %), який дорівнює відношенню товщини включення контрастної речовини до загальної товщини даного сегмента ЛШ. Сегменти, у яких не виявлено відтермінованого контрастування, оцінювали у 0 балів, з відтермінованим контрастуванням <25% товщини стінки ЛШ — 1, 25–50% — 2, 50–75% — 3, >75% — 4 бали. Для виявлення ІМГ використовували T2-зв'язані зображення.

Із 37 включених пацієнтів на 3–4-ту добу ГІМ МРТ-дослідження провели у 24 пацієнтів (9 — з основної групи та 15 — з контрольної). Причинами непроведення дослідження були несправність томографа чи технічна неможливість проведення дослідження у 12 випадках, клаустрофобія в 1 хворого та наявність металевого імплантату в 1 пацієнта. На 90-ту добу кардіо-МРТ провели 27 пацієнтам (13 — з основної групи та 14 — з контрольної). У 4 випадках дослідження не проводили у зв'язку з технічними проблемами з томографом, у 2 — з неможливістю хворих відвідати центр, та по одному — у зв'язку з клаустрофобією, відмовою пацієнта, погіршенням функції нирок чи наявністю металевого імплантату відповідно.

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць «Microsoft Excel 2010» та статистичної програми «Statistica» («StatSoft Inc.», v. 7.0.61.0) з використанням непараметричного тесту Уїлкоксона, тесту Фішера, t-критерію Стьюдента, χ^2 -тесту Мантела — Хенсела [9]. Критерієм достовірності відмінностей вважали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

На сьогодні з усіх методів кардіовізуалізації тільки МРТ дозволяє охарактеризувати стан міокарда на тканинному рівні (набряк, некроз, фіброз, порушення мікроциркуляції) та дає уяву щодо поширеності та локалізації цих патологічних змін [10]. Тому кардіо-МРТ все частіше використовують у хворих із ГІМ для оцінки відновлення мікроциркуляції після реперфузійної терапії, а також визначення зони ризику ішемічного пошкодження та остаточного розміру зони пошкодження. У нашому дослідженні МРТ використовували для визначення наявності та поширення набряку міокарда, діагностики МВО та ІМГ, а також оцінки зони пошкодження міокарда — накопичення гадолінієвого контрасту у фазу пізнього контрастування.

Гостра ішемія в умовах розвитку інфаркту міокарда зумовлена раптовим дисбалансом між доставкою кисню до міокарда і потребою у його споживанні. Гостра оклюзія коронарної артерії ініціює хвилю ішемії, яка починається з ендокардіальних шарів та поширюється у напрямку епікарда. Через декілька хвилин після припинення кровопостачання відсутність кисню викликає набряк міокарда у відповідному басейні коронарної артерії [11, 12]. Ще в 1979 р. у дослідженні К.А. Reimer, Р.В. Jennings продемонстровано, що на 2–4-ту добу після реперфузії в зоні інфаркту відмічають 25% збільшення вмісту рідини за рахунок запалення та геморагій [13]. Таким чином, зона набряку вказує на міокард, уражений внаслідок ішемії після оклюзії коронарної артерії.

При МРТ-дослідженні підвищення локального вмісту рідини призводить до збільшення часу T_2 (поперечної) релак-

сації у цій ділянці міокарда [14]. Сьогодні для визначення зони набряку міокарда найчастіше використовують режим «чорна кров» T2w STIR (T2-зв'язані зображення з коротким часом інверсії — відновлення). Ця методика дозволяє забезпечити високий контраст між кров'ю (нульоване чорне зображення) і міокардом [15, 16], при цьому тканина зі збільшеним вмістом рідини (набряк) виглядає гіперінтенсивною. Ефективність цієї методики для визначення набряку міокарда добре підтверджена у ході досліджень на тваринах з наступною гістологічною оцінкою вмісту рідини та у дослідженнях з використанням флуоресцентних мікроскопів [17, 18]. За допомогою цієї методики зони міокарда, яка зазнала впливу ішемії, можна точно оцінити протягом 1-го тижня після розвитку ГІМ [19]. Таким чином, зона набряку вказує на міокард, уражений внаслідок ішемії після оклюзії коронарної артерії, та дозволяє оцінити розміри зони ризику розвитку ГІМ.

Зазвичай методику пізнього гадолінієвого контрастування (ПГК) використовують для оцінки розміру інфаркту міокарда (міокардіального фіброзу). Методика базується на тому, що пошкоджені клітини поглинають контрастну речовину, тоді як у життєздатному міокарді вона залишається поза кардіоміоцитами [20–22]. Вимивання контрастної речовини з пошкоджених клітин чи фіброзної тканини відбувається набагато повільніше, ніж з позаклітинного простору неушкодженого міокарда [23, 24]. Втім парамагнітна гадолінієва речовина не є специфічною щодо некрозу або фіброзу, тому її концентрація та швидкість вимивання залежать від будь-яких станів, що змінюють позаклітинний об'єм (наприклад набряк міокарда) [25]. Відповідно, у ранній період ГІМ при проведенні МРТ-дослідження відбувається переоцінка розмірів інфарктної зони, що пов'язано з гіперемією, набряком та інфільтрацією клітинами затримки зони пошкодження міокарда. У більш пізні строки від розвитку ГІМ відмічається суттєве зменшення розмірів зони затримки гадолінієвого контрасту, що свідчить про переоцінку масштабу незворотного пошкодження при ранній візуалізації [26]. Таким чином, затримка контрасту в ранній період ГІМ швидше (як і зона набряку) свідчить про величину зони ризику ГІМ, ніж визначає зону незворотного ушкодження. При цьому накопичення контрастної речовини в ранні терміни після ГІМ значно сильніше, ніж величина зони набряку, пов'язане з ризиком подальшого ремоделювання ЛШ та розвитком інших клінічних ускладнень ГІМ [27].

У нашому дослідженні середня кількість сегментів міокарда з явищами інтраміокардіального набряку у хворих двох груп суттєво не відрізнялася та становила $7,83 \pm 1,72$ у хворих 1-ї проти $6,79 \pm 1,76$ — 2-ї групи ($p=0,245$). Втім у хворих 1-ї групи відмічали тенденцію до більшої кількості сегментів з накопиченням контрастної речовини та більшої величини ІТ у гострий період інфаркту міокарда, за даними ПГК (табл. 2).

Таблиця 2 Результати МРТ з гадолінієвим контрастуванням на 3–4-ту добу ГІМ у підгрупах

Показник	Підгрупа 1А (n=9)	Підгрупа 2А (n=15)	P
Кількість сегментів з ІТ ≥ 1 , шт.	$7,67 \pm 1,41$	$6,20 \pm 1,47$	0,027
Середній ІТ, у.о.	$1,64 \pm 0,33$	$1,36 \pm 0,42$	0,083
Кількість сегментів з ІТ=4, шт.	$5,22 \pm 2,73$	$5,00 \pm 2,17$	0,838
Відношення кількості сегментів з ІТ=4 до кількості сегментів з ІТ ≥ 1 , %	$69,99 \pm 32,75$	$77,47 \pm 29,25$	0,581

Таким чином, пацієнти 1-ї групи характеризувалися більшою зоною ішемії міокарда, тобто більшою зоною ризику розвитку ГІМ, ніж пацієнти 2-ї групи. Такі початкові відмінності між групами можуть бути зумовлені випадковим розподілом хворих у групи та їх невеликою кількістю у підгрупах.

У нашому субдослідженні всім пацієнтам проведена механічна ревааскуляризація міокарда шляхом первинної перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ПТКА) у відносно ранні строки від початку захворювання (всі пацієнти включені у дослідження протягом перших 6 год від розвитку ГІМ). Своєчасне проведення первинної ПТКА, як правило, дозволяє повністю відновити епікардіальний кровотік, але мікросудинна перфузія у цих пацієнтів може бути недостатньою. Порушення

мікроциркуляції відмічають приблизно у половини (за даними деяких робіт — до 85%) пацієнтів із ГІМ з елевацією ST [28–29]. Лабораторні дослідження інфаркту міокарда у тварин показали, що у зоні невідновленого кровотоку виявлена закупорка капілярів елементами крові (еритроцити, тромбоцити, нейтрофіли) та мікротромбами. Набряклі клітини ендотелію також виступають у просвіт мікросудин та погіршують плин крові. Це явище, яке отримало назву мікроеваскулярної обструкції, ангіографічно визначається як синдром невідновленого кровотоку (no reflow).

MPT дозволяє оцінити наявність та поширеність зони MBO трьома різними методами. Метод першого пасажу контрастної речовини в основному дозволяє тільки якісно оцінити ступінь MBO [30–31]. Це зумовлено незначним періодом, протягом якого ця оцінка доступна, що унеможлиблює на сучасному етапі її якісне проведення у різних проєкціях. Частіше MBO визначають як ділянку запізнення або відсутності накопичення контрасту в межах інфарктної зони. Залежно від того, коли проводять оцінку (в фазу раннього чи пізнього контрастування), виділяють «ранню» або «пізню» MBO [32–33]. Рання MBO визначається через 1–3 хв після введення контрастної речовини [34–35]. При значних порушеннях мікроциркуляції контраст може не потрапляти у деякі ділянки міокарда навіть у фазу пізнього контрастування, що проявляється наявністю гіпоінтенсивного ядра у межах яскравої контрастної інфарктної зони. Пізня MBO є максимальною через 48 год від розвитку ГІМ, відмічається принаймні протягом 1 тиж і потім поступово зникає [36–37]. Пізня MBO відображає більш значні пошкодження мікроциркуляції (відповідно й міокарда) [34, 38], ніж рання MBO, тому є кращим маркером розвитку патологічного післяінфарктного ремоделювання [39–40] та погіршення скоротливої здатності ЛШ.

Зважаючи на ранню реперфузійну терапію у досліджуваних, ми очікували отримати відносно невелику частку хворих з наявністю MBO. Тому для оцінки обрано визначення MBO у фазу раннього контрастування, яке є більш чутливим до визначення цього феномену. Втім «рання» MBO виявлялася у 22 з 24 обстежених, що становило 91,7% всіх хворих. Такий високий показник MBO можна пояснити включенням у дослідження лише хворих з елевацією сегмента ST та передньою локалізацією ГІМ. Суттєвої різниці між виділеними підгрупами щодо визначення ранньої MBO не виявлено (100,0% хворих у 1-й проти 86,7% — у 2-й групі; $p=0,184$).

Одним із варіантів реперфузійного ушкодження серця є ІМГ, коли відновлення кровотоку в інфарктзалежній коронарній артерії призводить до проникнення еритроцитів у товщу міокарда через пошкоджені внаслідок тривалої ішемії капіляри [41–42]. Продукти розпаду гемоглобіну мають парамагнетичні властивості та скорочують T2-час релаксації [43–44]. Тому наявність ІМГ можна діагностувати за даними кардіо-MPT. Зона ІМГ виглядає як гіпоінтенсивне ядро, оточене гіперінтенсивною зоною набряку міокарда. Вперше зони ІМГ за допомогою прижиттєвої MPT-діагностики виявлені у міокарді собак у режимі дослідження T2w TSE з високим коефіцієнтом кореляції з гістологічним матеріалом ($r=0,96$) [43]. У 2007 р. С. Basso та співавтори підтвердили можливість використання цього методу для прижиттєвої діагностики ІМГ у людини з високою кореляцією з даними аутопсії ($r=0,97$) [44]. У подальшому виявлено, що ІМГ відмічається майже виключно в зонах пізньої MBO [45–46]. Це свідчить про те, що ІМГ розвивається не стільки внаслідок реперфузійного ушкодження, скільки є крайнім ступенем порушень мікроциркуляції внаслідок гострого ішемічного ушкодження, коли відмічаються не тільки погіршення прохідності мікросудин внаслідок набряку ендотеліальних клітин, але й незворотні порушення проникності судинної стінки з виходом еритроцитів у товщу міокарда. На сучасному етапі для визначення ІМГ використовують нові режими, які базуються на прямому обчисленні T2 та T2* та не мають обмежень, характерних для T2w TSE [46–47]. У нашому дослідженні для виявлення ІМГ використовували T2-зважені зображення, які, на відміну від T2* та SWI-режимів, можуть зумовити хибно-позитивні результати у деяких пацієнтів за рахунок накопичення еритроцитів, клітинного детриту та інших високомолекулярних сполук (роблять час релаксації T2-зваженого зображення ко-

ротшим) в зонах MBO. Втім, якщо вважати ІМГ одним із крайніх проявів MBO, цими обмеженнями можна знехтувати. У нашому дослідженні ознаки ІМГ на 3–4-ту добу від розвитку ГІМ виявлялися у 9 з 24 хворих, яким проведено дослідження, що становило 37,5%. При цьому у хворих 1-ї групи ознаки ІМГ відмічали значно рідше, ніж серед пацієнтів контрольної групи (1 хворий в 1-й проти 8 — в 2-й групі) (табл. 3).

Таблиця 3 Виявлення ІМГ, за даними MPT (T2-зважені зображення) на 3–4-ту добу ГІМ у підгрупах

Показник	Підгрупа 1А (n=9)	Підгрупа 2А (n=15)	P
Кількість пацієнтів, чоловіки	1	8	—
Кількість пацієнтів, %	11,1	53,3	0,024

На сьогодні бракує даних щодо часових інтервалів розвитку та трансформації ІМГ. За даними A.N. Mather та співавторів (2011), при MPT-оцінці в режимі T2w TSE ІМГ відмічали у 33% хворих, при цьому її максимальні розміри виявлені через 48 год після первинної ПТКА з наступною поступовою резольуцією до 3 міс [37]. У дослідженні D. Carrick та співавторів (2016) вірогідність виявлення та розмір зони ІМГ збільшувалися з 23% через 4–12 год після реперфузії до 43% на 3-тю добу після проведення первинної ПТКА. Її розміри суттєво зменшувалися на 10-ту добу спостереження, а через 7 міс ті чи інші ознаки ІМГ відмічали лише у 13% хворих [48]. У цьому дослідженні в усіх хворих явища MBO передували розвитку ІМГ, що свідчить про те, що ІМГ є наслідком реперфузійного пошкодження (наступний етап) у зоні MBO.

Дані небагатьох клінічних досліджень свідчать про те, що наявність ІМГ є незалежним предиктором розвитку дисфункції ЛШ та патологічного післяінфарктного ремоделювання [37, 49–50]. Але у деяких з цих досліджень ІМГ при мультиваріантному аналізі не мала додаткового прогностичного значення порівняно з MBO та розміром інфаркту, за даними ПГК [50]. N. Amabile та співавтори (2012) виявили, що ІМГ (режим T2w TSE) на 4-й день ГІМ є найсильнішим незалежним фактором ризику великих серцево-судинних подій протягом 1-го року (відношення ризиків 2,8), у моделі, яка враховувала фракцію викиду ЛШ, резольуцію сегмента ST та пізню MBO [51]. Подібні дані отримані у дослідженні O. Husser та співавторів (2013), в якому з цілого ряду MPT-показників (розмір зони інфаркту, пізня MBO, об'єми ЛШ) тільки фракція викиду та наявність ІМГ (режим T2w TSE) незалежно передбачували розвиток серцево-судинних подій протягом 140 тиж спостереження [49]. Проте у цьому дослідженні відмічена значна кореляція зони MBO та ІМГ ($r=0,95$). У роботі I. Eitel та співавторів (2011) єдиними маркерами розвитку несприятливих серцево-судинних подій протягом 6 міс спостереження при проведенні MPT-дослідження серця у ранні терміни від розвитку ГІМ були наявність ІМГ (режим T2w TSE) та фракція викиду ЛШ <53% [46]. D. Carrick та співавтори (2016) продемонстрували, що ІМГ, виявлена в режимі T2*, є найбільш значущим незалежним предиктором серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу серцевої недостатності протягом більше ніж 2-річного спостереження [48]. У цьому дослідженні пізня MBO не була предиктором серцево-судинних подій, підтверджуючи гіпотезу, що ІМГ є крайнім ступенем мікроеваскулярного ушкодження.

Таким чином, більше 1/3 (37,5%) пацієнтів із ГІМ з елевацією сегмента ST передньої локалізації, яким проведена реперфузійна терапія методом первинної ПТКА, мали ознаки ІМГ на 3–4-ту добу від розвитку захворювання за даними кардіо-MPT (T2-зважені зображення). Терапія внутрішньовенним кверцетином (Корвітин®) додатково до стандартної базисної терапії у цих пацієнтів асоціювалася зі значним зниженням ймовірності розвитку ІМГ.

Висновок

Кверцетин — поширена речовина рослинного походження, яка належить до біофлавоноїдів і Р-вітамінних засобів. Тому одним із механізмів, які можуть допомогти в основі попередження

розвитку ІМГ, є вазопротекторний ефект препарату, який реалізується за рахунок захисту мікросудин і мембран ендотеліальних клітин від вільних радикалів і неокиснених продуктів метаболізму. Інгібує дія кверцетину на мембранотропні ферменти і, насамперед, на 5-ліпоксигеназу, позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC₄ і LTB₄ та обумовлює протизапальний ефект препарату. Поряд з цим кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах. Усі ці ефекти сприяють захисту міокарда в умовах ішемії — реперфузії та можуть зумовлювати попередження розвитку ІМГ на фоні лікування препаратом [3].

На 90-ту добу кардіо-MPT провели 27 пацієнтам (13 пацієнтів з основної групи та 14 — з контрольної). Головною метою дослідження була оцінка розмірів інфаркту міокарда. Для оцінки міокардіального фіброзу використовували методику пізнього контрастного посилення гадолінієм. Результати MPT з гадолінієвим контрастуванням на 90-ту добу ГІМ у підгрупах представлені у табл. 4.

Таблиця 4 Результати MPT з гадолінієвим контрастуванням на 90-ту добу ГІМ у підгрупах

Показник	Підгрупа 1А (n=13)	Підгрупа 2А (n=14)	P
Кількість сегментів з IT ≥ 1, шт.	6,7±1,5	5,6±1,6	0,102
Середній IT, у.о.	1,3±0,3	1,1±0,4	0,393
Кількість сегментів з IT=4, шт.	2,8±1,8	2,5±2,2	0,770
Відношення кількості сегментів з IT=4 до кількості сегментів з IT ≥ 1, %	41,3±25,3	40,3±31,9	0,928

Не виявлено значної різниці між підгрупами щодо остаточного розміру інфаркту міокарда (зони фіброзу) за даними кардіо-MPT. Таким чином, початково більші розміри зони ризику ГІМ у хворих підгрупи 1А (більша кількість сегментів з накопиченням контрастної речовини та більша величина IT у гострий період інфаркту міокарда при ПГК) згодом не реалізувалися у більші розміри зони фіброзу, що може бути непрямым доказом кардіопротекторних властивостей досліджуваного препарату.

Таким чином, за результатами MPT-субдослідження виявлено, що пацієнти з першим переднім своєчасно ревааскуляризованим за допомогою первинної ПТКА ГІМ з елевацією сегмента ST, які додатково до стандартного лікування отримували терапію внутрішньовенним кверцетином, мали значно нижчу ймовірність розвитку ІМГ (серйозного ускладнення реперфузійної терапії). Ми не виявили суттєвої різниці між групами щодо частоти розвитку МВО та кінцевого розміру зони ураження міокарда. Втім, початково більші розміри зони ризику ГІМ у хворих основної групи згодом не реалізувалися у більші розміри зони фіброзу, що може бути непрямым доказом кардіопротекторних властивостей досліджуваного препарату.



Список використаної літератури

- Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N., Irkin O.I. et al. (2000) Cardioprotective effects of 5-lipoxygenase inhibitor quercetin in thrombolysed patients with acute myocardial infarction. XXII Congress of the European Society of Cardiology. Amsterdam (The Netherlands). Eur. Heart J., 21. (Suppl.): 476.
- Пархоменко А.Н., Іркин О.І., Кожухов С.Н. (2002) Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии — реперфузии в эксперименте и клинической практике. Ліки України, 7–8: 2–11.
- www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=98F14594FDE8B386C22586A700471AC2.
- 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.
- Mahnken A.H., Gunther R.W., Krombach G. (2006) Contrast-enhanced MR and MSCT for the assessment of myocardial viability. Roefo, 178(8): 771–780.
- Gupta A., Lee V.S., Chung Y.C. et al. (2004) Myocardial infarction: optimization of inversion times at delayed contrast-enhanced MR imaging. Radiology, 233: 921–926.

- Kellman P., Arai A.E., McVeigh E.R., Aletras A.H. (2002) Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. Magn. Reson. Med., 47: 372–383.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. (2006) Recommendations for chamber quantification. Eur. J. Echocardiography, 7: 79–108. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
- StatSoft Inc. (2004) STATISTICA (data analysis software system), v. 7. www.statsoft.com
- Friedrich M.G. (2008) Tissue characterization of acute myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance. JACC Cardiovasc. Imaging., 1(5): 652–662. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.07.011.
- Basuk W.L., Reimer K.A., Jennings R.B. (1986) Effect of repetitive brief episodes of ischemia on cell volume, electrolytes and ultrastructure. J. Am. Coll. Cardiol., 8: 33A–41A.
- Abdel-Aty H., Cocker M., Meek C. et al. (2009) Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. J. Am. Coll. Cardiol., 53: 1194–1201.
- Reimer K.A., Jennings R.B. (1979) The changing anatomic reference base of evolving myocardial infarction. Circulation, 60: 866–876.
- Higgins C.B., Herfkens R., Lipton M.J. et al. (1983) Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. Am. J. Cardiol., 52: 184–188.
- Abdel-Aty H., Simonetti O., Friedrich M.G. (2007) T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. J. Magn. Reson. Imaging, 26: 452–459.
- Arai A.E. (2012) Magnetic resonance imaging for area at risk, myocardial infarction, and myocardial salvage. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther., 16: 313–320.
- García-Dorado D., Oliveras J., Gili J. et al. (1993) Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. Cardiovasc. Res., 27: 1462–1469.
- Aletras A.H., Tilak G.S., Natanzon A. et al. (2006) Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. Circulation, 113: 1865–1870.
- Carlsson M., Ubachs J.F., Hedström E. et al. (2009) Myocardium at risk after acute infarction in humans on cardiac magnetic resonance: quantitative assessment during followup and validation with singlephoton emission computed tomography. JACC Cardiovasc. Imaging, 2: 569–576.
- Jugdutt B.I. (2003) Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? Circulation, 108(11): 1395–1403.
- Mahrholdt H., Wagner A., Holly T.A. et al. (2002) Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Circulation, 106: 2322–2327.
- Petersen S.E., Mohrs O.K., Horstick G. et al. (2004) Influence of contrast agent dose and image acquisition timing on the quantitative determination of nonviable myocardial tissue using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. J. Cardiovasc. Magn. Reson., 6: 541–548.
- Bogaert J., Dymarkowski S. (2005) Delayed contrast-enhanced MRI: use in myocardial viability assessment and other cardiac pathology. Eur. Radiol., 15(suppl. 2): 52–58.
- Caravan P., Das B., Dumas S. et al. (2007) Collagen-targeted MRI contrast agent for molecular imaging of fibrosis. Angew. Chem. Int. Ed., 46(43): 8171–8173.
- Masci P.G., Bogaert J. (2012) Post myocardial infarction of the left ventricle: the course ahead seen by cardiac MRI. Cardiovasc. Diagn. Ther., 2: 113–127.
- Engblom H., Hedström E., Heiberg E. et al. (2009) Rapid initial reduction of hyperenhanced myocardium after reperfused first myocardial infarction suggests recovery of the peri-infarction zone. One-year follow-up by MRI. Circ. Cardiovasc. Imaging, 2: 47–55.
- Wu E., Ortiz J.T., Tejedor P. et al. (2008) Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. Heart, 94: 730–736.
- Ripa R.S., Nilsson J.C., Wang Y. et al. (2007) Short- and long-term changes in myocardial function, morphology, edema, and infarct mass after ST segment elevation myocardial infarction evaluated by serial magnetic resonance imaging. Am. Heart J., 154: 929–936.
- Hombach V., Grebe O., Merkle N. et al. (2005) Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. Eur. Heart J., 26: 549–557.
- Judd R.M., Lugo-Olivieri C.H., Arai M. et al. (1995) Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. Circulation, 92: 1902–1910.
- Lima J.A., Judd R.M., Bazille A. et al. (1995) Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrastenhanced MRI. Potential mechanisms. Circulation, 92: 1117–1125.
- Wu K.C. (2012) CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. J. Cardiovasc. Magn. Reson., 4: 68.

33. Khan J.N., McCann G.P. (2017) Cardiovascular magnetic resonance imaging assessment of outcomes in acute myocardial infarction. *World J. Cardiol.*, 9(2): 109–133.
34. Nijveldt R., van der Vleuten P.A., Hirsch A. et al. (2009) Early electrocardiographic findings and MR imaging-verified microvascular injury and myocardial infarct size. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2: 1187–1194.
35. Klug G., Mayr A., Schenk S. et al. (2012) Prognostic value at 5 years of microvascular obstruction after acute myocardial infarction assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 14: 46.
36. Ghugre N.R., Ramanan V., Pop M. et al. (2011) Quantitative tracking of edema, hemorrhage, and microvascular obstruction in subacute myocardial infarction in a porcine model by MRI. *Magn. Reson. Med.*, 66: 1129–1141.
37. Mather A.N., Fairbairn T.A., Artis N.J. et al. (2011) Timing of cardiovascular MR imaging after acute myocardial infarction: effect on estimates of infarct characteristics and prediction of late ventricular remodeling. *Radiology*, 261: 116–126.
38. de Waha S., Desch S., Eitel I. et al. (2010) Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur. Heart J.*, 31: 2660–2668.
39. Wong D.T., Leung M.C., Richardson J.D. et al. (2012) Cardiac magnetic resonance derived late microvascular obstruction assessment post ST-segment elevation myocardial infarction is the best predictor of left ventricular function: a comparison of angiographic and cardiac magnetic resonance derived measurements. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 28: 1971–1981.
40. Weir R.A., Murphy C.A., Petrie C.J. et al. (2010) Microvascular obstruction remains a portent of adverse remodeling in optimally treated patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 3: 360–367.
41. Bekkers S.C., Smulders M.W., Passos V.L. et al. (2010) Clinical implications of microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.*, 20: 2572–2578.
42. Russo J.J., Wells G.A., Chong A.Y. et al. (2015) Safety and Efficacy of Staged Percutaneous Coronary Intervention During Index Admission for ST-Elevation Myocardial Infarction With Multivessel Coronary Disease (Insights from the University of Ottawa Heart Institute STEMI Registry). *Am. J. Cardiol.*, 116: 1157–1162.
43. Lotan C.S., Bouchard A., Cranney G.B. et al. (1992) Assessment of postreperfusion myocardial hemorrhage using proton NMR imaging at 1.5 T. *Circulation*, 86: 1018–1025.
44. Basso C., Corbetti F., Silva C. et al. (2007) Morphologic validation of reperfused hemorrhagic myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance. *Am. J. Cardiol.*, 100: 1322–1327.
45. Husser O., Monmeneu J.V., Sanchis J. et al. (2013) Cardiovascular magnetic resonance-derived intramyocardial hemorrhage after STEMI: Influence on long-term prognosis, adverse left ventricular remodeling and relationship with microvascular obstruction. *Int. J. Cardiol.*, 167: 2047–2054.
46. Eitel I., Kubusch K., Strohm O. et al. (2011) Prognostic value and determinants of a hypointense infarct core in T2-weighted cardiac magnetic resonance in acute reperfused ST-elevation-myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 4: 354–362.
47. Kali A., Tang R.L., Kumar A. et al. (2013) Detection of acute reperfusion myocardial hemorrhage with cardiac MR imaging: T2 versus T2*. *Radiology*, 269: 387–395.
48. Carrick D., Haig C., Ahmed N. et al. (2016) Myocardial Hemorrhage After Acute Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 9: e004148.
49. Husser O., Monmeneu J.V., Sanchis J. et al. (2013) Cardiovascular magnetic resonance-derived intramyocardial hemorrhage after STEMI: Influence on long-term prognosis, adverse left ventricular remodeling and relationship with microvascular obstruction. *Int. J. Cardiol.*, 167: 2047–2054.
50. Beek A.M., Nijveldt R., van Rossum A.C. (2010) Intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 26: 49–55.
51. Amabile N., Jacquier A., Shuhab A. et al. (2012) Incidence, predictors, and prognostic value of intramyocardial hemorrhage lesions in ST elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 79: 1101–1108.

Intravenous 5-lipoxygenase inhibitor quercetin prevents the development of intramyocardial hemorrhage in timely revascularized patients with STEMI

Ya.M. Lutay, O.M. Parkhomenko, O.B. Yershova

SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology»
NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. The aim of the study: to evaluate the efficacy of the intravenous 5-lipoxygenase inhibitor quercetin for the prevention of microvascular obstruction (MVO), intramyocardial hemorrhage (IMH) and reperfusion myocardial injury in timely revascularized patients with STEMI. **Methods.** We examined 37 patients with the first acute anterior STEMI who were admitted in the first 6 hours after symptoms onset. Patients were divided into two groups: group 1 — 18 patients, who in addition to standard acute myocardial infarction therapy were treated by intravenous quercetin (Corviten®, PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP», Ukraine) and group 2 — 19 patients with standard therapy. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed on day 3–4 and 3 months after STEMI development on a «Vantage Titan 1.5T» MR tomograph («Toshiba», Japan) in standard projections. The presence of MVO was assessed in the early gadolinium enhancement (EGE) phase, and T2-weighted images were used to detect IMH. The area of myocardial infarction (postinfarction fibrosis) was assessed in late gadolinium enhancement phase in 90 days. **Results.** The signs of MVO in the phase of EGE on day 3–4 were detected in 22 (91.7%) of 24 patients ($p > 0.05$, when compared between groups). IMH was determined in 9 (37.5%) patients: 1 (11.1%) patient in quercetin group vs 8 (53.3%) patients in control group; $p = 0.024$. No significant difference in the final size of myocardial infarction (postinfarction fibrosis zone) according to cardioMRI after 3 months of follow-up between patients of the two groups was detected. **Conclusions.** Addition of intravenous quercetin (started before revascularization) to standard baseline myocardial infarction treatment was associated with a reduced likelihood of IMH development after primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI.

Key words: acute myocardial infarction, intramyocardial hemorrhage, quercetin.

Відомості про авторів:

Лутай Ярослав Михайлович — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна.

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

Ершова Олена Борисівна — кандидат медичних наук, Експертний консультативно-діагностичний центр кардіоонкології, ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Лутай Ярослав Михайлович
03680, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: ymlutay@gmail.com

Information about the authors:

Lutay Yaroslav M. — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Resuscitation and Intensive Care, SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Parkhomenko Oleksandr M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Scientific Supervisor of the Department of Resuscitation and Intensive Care, SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Yershova Olena B. — Candidate of Medical Sciences, Expert Consultative and Diagnostic Center for Cardio-Oncology, SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Yaroslav Lutay
03680, People's Militia str., 5
E-mail: ymlutay@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 29.09.2021

Прийнято до друку/Accepted: 01.10.2021