



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

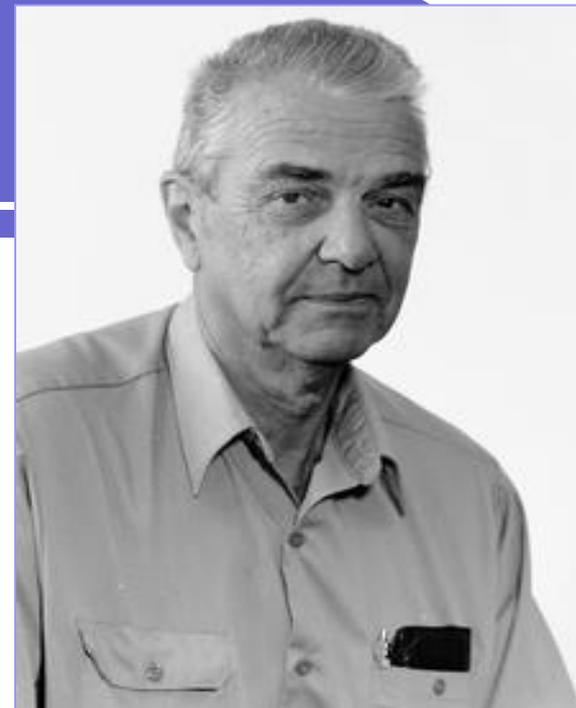
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И. В. Комиссарова

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

Налётова О.С., Налётова Е.Н., Сердюк Е.Б.

**«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

При тяжелых формах течения COVID-19 выявляется статистически достоверная связь между наличием микротромбов в сосудах легких, нарушениями коагуляционного баланса и поражением эндотелия сосудов.

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).

Актуальность темы

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.

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

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

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.

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
(N = 109)

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).**

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 в существенной степени является следствием перенесенного COVID-19, приводящего к дисфункции эндотелия сосудов, и некорректностью проводимого лечения (преимущественно монотерапия).
- 2.** Включение комплекса L-аргинин + дигидрохверцетин в состав комбинированной АГФТ повышало её эффективность, что проявлялось достижением к концу 2-й недели лечения нормотонических значений офисного САД и ДАД.
- 3.** Включение комплекса L-аргинин + дигидрохверцетин в состав комбинированной 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

4. Включение комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин в состав комбинированной АГФТ способствовало устранению дисфункции эндотелия сосудов, что проявлялось изменением в данной группе диаметра плечевой артерии в ответ на увеличение скорости кровотока после внешней окклюзии аналогично изменению диаметра плечевой артерии в группе здоровых добровольцев.
5. Включение комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин в состав комбинированной АГФТ более эффективно влияет на ОЛ, что проявляется улучшением ключевых его показателей (ОХС, ТГ, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП), а также расчетного показателя ХС-неЛВП.

Выводы

6. У больных 2-ой группы, которым в состав АГФТ был добавлен комплекс L-аргинин + дигидроокверцетин, изменения показателей КЖ, наблюдавшиеся через 12 недель лечения, были более выраженным, чем у больных 1-ой группы.
7. Включение комплекса L-аргинин + дигидроокверцетин 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 4,1 рубля, дигидроокверцетина - 5,76 рублей (за один день лечения).

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!