

Сагынбаева Г.А., Калиев Р.Р.

**ЖҮРӨК-КАН ТАМЫР ООРУСУ МЕНЕН ООРУГАН
АДАМДАРДА КОНТРАСТТЫК НЕПРОФАТИЯНЫН АЛДЫН АЛУУДА
N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНДИН ЖАНА МЕКСИДОЛДУН ЭФФЕКТИВДҮҮЛҮГҮ**

Сагынбаева Г.А., Калиев Р.Р.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И МЕКСИДОЛА
В ПРОФИЛАКТИКЕ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ У
БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

G.A. Sagynbaeva, R.R. Kaliev

**EFFECTIVENESS OF N-ACETYLCYSTEINE AND MEXIDOL
IN THE PREVENTION OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY
IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

УДК: 61(071)+61:616.61+002+036:616.12+005.4

N-ацетилцистеиндин жана/же 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридин сукцинатынын (Мексидол) жүрөктүн ишемиялык оорусу (ЖИО) менен ооруган адамдардын контрастка байланышкан нефропатиянын (КБН) алдын алуу натыйжалуулугун баалоо үчүн баардыгы болуп жүрөктүн коронардык оорусу (ЖКО) бар 33-70 жаштагы 184 бейтап изилденди. Бейтаптарга коронароангиографикалык (КАГ) изилдөө жүргүзүлдү. КАГ изилдөө учурунда КБН алдын алуу ыкмасына жараша, бардык бейтаптар үч топко бөлүнүштү. 1 топ КАГ изилдөөдөн эки күн мурун жана андан 2 күн кийин 2 маал 600мг N-ацетилцистеин алган 60 бейтаптан турган. 2-топ, КАГ изилдөөлөрүнөн эки күн мурун жана андан кийин 2 күн 2 маал 1 таблеткадан 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридин сукцинатын (Мексидол) алган 60 бейтаптан турган. 3-топ - контролдоо тобуна КБНнын алдын алуу үчүн дары албаган 64 бейтап кирген. Тандалган топтордо КБН оорусу бааланып, бул татаалдашуунун алдын алуу үчүн колдонулган ыкмалардын натыйжалуулугу талданды. N-ацетилцистеин ичкен бейтаптар тобунда КБН пайда болуу тобокелдигинде төмөндөө болгон жок (ЖЕ - 0,60; 95% CI - 0,26-1,46, $p > 0,05$). Ошол эле учурда, ЖИО менен ооруган адамдарда мексидол колдонгон тобунда КБН тобокелдигинин кыйла төмөндөшү менен коштолгон (OR-0.35; 95% CI 0.13-0.94).

Негизги сөздөр: контрасттык нефропатия, мексидол, N-ацетилцистеин, коронардык ангиография, контрасттык агент, Мехран шкаласы, бөйрөк жетишсиздиги.

С целью оценки эффективности N-ацетилцистеина и/или 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридин сукцината (мексидол) для предотвращения контраст-индуцированной нефропатии (КИН) у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) было обследовано 184 пациента в среднем возрасте $55,2 \pm 8,5$ лет. В зависимости от метода профилактики КИН при проведении рентген-контрастных вмешательств все пациенты слепым методом были рандомизированы на

три группы. 1-ю группу составили 60 пациентов, которые получали N-ацетилцистеин по 600 мг 2 раза день за два дня до и после коронароангиографии (КАГ). Во 2-ю группу вошли 60 больных, которые получали 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридин сукцината (мексидол) 125 мг по 1 таб 2 раза в день за два дня до и после КАГ исследования. В 3-ю группу - контрольную вошли 64 пациента, не получающих препараты для профилактики КИН. В выделенных группах оценивалась частота развития КИН, а также проводился анализ эффективности применяемых методов профилактики данного осложнения. В группе пациентов, принимающих N-ацетилцистеин, не отмечалось значимого снижения риска развития КИН (ОШ - 0,60; 95%ДИ - 0,26-1,46, $p > 0,05$). В то же время применение мексидола у больных КБС сопровождалось значимым снижением риска развития КИН при проведении рентген-контрастных вмешательств на 65% (ОШ-0,35; 95%ДИ 0,13-0,94).

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, мексидол, N-ацетилцистеин, коронарография, контрастное вещество, шкала Мехрана, почечная недостаточность.

In order to assess the effectiveness of N-acetylcysteine and / or 3-hydroxy-6-methyl-2-ethylpyridine succinate (Mexidol) for the prevention of contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with coronary heart disease (CHD), 184 patients in middle age were examined 55.2 ± 8.5 years. Depending on the method of CIN prevention during X-ray contrast interventions, all patients were blindly randomized into three groups. Group 1 consisted of 60 patients who received 600 mg of N-acetylcysteine 2 times a day two days before and after coronary angiography (CAG). Group 2 consisted of 60 patients who received 3-hydroxy-6-methyl-2-ethylpyridine succinate (Mexidol) 125 mg 1 tablet 2 times a day two days before and after the CAG study. Group 3 - control group included 64 patients who did not receive drugs for the prevention of CIN. In the selected groups, the incidence of CIN was assessed, and the effectiveness of the methods

used to prevent this complication was analyzed. In the group of patients taking N-acetylcysteine, there was no significant reduction in the risk of developing CIN (OR - 0.60; 95% CI - 0.26-1.46, $p > 0.05$). At the same time, the use of Mexidol in patients with CHD was accompanied by a significant reduction in the risk of CIN during X-ray contrast interventions by 65% (OR-0.35; 95% CI 0.13-0.94).

Key words: contrast-induced nephropathy, mexidol, N-acetylcysteine, coronary angiography, contrast agent, Mehran scale, renal failure.

В последнее десятилетие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) оказалось одной из особо часто проводимых в медицине операций [1,2]. Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является ятрогенным заболеванием, возникающим после введения йодированного контрастного агента при отсутствии других причин [3,4]. В 2004 году Gleeson T.G. и Bulugahapitiya S. [5] указали, что КИН является третьей по значимости причиной острой почечной недостаточности (ОПН), развившейся в стационаре после инвазивных процедур и гипотонии, и является причиной 12% всех случаев ОПН в стационаре. Таким образом, развитие ОПН вследствие КИН, является фактором, ухудшающим общий прогноз и требующим своевременной коррекции модифицируемых факторов риска и проведения превентивных мероприятий.

Наиболее доказанными протективными свойствами в отношении профилактики развития КИН обладает гидратирующая терапия физиологическим раствором хлорида натрия или растворами натрия бикарбоната. Значимость регидратации отмечена в целом ряде крупных сравнительных исследований и мета-анализов [6,7,8,9].

Однако, в ряде ситуаций массивная гидратация является неприемлемой, например, при состояниях, связанных с задержкой жидкости, в частности, при заболеваниях сердца и застойной сердечной недостаточности. Поэтому продолжается поиск альтернативных способов предупреждения КИН. Для профилактики КИН перспективным представляется применение некоторых других препаратов – статинов [10]; [11]), триметазидина [12], теofilлин/аминофиллина [13], аскорбиновой кислоты [14], илопроста [15], а также N-ацетилцистеина [16].

Еще одним препаратом, который потенциально может снизить риск развития КИН, является мексидол. Механизм нефропротекторного действия мексидола в профилактике КИН определяется его антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами.

Цель: оценить эффективность N-ацетилцистеи-

на и/или 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридин сукцината (мексидол) для предотвращения развития контраст-индуцированной нефропатии у больных с коронарной болезнью сердца после проведения рентген-контрастных вмешательств.

Материал и методы. Обследованы 184 пациента, проходивших стационарное лечение в клинических отделениях Национального Центра Кардиологии и Терапии им. Академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР. Возраст больных колебался от 30 до 70 лет (средний возраст составил $55,2 \pm 8,5$ лет). Из числа обследованных нами 184 пациентов мужчин было 132 (71,7%), а женщин – 52 (28,3%). Все пациенты страдали различными формами КБС, в том числе 26 больных острым инфарктом миокарда, 104 пациента нестабильной стенокардией, у 26 пациентов имелись признаки хронической сердечной недостаточности. Наиболее частой сопутствующей патологией являлись артериальная гипертензия (64,1%), ожирение (32,6%), кисты почек (13,0%).

Пациентам проведены общеклиническое обследование, антропометрические и биохимические исследования, включая определение общего холестерина, сахара, креатинина, трансаминаз, тропонина, электролитов сыворотки крови, а также клиренса креатинина по формуле CKD-EPI [17]. Проведены электро- и эхокардиографическое исследования, УЗИ почек и КАГ. Кроме того, у всех пациентов был рассчитан риск развития КИН по шкале Mehran R (2004) [18].

Возникновение КИН диагностировали по общепринятым критериям, а именно при повышении концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr) более чем на 25% от исходного уровня или более чем на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) или уменьшении СКФ после введения йодконтрастного агента в течение 48-72 часов при отсутствии других причин ухудшения функции почек [3,4].

Мы изучили эффективность профилактики острой КИН у больных КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств. Тип исследования: когортное с вмешательством. В зависимости от метода профилактики КИН пациенты слепым методом были рандомизированы на 3 группы. 1-ю группу составили 60 пациентов, которые получали N-ацетилцистеин по 600 мг 2 раза день за 2 дня до и 2 дня после КАГ исследования. Во 2-ю группу вошли 60 больных, которые получали 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридин сукцината (мексидол) 125 мг по 1 таблетке 2 раза в день за 2 дня и 2 дня после КАГ исследования. В 3-ю группу - контрольную вошли 64 пациента, не по-

лучавших препараты для профилактики КИН. В выделенных группах оценивалась частота развития КИН, а также проводился анализ эффективности применяемых методов профилактики данного осложнения.

Статистическая обработка, полученных данных, проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ STATISTICA 6.0. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. При множественных сравнениях использовались критерии Крускала-Уолиса и дисперсионный анализ с вычислением коэффициента F и последующим post-hoc анализом с использованием LCD теста. Для оценки качественного признака использованы таблицы сопряженности. Для оценки прогностической значимости различных факторов в развитии контраст-индуцированной нефропатии применялся логистический регрессионный анализ. Различия считались значимыми при достижении вероятности $p < 0,05$.

Результаты. При анализе особенностей встречаемости форм КБС, в выделенных группах, были получены следующие данные. Оказалось, что пациенты 1-ой группы, профилактически принимающие АЦЦ, в сравнении с контролем реже страдали постинфарктным кардиосклерозом (10% против 25% соответственно, $p < 0,05$). По встречаемости других форм КБС, в том числе по частоте стабильной стенокардии напряжения, нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, а также по частоте ХСН сравниваемые группы были сопоставимы. Пациенты 2-ой группы, профилактически принимающие мексидол 250 мг/сут, в сравнении с контролем реже страдали острым инфарктом миокарда (6,7% против 21,9% соответственно, $p < 0,025$) и хронической аневризмой сердца (0% против 9,4% соответственно, $p < 0,025$). По частоте встречаемости других форм КБС пациенты 2-ой группы существенно не отличались от группы контроля ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная частота встречаемости различных форм коронарной болезни сердца среди пациентов с различными методами профилактики контраст-индуцированной нефропатии

Формы КБС	1-я группа (АЦЦ)	2-я группа (мексидол)	3 группа (контроль)	p
Число пациентов, n	b = 60	v = 60	a = 64	-
Стабильная стенокардия напряжения	10 (16,6%)	18 (30%)	16 (25%)	нз
Нестабильная стенокардия	34 (56,6%)	38 (63,3%)	30 (46,8%)	нз
Острый инфаркт миокарда	8 (13,3%)	4 (6,7%)	14 (21,9%)	$P3-2 < 0,025$
Постинфарктный кардиосклероз	6 (10%)	8 (13,3%)	16 (25%)	$P3-1 < 0,05$
Хроническая аневризма сердца	4 (6,7%)	0 (0%)	6 (9,4%)	$P3-2 < 0,05$
Хроническая сердечная недостаточность	12 (20%)	18 (30%)	18 (28,1%)	нз

Примечание: н/з – различия между группами не значимы.

Сравнительная частота встречаемости сердечно-сосудистых факторов риска среди пациентов с различными методами профилактики КИН представлена в таблице 2. Как из неё следует, пациенты 1-ой группы, профилактически получающие АЦЦ, были старше в сравнении с контролем ($58,7 \pm 8,0$ лет против $51,9 \pm 8,1$ лет соответственно, $p < 0,001$), имели более низкий уровень сахара в сыворотке крови ($4,98 \pm 0,71$ ммоль/л против $5,35 \pm 0,80$ ммоль/л соответственно,

$p < 0,01$), реже курили (20% против 40,6% соответственно, $p < 0,025$) и имели более высокий уровень ХС-ЛПВП в сыворотке крови ($1,49 \pm 0,74$ ммоль/л против $1,05 \pm 0,39$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$). В то же время пациенты данной группы не отличались от контроля по уровню систолического и диастолического АД, распространенности АГ, ожирения, сахарного диабета, уровню ОХС, триглицеридов и электролитов крови (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная частота встречаемости сердечно-сосудистых факторов риска среди пациентов с различными методами профилактики контраст-индуцированной нефропатии (дисперсионный анализ ANOVA)

Факторы риска	1-я группа (АЦЦ)	2-я группа (мексидол)	Контроль 3-группа	p
Возраст, лет	58,7±8,0	55,3±8,1	51,9±8,1	P3-1<0,01; P3-2<0,05
САД, мм рт.ст.	135±22	139±25	140±27	нз
ДАД, мм рт.ст.	85±14	85±13	86±14	нз
ЧСС, уд/мин	75±17	71±9	77±16	P3-2<0,05
АГ, %	40 (66,7%)	44 (73,3%)	34 (53,1%)	P3-2<0,01
Сахарный диабет, %	2 (3,3%)	4 (6,7%)	2 (3,1%)	нз
Сахар крови, ммоль/л	4,98±0,71	5,11±0,69	5,35±0,80	P3-1<0,01
ИМТ, кг/м ²	28,7±4,9	29,3±3,7	28,3±3,4	нз
ОТ, см	99±11	101±8	98±10	нз
Ожирение, %	16 (26,7%)	28 (46,7%)	16 (25%)	P3-2<0,025
Курение, %	12 (20%)	14 (23,3%)	26 (40,6%)	P3-1<0,025; p3-2<0,05
ОХС, ммоль/л	4,59±1,30	4,58±1,06	4,28±1,17	нз
ТГ, ммоль/л	1,52±0,91	1,80±1,24	1,64±0,71	нз
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,49±0,74	1,23±0,63	1,05±0,39	P3-1<0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,55±0,96	2,58±1,00	2,45±0,95	нз
Калий, ммоль/л	4,04±0,80	4,11±0,54	4,10±0,38	нз
Кальций, ммоль/л	1,31±0,24	1,26±0,17	1,19±0,18	нз
Креатинин, мкмоль/л	88,1±14,9	87,6±15,9	97,0±12,5	P3-1<0,001; p3-2<0,001
СКФ, мл/мин	77,7±18,6	81,4±15,5	79,8±13,8	нз
Риск по шкале Мехрана для ОПП, %	8,6±3,7	7,9±1,6	8,1±1,9	нз

Примечание: н/з – различия не значимы; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды.

Пациенты 2-ой группы, профилактически получающие мексидол, также были несколько старше в сравнении с пациентами контрольной группы (55,3±8,1 лет против 51,9±8,1 лет соответственно, $p<0,05$), имели более низкую ЧСС (71±9 уд/мин против 77±16 уд/мин соответственно, $p<0,05$), большую распространенность АГ (73,3% против 53,1% соответственно, $p<0,01$), ожирения (46,7% против 25% соответственно, $p<0,025$) и реже курили (23,3% против 40,6% соответственно, $p<0,05$). В то же время группы значимо не различались по уровню АД, сахара, липидов и электролитов сыворотки крови, а также частоте

встречаемости сахарного диабета ($p>0,05$) (табл. 2).

При анализе исходного состояния показателей функции почек в группе контроля отмечался более высокий уровень креатинина в сравнении с группами вмешательства ($p<0,001$) (табл. 2, рис. 1). Однако расчетная СКФ по креатинину в анализируемых группах значимо не различалась и составила соответственно 79,8±13,8 мл/мин в контрольной группе, 77,7±18,6 мл/мин в группе пациентов, принимающих АЦЦ, и 81,4±15,5 мл/мин в группе пациентов, принимающих мексидол ($p>0,05$) (рис. 1).

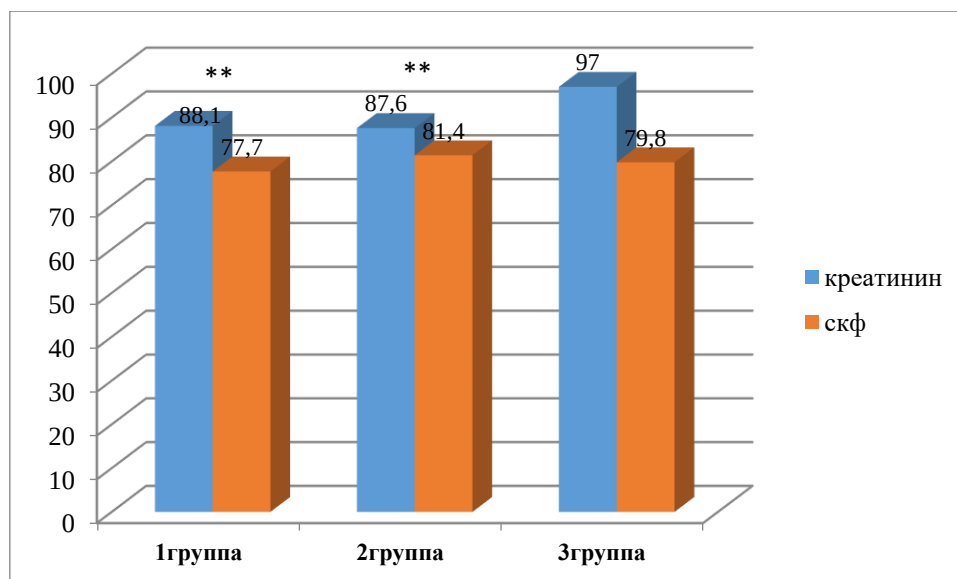


Рис. 1. Состояние исходной фильтрационной функции почек у больных КБС при различных методах профилактики развития контраст-индуцированной нефропатии.

Примечание: ** - $p < 0,001$ в сравнении с контролем.

Расчетная вероятность развития КИН в выделенных группах была умеренной при отсутствии значимых межгрупповых различий и составляла в группе

контроля $8,1 \pm 1,9\%$, в группе пациентов, принимающих АЦЦ $8,6 \pm 3,7\%$ и в группе пациентов на мексидоле $7,9 \pm 1,6\%$ ($p > 0,05$) (рис. 2).

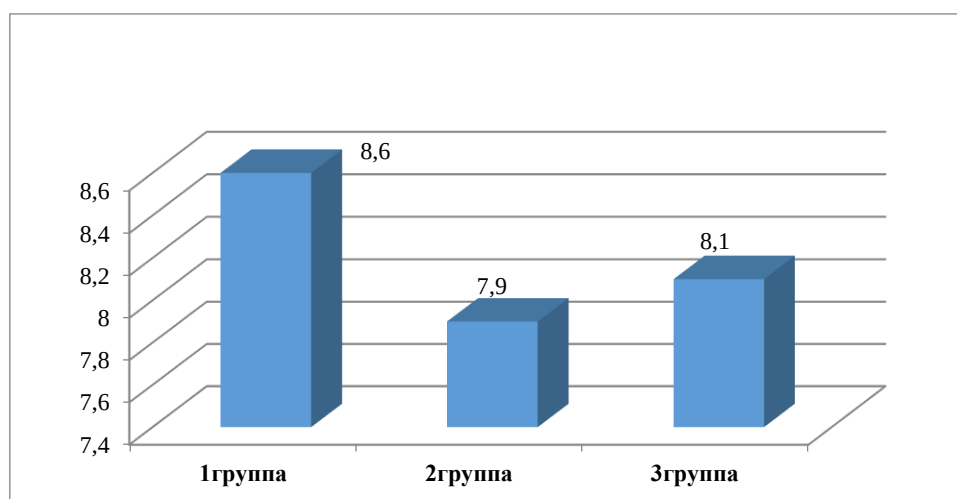


Рис. 2. Расчетная частота развития контраст-индуцированной нефропатии по шкале Мехрана (в %) у больных КБС при различных методах профилактики развития контраст-индуцированной нефропатии ($p > 0,05$).

Итак, несмотря на проведенную слепую рандомизацию, исходно выделенные группы пациентов (контрольная и группы вмешательства) несколько отличались друг от друга по формам КБС, возрасту и наличию сердечно-сосудистых факторов риска. В то

же время необходимо отметить, что расчетный риск развития КИН, оцененный по общепринятой шкале Мехрана, в выделенных группах существенно не различался.

Далее нами была изучена частота развития КИН

в выделенных группах пациентов с КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств с использованием контрастного агента – иопромид («Ультравист») и иогексол («Омнипак»). Проведенное исследование показало, что в контрольной группе КИН развилась у 16 пациентов (25%), в группе пациентов, принимающих N-ацетилцистеин в дозе 1200 мг/сут – у 10 рес-

пондентов (16,7%), а в группе больных, принимающих мексидол в дозе 250 мг/сут – у 6 человек (10%).

Проведенный статистический анализ показал, что в группе пациентов, принимающих N-ацетилцистеин, риск развития КИН снизился на 40% (ОШ – 0,60). Однако указанное снижение риска оказалось незначимым (95% ДИ – 0,26-1,46, $p>0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Относительный риск развития КИН в группе пациентов с КБС, принимающих N-ацетилцистеин

Признак	контроль	1-я группа	ОШ, 95%ДИ, p
КИН+	16	10	ОШ – 0,60; 95% ДИ 0,26-1,46 $p>0,05$
КИН -	48	50	
Всего	64	60	

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Иная ситуация отмечалась в группе пациентов, принимающих для профилактики КИН мексидол. На фоне приема мексидола нами было отмечено снижение риска развития КИН на 65% (ОШ – 0,35). При этом выявленное снижение риска развития КИН было статистически значимым (95% ДИ – 0,13-0,94; $p<0,01$) (табл. 4).

Таблица 4

Относительный риск развития КИН в группе пациентов с КБС, принимающих мексидол

Признак	контроль	2-я группа	ОШ, 95%ДИ, p
КИН+	16	6	ОШ – 0,35; 95%ДИ 0,13-0,94 $p<0,01$
КИН -	48	54	
Всего	64	60	

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Для нивелирования исходных различий между сравниваемыми группами, т.е. контрольной группой и группой пациентов, получавших мексидол, и оценки собственно эффективности препарата для профилактики КИН нами использовался метод логистической регрессии.

В качестве зависимой переменной использовалось наличие КИН. В качестве независимых переменных в модель вошли факторы, продемонстрировавшие в нашем исследовании взаимосвязь с КИН, а именно: возраст, пол, риск по шкале Мехрана, прием мексидола, а также величина ЧСС (табл. 5).

Таблица 5

Оценка эффективности мексидола в профилактике контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств с учетом вмешивающихся факторов (логистическая регрессия)

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Пол	0,34	0,1-1,23	н/з
Возраст	0,95	0,91-1,01	н/з
Индекс по шкале Мехрана	1,23	1,08-1,41	$<0,002$
ЧСС	1,04	1,01-1,07	$<0,001$
Прием мексидола	0,47	0,18-1,27	н/з

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; н/з – не значимо.

При анализе полученных результатов оказалось, что прием мексидола на 53% снижал риск развития КИН (ОР – 0,47), однако его влияние было статистически незначимым (95% ДИ 0,18-1,27, $p>0,05$). В то же время независимыми факторами, ассоциирующимися с развитием КИН при его приеме, явились только индекс Мехрана (ОР – 1,23; 95% ДИ 1,08-1,41) и величина ЧСС (ОР – 1,04; 95% ДИ 1,01-1,07) (табл. 5).

Обсуждение. В нашем исследовании было продемонстрировано, что в группе пациентов, принимающих N-ацетилцистеин, не отмечалось значимого снижения риска развития КИН. В то же время применение мексидола у больных КБС сопровождалось заметным снижением шанса развития КИН при проведении рентген-контрастных вмешательств на 65%, однако после введения поправок на пол, возраст и вероятность КИН по шкале Мехрана оказалось, что выявленное падение риска носит характер тенденции (ОР – 0,47; 95% ДИ 0,18-1,27, $p>0,05$).

Известно, что одним из альтернативных и перспективных лекарственных средств, которые потенциально могут снизить возможность развития КИН, является N-ацетилцистеин (N-АЦЦ). Его применение для профилактики КИН обусловлено наличием у препарата вазодилаторного эффекта на сосуды почек, а также антиоксидантными свойствами. Lee H.C. и соавт. (2012) [16] рассмотрели воздействие на стволовые клетки почек человека трех различных контрастных веществ: ионный высокоосмолярный – йокситаламат, неионный низкоосмолярный – иопромид и изоосмолярный, неионный – иодиксанол. Все три контрастных индикатора через 24 часа привели к значительному снижению жизнеспособности клеток. В то же время отмечалось улучшение, когда клеточная среда предварительно была обработана N-АЦЦ. К настоящему времени 7 из 11 мета-анализов продемонстрировали суммарную эффективность N-АЦЦ для предупреждения КИН [19]. Однако, как отмечает ряд авторов [20,21] отмечается существенная гетерогенность результатов, проведенных исследований. В частности, Durham J.D. и соавт. [22] не выявили нефропротективных свойств N-АЦЦ в предотвращении КИН у пациентов с $SCr > 1,7$ мг/дл, которым проводилось КАГ исследование. Briguori C. и соавт. (2004) [23] предположили о наличии дозозависимого эффекта N-АЦЦ в отношении предупреждения развития КИН после эндоваскулярных вмешательств. Итак, к настоящему времени существует недостаточно доказательств о возможности использования N-АЦЦ для профилактики КИН, что обосновывает необходимость проведения дополнительных исследований.

Результаты нашего исследования показали, что пероральный прием N-АЦЦ в суточной дозе 1200 мг за два дня и в течение двух дней после эндоваскулярного вмешательства у больных с различными формами КБС сопровождался уменьшением риска развития КИН на 40%. Однако указанное ослабление риска оказалось незначимым (ОР – 0,60; 95% ДИ – 0,26-1,46, $p>0,05$).

Еще одним препаратом, который потенциально может снизить риск развития КИН, является мексидол. Нефропротективные эффекты мексидола определяют два основных механизма – антиоксидантный (влияние как на ферментативные, так и неферментативные процессы ПОЛ) и мембранопротекторный, которые обеспечивают ограничение разрушающего действия продуктов ПОЛ, стабилизацию биомембран клеток, сохранение их упорядоченной структурно-функциональной организации, в частности липидного бислоя, влияющего на мембраносвязанные рецепторные комплексы, ферменты и ионные каналы [24,25, 26,27,28]). Указанные действия потенциально позволяют влиять на механизмы развития КИН, а, следовательно, оказывать профилактический эффект для предупреждения развития данного осложнения.

Согласно результатам проведенного нами исследования, на фоне приема мексидола было отмечено уменьшение риска развития КИН на 65% (ОШ – 0,35; 95% ДИ – 0,13-0,94; $p<0,01$). Однако после введения поправок на пол, возраст пациентов и риск развития КИН по шкале Мехрана оказалось, что прием мексидола на 53% снижал риск развития КИН у больных КБС после эндоваскулярных вмешательств (ОР – 0,47), однако его влияние на риск развития КИН носило лишь характер тенденции (95% ДИ 0,18-1,27, $p>0,05$). Поэтому для уточнения роли препарата в профилактике КИН необходимо проведение более масштабных исследований, изучение влияния различных доз препарата или выделение отдельных подгрупп, в которых эффект мексидола может быть более значимым.

Литература:

1. Stefanini G.G., Holmes D.R.Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. N. Engl. J. Med. 2013; 368(3): 254-265.
2. Windecker S. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2014. ehu278.
3. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media. Kidney Int. 1989; 36:730-740;

4. Rich M.W., Crecelius C.A. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1237-1242.
5. Gleeson T.G., Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *American Journal of Roentgenology.* 2004;183(6): 1673-1689.
6. Stacul F., Adam A., Becker C.R et al. Strategies to reduce the risk of contrast - induced nephropathy. *Am. J.Cardiol.* 2006; 98: 59-77.
7. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int.Supplement* 2006;100: 16-19.
8. Brar S.S., Shen A.Y., Jorgensen M.B. et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300 (9): 1038-1046.
9. Kunadian V., Zaman A., Spyridopoulos I. et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of published clinical trials. *Eur. J. Radiol.* 2011;79: 48-55.
10. Xin K., Da-Yong H., Chang-B.Li. et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency or diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2015 Nov;37(10): 297-303.
11. Yang Y., Wu Y.X., Hu Y.Z. Rosuvastatin treatment for preventing contrast-induced acute kidney injury after cardiac catheterization: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(30):1226.
12. Onbasili AO., Yeniceriglu Y., Agaoglu P. et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Hear* 2007 Jun; 93(6): 698-702.
13. Ix J.H., McCullough C.E., Chertow G.M. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 2747-2753.
14. Boscheri A., Weinbrenner C., Botzek B. et al. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-induced nephropathy in patient with dysfunction. *Clin. Nephrol.* 2007; 68: 279-286.
15. Spargias K., Adreanides E., Demerouti E. et al. Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography intervention. *Circulation* 2009; 120: 1793-1799.
16. Lee H.C., Sheu S.H., Liu I.H. et al. Impact of short-duration administration of N-acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity. *J. Nephrol.* 2012; 25(1): 56-62.
17. Andrew S. Levey, Lesley A. Stevens, Christopher H.S., et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9): 604-612. DOI:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
18. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1393-1399
19. Fishbane S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 281-287.
20. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, et al. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med* 2006; 166: 161-166.
21. Vaitkus PT, Brar C. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 2007; 153: 275-280.
22. Durham J. D, Caputo C., Dokko J. et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney International* 2002; 62(6): 2202-2207.
23. Briguori C., Colombo A., Violante A. et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *European Heart Journal.* 2004; 25: 206-211.
24. Goto,S., Bono,H., Ogata,H. et al. Organizing and computing metabolic pathway data in terms of binary relations. *Pac. Symp. Biocomput.* 1997; 2: 175-186.
25. Евстигнеева Р.П., Волков И.М., Чудинова В.В. Витамин Е как универсальный антиоксидант и стабилизатор биологических мембран. *Биологические мембраны.* 1998; 2(15): 119-135.
26. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. М: Из-во Института биологии медицинской химии РАМН 1995; 4(2): 73-85.
27. Эфендиев А.М., Помойнецкий В.Д., Смирнов Л.Д., Кубатиев А.М. Влияние антиоксидантов на синтез простагландинов, простациклина и тромбоксана в разных слоях почек старых крыс. *Фармакол. и токсикол.* 1986; Т. 49, №3:60- 63.
28. Смирнов Л.Д., Малыхина Л.С., Лазаревич В.Г. Влияние антиоксидантов из класса 3-оксипиридина на активность фосфодиэстеразы циклического 3,5-аденозинфосфата. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1983. Т. 96, №9: 40-42.