



**ФГБОУ ВО «ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО» МЗ РФ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф.И.В.Комиссарова

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ
L-АРГИНИНА И ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА В
КОМБИНИРОВАННУЮ ФАРМАКОТЕРАПИЮ БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНической БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

**Налётова О.С., Налётов С.В., Сердюк Е.Б.,
Налётова Е.Н., Алесинский М.М., Сидоренко И.А.**

**«Проблема
артериальной
гипертензии не так
проста, как мы
думали, но мы не
знаем, сколь много
мы знаем»**

Vjörn Folkow, 1984



Актуальность темы

Более 35-40% взрослого населения экономически развитых стран страдает АГ.

В 2022 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в РФ составила более 50% от общего числа летальных исходов

Актуальность темы

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая была вызвана одноцепочечным РНК-вирусом SARS-CoV-2.

Ряд исследователей указывают на то, что при тяжелых формах течения COVID-19 выявляется статистически достоверная связь между наличием микротромбов в сосудах легких, нарушениями коагуляционного баланса и поражением эндотелия сосудов.

Актуальность темы

Одним из основных маркеров дисфункции эндотелия считают снижение синтеза им оксида азота (NO). Как известно, NO синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда ко-факторов и кислорода различными изоформами NO-синтазы (NOS); в эндотелии это эндотелиальная NO-синтаза (eNOS).

При COVID-19 происходит снижение экспрессии eNOS, что приводит к закономерному снижению синтеза NO. В результате снижаются связанные с NO вазодилатирующая, антикоагулянтная и противовоспалительная функции эндотелия.

Актуальность темы

Нарушение вазодилатирующей функции эндотелия вследствие его повреждения однозначно будет приводить к повышению тонуса сосудов и артериального давления (АД).

Это обстоятельство создаст условие для снижения эффективности проводимого лечения, ненадлежащего контроля АД, что потребует коррекции антигипертензивной фармакотерапии (АГФТ).

Актуальность темы

Больные ГБ нуждаются в проведении пожизненной терапии с целью нормализации АД. Некоторые антигипертензивные лекарственные препараты (АГЛП) обладают способностью благоприятного воздействия на эндотелий сосудов, снижая последствия его повреждения.

К таким АГЛП относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), некоторые β -адреноблокаторы (β -АБ), в частности, небиволол.

В тоже время, рассчитывать на восстановление функции эндотелия у больных ГБ, перенесших COVID-19, применением только лишь традиционных АГЛП, скорее всего, опрометчиво.

Актуальность темы

Атеросклероз, причиной которого является нарушение обмена липидов (ОЛ), повреждает эндотелий сосудов, запуская, таким образом, процессы прогрессирования АГ и способствует недостаточной эффективности АГФТ.

Актуальность темы

В настоящее время большое значение в вопросе восстановления функции эндотелия, особенно у больных перенесших COVID-19, отводят фосфолипидам, в частности кверцетину и дигидрокверцетину.

Установлено, что кверцетин снижает секрецию пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), что способствует снижению общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), обращая вспять гиперхолестеринемию – одного из ведущих патогенетических факторов развития атеросклероза, приводящего к прогрессированию АГ.

Актуальность темы

Дигидрокверцетин, влияние которого на ОЛ находится в стадии изучения, содержит в своём составе восстановленный бензопиранол, т.о. он выступает восстановителем, являясь донором электронов в реакциях свободно-радикального окисления; т.е. кверцетин (содержит в составе окисленный бензопиранол) – это окисленная форма биофлавоноида, а дигидрокверцетин – восстановленная.

Актуальность темы

L-аргинин – условно незаменимая аминокислота, выполняет роль предшественника для синтеза многих биологически важных молекул, но, пожалуй, важнейшей является оксид азота (NO), обеспечивающий вазодилатацию.

Нарушение синтеза или функционирования NO в сосудах является одним из важнейших патогенетических факторов АГ.

Усиление продукции и высвобождения NO, вызванное L-аргинином, может способствовать улучшению эндотелиальной функции сосудов.

Актуальность темы

В тоже время способность L-аргинина и дигидрокверцетина нивелировать дисфункцию эндотелия (ДЭ) у больных ГБ, перенесших COVID-19, изучена в недостаточной степени.

Недостаточно также изучено влияние дигидрокверцетина на обмен липидов.

Отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин в составе комбинированной АГФТ у больных ГБ, перенесших COVID-19.

Актуальность темы

Практически отсутствуют фармакоэпидемиологические данные о больных ГБ, перенесших COVID-19.

Отсутствует фармакоэкономический анализ включения комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин в состав комбинированной АГФТ, что очень важно в связи с необходимостью постоянных затрат на лечение.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных ГБ, перенесших COVID-19, путём фармакоэпидемиологического, клинического и фармакоэкономического обоснования включения комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин в состав комбинированной АГФТ.

Задачи исследования

- 1. Провести фармакоэпидемиологический анализ АГФТ, принимаемой жителями г. Донецка, страдающими ГБ и перенесшими COVID-19; оценить приверженность лечению (комплаентность) данного контингента больных.**

Задачи исследования

2. **Оценить показатели: тонометрии, суточного мониторинга АД (СМАД), эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (ЭРСТ) и липидного спектра крови у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, в зависимости от сроков реконвалесценции.**

Задачи исследования

3. На основании анализа динамики показателей офисного АД и СМАД оценить эффективность включения комплекса L-аргинин (таблетки по 500 мг в сутки) + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в комбинированную АГФТ больных ГБ II стадии.

Задачи исследования

4. **Оценить динамику показателей ЭРСТ и липидного спектра крови у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, при включении в состав комбинированной АГФТ комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин.**

Задачи исследования

5. Оценить качество жизни больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, при включении в комбинированную АГФТ комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин, а также безопасность проводимого лечения.

Задачи исследования

6. Провести оценку «затраты-эффективность» при проведении комбинированной АГФТ, включающей комплекс L-аргинин + дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

I этап

ФАРМАКО-
ЭПИДЕМИО-
ЛОГИЧЕСКИЙ
АНАЛИЗ
АНКЕТИРОВАНИЕ
N=1118

ФАРМАКО -
ЭКОНОМИЧЕСКИЙ
АНАЛИЗ
«ЗАТРАТЫ -
ЭФФЕКТИВНОСТЬ»

II этап

ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ
И БЕЗОПАСНОСТИ
АГФТ + L-АРГИНИН +
ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН:
•ДИНАМИКА АД,
•СМАД,
•ЭРСТ,
•ЛО,
•ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Материалы и методы

С целью проведения фармакоэпидемиологического анализа АГФТ, нами была разработана анкета для посетителей аптек, которую, по согласованию с руководством аптек, провизоры предлагали заполнить при покупке АГЛП.

Опрос посетителей аптек г.Донецка проводился с декабря 2021 г. по февраль 2023 г.

Анкета для посетителей аптек, страдающих гипертонической болезнью

Укажите Ваш пол	<i>Мужской</i>	<i>Женский</i>
Укажите Ваш возраст (полных лет)	_____	
Укажите, сколько лет Вы страдаете гипертонической болезнью	_____	
Укажите, как часто Вы посещаете своего лечащего врача по поводу гипертонической болезни:	<i>раз в месяц</i> _____; <i>раз в полгода</i> _____; <i>раз в год</i> _____; <i>другой вариант</i> _____.	
Укажите названия лекарственных препаратов, которые Вы принимаете для снижения артериального давления:	_____ _____ _____ _____ _____	

Продолжение анкеты

Кто рекомендовал Вам эти препараты?	Врач	
	<i>Да</i>	<i>Нет</i>
	Знакомые/друзья	
	<i>Да</i>	<i>Нет</i>
	Узнал из интернета	
	<i>Да</i>	<i>Нет</i>
	Сам знаю, как лечиться	
	<i>Да</i>	<i>Нет</i>
Укажите, пожалуйста, уровень артериального давления, который у Вас обычно отмечается.	<hr/>	
В период пандемии Вы перенесли COVID-19?	<i>Да</i>	<i>Нет</i>
Диагноз COVID-19 был поставлен врачом?	<i>Да</i>	<i>Нет</i>

Продолжение анкеты

Ваше лечение при COVID-19 проходило:	<i>Дома</i>	<i>В стационаре</i>
Сколько времени прошло с момента выздоровления от COVID-19?	<i>До 3 месяцев</i>	<i>До 6 месяцев</i>
Вы отмечаете, что после перенесенного COVID-19, артериальное давление стало труднее контролировать?	<i>Да</i>	<i>Нет</i>
Укажите, пожалуйста, уровень артериального давления, который Вы стали отмечать после COVID-19.	<hr/>	

Продолжение анкеты

Вы обращались к врачу с возникшей проблемой контроля артериального давления?	<i>Да</i>	<i>Нет</i>
Вы изменяли лекарственную терапию по поводу гипертонической болезни после перенесенного COVID-19?	<i>Да</i>	<i>Нет</i>
Изменение лекарственной терапии по поводу гипертонической болезни после COVID-19 было рекомендовано врачом?	<i>Да</i>	<i>Нет</i>
Вы хотели бы принять участие в программе повышения эффективности лечения гипертонической болезни?	<i>Если «ДА», укажите, пожалуйста: номер телефона: _____ имя и отчество: _____ _____</i>	

Материалы и методы

- В I этапе приняли участи 118 респондентов.
- Во II этап были включены 109 больных ГБ II стадии, перенесших среднетяжелое течение COVID-19.
- Обследование больных проводилось в поликлиническом отделении РКБ имени М.И.Калинина.
- Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации.
- Разрешение на его проведение было утверждено на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО «ДонГМУ имени М.Горького», протокол №69/5-1 от 24 ноября 2021 года.

Материалы и методы

Перед II этапом больные были распределены в две группы:

- 1-ая группа (54 человека) – больные ГБ II стадии, перенесшие COVID-19, которые принимали комбинированную АГФТ (включая статины);
- 2-ая группа (55 человек) – больные ГБ II стадии, перенесшие COVID-19, которые принимали в составе комбинированной АГФТ (включая статины) **комплекс**

L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки) + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки).

Материалы и методы

- В ходе II этапа (неделя 0) был оценен клинический статус больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, проанализирована АГФТ (включающая статины), назначенная больным ранее, внесены необходимые изменения в режим приема препаратов (в случае необходимости).
- В рамках лабораторного обследования была получена оценка исходного состояния анализируемых у данного контингента больных показателей.

Материалы и методы

На неделе **О** были установлены исходные показатели:

- АД (по методу Н.С.Короткова),
- СМАД (АВРМ-04, Meditech (Венгрия)),
- ЭРСТ (по методу D.Celermajer),
- ОЛ (ОХС, ТГ, ХС-ЛВП, ХС-неЛВП)
- гематологические, биохимические показатели крови, электролиты крови.

Материалы и методы

Для проведения фармакоэкономического анализа использовались методы:

- «затраты на лечение» и
- «затраты-эффективность»
(по результатам СМАД; в качестве критерия эффективности был принят показатель гипертонического временного индекса (ГВИ) систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Используемый интегральный показатель перегрузки организма давлением ГВИ (%) показывает, в каком проценте измерений АД было выше нормы. В работе мы ориентировались на следующие значения ГВИ: нормальный – $< 15\%$; пограничный – $\geq 15\%$, повышенный – $\geq 30\%$).

Материалы и методы

Количественные данные представлены в формате $M (SD)$, где M – среднее арифметическое и SD – стандартное отклонение, а также в формате абсолютных чисел. Все результаты исследования обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ **MedicalStatistics**.

Результаты и обсуждение

Всего в анкетном опросе приняли участие 1118 респондентов:

- **возраст от 45 до 72 лет;**
- **средний возраст 58,6 (4,2) лет;**
- **мужчин было 537 (48,0%);**
- **женщин – 581 (52,0%)**
- **продолжительность заболевания ГБ – 7-10 лет.**

Результаты и обсуждение

	Мужчины (n=537)	Женщины (n=581)
Длительность заболевания ГБ:		
	7,9 (2,4) лет	9,7 (3,7) лет
Показатели АД (до COVID-19):		
САД	148,9(4,6) мм рт.ст.	149,5(4,3) мм рт.ст.
ДАД	85,5 (1,6) мм рт.ст.	83,3 (2,5) мм рт.ст.

Результаты и обсуждение

	Мужчин	Женщин
Перенесли COVID-19 три-шесть месяцев назад:	248 (46,2%)	262 (45,1%)
Ухудшение контроля АД:	234 (97,9 %)	241 (91,9 %)
Обратились к врачу:	16 (6,8 %)	21 (8,7 %)
Желание участвовать в программе:	187 (34,8%)	214 (36,8%)

Результаты и обсуждение

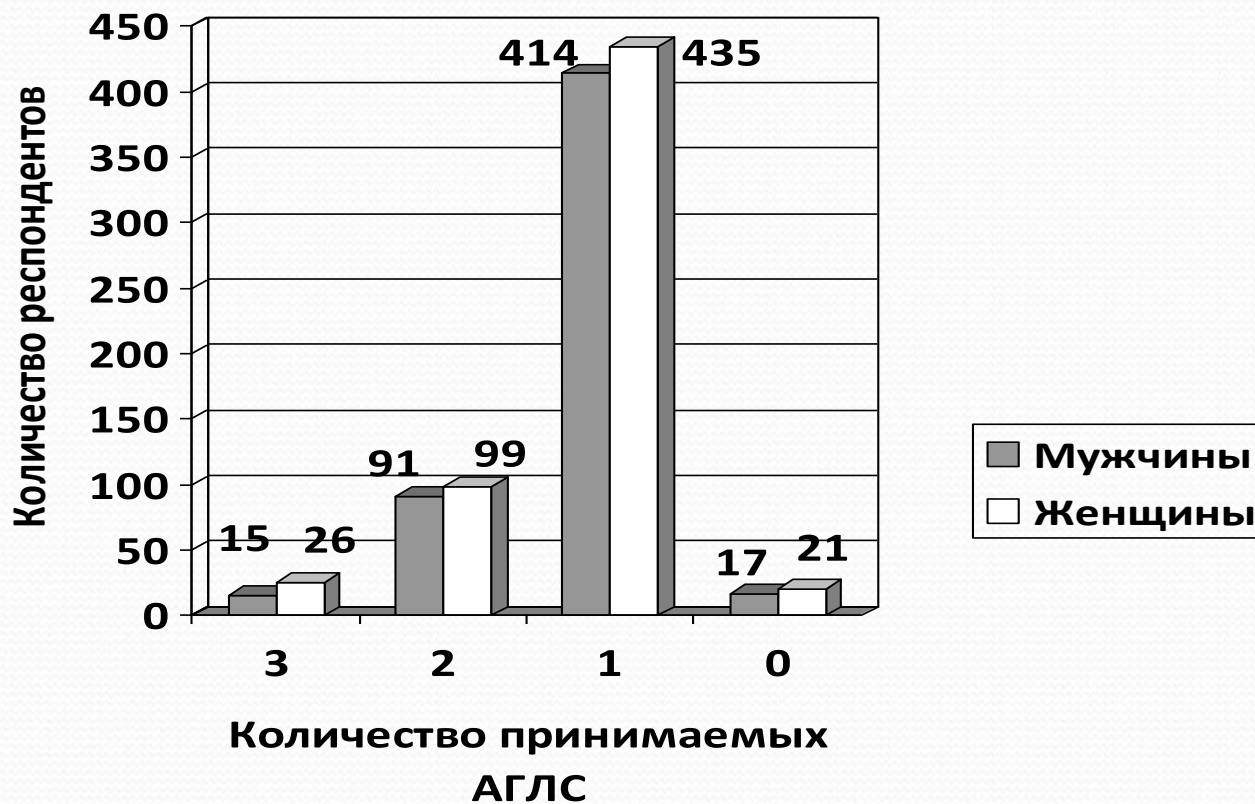
Анализ АГФТ:

- Эналаприл – 30,6%;
- лизиноприл – 16,2%;
- бисопролол – 15,1%;
- амлодипин – 14,4%;
- каптоприл – 7,6%;
- фуросемид – 3,6%;
- лосартан – 3,4%;
- метопролол – 2,5%;

Результаты и обсуждение

- валсартан – 1,3⁰%;
- небиволол – 1,2⁰%;
- нифедипин – 1,1⁰%;
- торасемид – 0,7⁰%;
- кандесартан – 0,9⁰%;
- периндоприл – 0,6⁰%;
- атенолол – 0,5⁰%;
- индапамид – 0,3⁰% и др.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГБ



ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ

Группы пациентов	Средний возраст, лет, $X \pm m$	Мужчины Абс., $\% \pm m \%$	Женщины Абс., $\% \pm m \%$
1 группа (n=54)	$57,4 \pm 1,3$	26 ($48,1 \pm 6,0$)	28 ($51,9 \pm 6,1$)
2 группа (n=55)	$56,7 \pm 1,4$	26 ($47,2 \pm 6,1$)	29 ($52,7 \pm 6,2$)

Динамика офисного САД (мм рт.ст.) больных ГБ II стадии при проведении различных вариантов АГФТ

Период лечения (недели)	1 группа (n=54)	2 группа (n=55)
Неделя 0	147,6±0,6	148,4±0,7
Неделя 2	141,5 ±0,4	134,7±0,6*
Неделя 4	136,6 ±0,6*	127,8±0,7*#
Неделя 8	135,3 ±0,5*	127,7±0,7*#
Неделя 12	135,5 ±0,6*	125,7±0,6*#

Динамика офисного ДАД (мм рт.ст.) больных ГБ II стадии при проведении различных вариантов АГФТ

Период лечения (недели)	1 группа (n=54)	2 группа (n=55)
Неделя 0	97,1±0,9	96,7±0,5
Неделя 2	92,3 ±0,8	87,1±0,7*
Неделя 4	87,8 ±0,8*	73,0±0,7*#
Неделя 8	80,9 ±0,8*	71,2±0,6*#
Неделя 12	75,3 ±0,7*	68,3±0,6*#

Динамика показателей СМАД у больных ГБ

II стадии при проведении различных вариантов АГФТ

Период лечения (недели)	1.1 группа (n=30)	2.1 группа (n=30)
Суточное САД ср., мм рт.ст.		
Неделя 0	144,7 ±0,9	145,2±0,9
Неделя 12	133,2 ±0,9\$	121,5±1,1\$*
Суточное ДАД ср., мм рт.ст.		
Неделя 0	94,7 ±0,9	94,5 ±0,9
Неделя 12	83,6 ±1,1\$	71,0 ±0,8\$*

Динамика показателей СМАД у больных ГБ

II стадии при проведении различных вариантов АГФТ

Период лечения (недели)	1.1 группа (n=30)	2.1 группа (n=30)
СНС САД (%)		
Неделя 0	7,6 ± 0,3	7,7 ± 0,4
Неделя 12	11,7 ± 0,3\$	17,6 ± 0,4\$*#
СНС ДАД (%)		
Неделя 0	7,9 ± 0,2	7,6 ± 0,3
Неделя 12	12,0 ± 0,2\$	18,0 ± 0,2\$*

Динамика показателей СМАД у больных ГБ

II стадии при проведении различных вариантов АГФТ

Период лечения (недели)	1.1 группа (n=30)	2.1 группа (n=30)
ИП САД		
Неделя 0	374,8 ±12,3	373,7±13,1
Неделя 12	304,4 ±9,4\$	247,7±10,3\$*
ИП ДАД		
Неделя 0	194,7 ±7,3	197,7 ±7,2
Неделя 12	133,5 ±7,1\$	79,4 ±4,9\$*

Динамика показателей СМАД у больных ГБ

II стадии при проведении различных вариантов АГФТ

Период лечения (недели)	1.1 группа (n=30)	2.1 группа (n=30)
ГВИ САД (%)		
Неделя 0	71,5 ±3,3	70,0±3,1
Неделя 12	59,0 ±3,4\$	29,6±1,2\$*
ГВИ ДАД (%)		
Неделя 0	62,9 ±2,7	63,3 ±2,2
Неделя 12	55,4 ±2,2\$	28,2 ±2,3\$*

Динамика показателей диаметра плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока у больных ГБ II стадии и в контрольной группе при проведении различных вариантов АГФТ

Период лечения (недели)	1.1 группа (n=30)	2.1 группа (n=30)	Контроль (n=30)
До окклюзии			
Неделя 0	0,542 ±0,002	0,543 ±0,002	0,553 ±0,002
Неделя 12	0,542 ±0,003	0,542 ±0,003	0,552 ±0,003
После окклюзии			
Неделя 0	0,578 ±0,003	0,582 ±0,003	0,661 ±0,003*
Неделя 12	0,592 ±0,003*	0,662 ±0,003*\$	0,663 ±0,003*

Динамика показателей ОЛ у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, в ходе исследования

Период лечения (недели)	1 группа (n=54)	2 группа (n=55)
ОХС (ммоль/л)		
Неделя 0	5,36 ±0,37	5,39±0,38
Неделя 12	4,88±0,32 *	4,31±0,26# \$
ТГ (ммоль/л)		
Неделя 0	1,94±0,12	1,97±0,14
Неделя 12	1,7±0,11	1,64±0,11 * \$

Динамика показателей ОЛ у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, в ходе исследования

Период лечения (недели)	1 группа (n=54)	2 группа (n=55)
ХС-ЛВП (ммоль/л)		
Неделя 0	0,98±0,06	0,97±0,06
Неделя 12	1,07±0,07	1,18±0,08* ^{\$}
ХС-ЛНП (ммоль/л)		
Неделя 0	3,02±0,18	3,08±0,19
Неделя 12	2,41±0,14* [*]	1,51±0,15 # ^{\$}

Динамика показателей ОЛ у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, в ходе исследования

Период лечения (недели)	1 группа (n=54)	2 группа (n=55)
Индекс атерогенности		
Неделя 0	4,26±0,25	4,38±0,27
Неделя 12	3,98±0,23	3,36±0,19
ХС-неЛВП (ммоль/л)		
Неделя 0	4,48±0,24	4,42±0,25
Неделя 12	3,81±0,23*	3,13±0,19#§

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ролевые ограничения вследствие физических проблем

с $52,5 \pm 2,3$ до $62,9 \pm 3,3^*$

восприятие общего состояния здоровья

с $57,1 \pm 2,7$ до $68,5 \pm 3,6^*$

энергичность / жизнеспособность

с $56,7 \pm 2,9$ до $66,4 \pm 3,5^*$

социальное функционирование

с $49,5 \pm 2,8$ до $59,4 \pm 3,2^*$

ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем

с $44,3 \pm 2,5$ до $57,2 \pm 3,0^*$

психическое здоровье

с $52,0 \pm 2,6$ до $61,8 \pm 3,2^*$

Выводы

1. Недостаточная эффективность АГФТ, принимаемой проживающими в г. Донецке больными ГБ, в существенной степени является следствием перенесенного COVID-19, приводящего к дисфункции эндотелия сосудов, и некорректностью проводимого лечения (преимущественно монотерапия). С целью преодоления данной ситуации необходим поиск дополнительных фармакотерапевтических возможностей коррекции дисфункции эндотелия у данного контингента больных.

Выводы

2. Включение комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин в состав комбинированной АГФТ (включающую статины) больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, повышало её эффективность, что проявлялось достижением к концу 2-й недели лечения нормотонических значений офисного САД и ДАД.

Включение комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, более эффективно, чем комбинированная АГФТ, обеспечивало улучшение показателей СМАД, что проявлялось:

- снижением ГВИ САД и ГВИ ДАД <30%;
- снижением от исходного показателя на 33,1% ИП САД и на 40,3% ИП ДАД.

Выводы

3. Включение комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, способствовало устранению дисфункции эндотелия сосудов, что проявлялось изменением в данной группе диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение скорости кровотока после внешней окклюзии аналогично изменению диаметра плечевой артерии в группе здоровых добровольцев.

Выводы

4. Включение комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин в состав комбинированной АГФТ у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, более эффективно, чем комбинированная АГФТ (включающая статины) влияет на ОЛ, что проявляется улучшением ключевых его показателей (ОХС, ТГ, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП), а также расчетного показателя ХС-нелВП.

Выводы

5. У больных 2-ой группы, которым в состав комплексного лечения был добавлен комплекс L-аргинин + дигидрокверцетин, изменения показателей КЖ, наблюдавшиеся через 12 недель лечения, были более выраженным, чем у больных 1-ой группы.

Выводы

6. Включение комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин в состав комбинированной АГФТ у больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, обеспечивает улучшение показателя ГВИ САД и ДАД.

Стоимость включения в лечение L-аргинина составляет 4,1рубля, дигидрокверцетина - 5,76 рублей (за один день лечения).

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!