

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

КОРОВКА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ВКЛЮЧЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ КВЕРЦЕТИН И ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН
В СОСТАВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк 2023

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Налётова Ольга Сергеевна

Официальные оппоненты: **Черкесов Владимир Владимирович**
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Академия гражданской защиты», кафедра аварийно-спасательных работ и техники, профессор кафедры

Белоглазов Владимир Алексеевич
доктор медицинских наук, профессор, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», заведующий кафедрой внутренней медицины №2

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «03» марта 2023 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» по адресу: г. Донецк, пр. Дзержинского, 43а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» по адресу: г.Донецк, пр. Ильича, 16 и на сайте организации www.dnmu.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02,
к.м.н., доцент

И.В. Ракитская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Более полувека артериальная гипертензия (АГ) определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. Тяжёлые осложнения АГ, а именно, инфаркт миокарда, мозговые инсульты могут быть фатальными (Игнатенко Г.А., 2018; Айбаш Ф., 2021; Чазова И. Е. и др., 2020; George S. et al., 2021). По данным многих эпидемиологических исследований, распространенность АГ среди взрослого населения в различных странах мира колеблется от 30 до 40%. Среди лиц старше 65 лет этот показатель достигает 50-65%. В 90-95% случаев АГ определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая) или гипертоническая болезнь (ГБ) (Налётов С.В. и др., 2018; Чазова И. Е. и др., 2020; George S. et al., 2021).

Патогенетическая лекарственная терапия остаётся основным методом лечения больных ГБ (Чазова И. Е. и др., 2020). Врачи отдают предпочтение антигипертензивным лекарственным средствам (АГЛС), моделирующим активность симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем, системы транспорта Ca^{2+} и Na^{+} . При этом далеко не все используемые АГЛС способны оказывать благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, дисфункция которого играет, пожалуй, ключевую роль в формировании и прогрессировании АГ (Налётов С.В. и др., 2021; Игнатенко Г.А., 2018; Бурлова Н.Г., 2021).

В последнее время появился интерес к флавоноидам кверцетин и дигидрокверцетин, в частности, к изучению их влияния на функцию эндотелия сосудов (Абрашина И.В., 2019; Бабкин В.А., 2017). Появились работы о позитивном влиянии этих флавоноидов на эндотелий больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) (Derosa G. et al., 2021; Maric P., 2020). Оба эти флавоноида являются мощными антиоксидантами. Дигидрокверцетин – это аналог кверцетина схожий по строению, но имеющий в наличии, восстановленные атомы углерода во 2 и 3 положении оксифенильного кольца (Плотников М.Б. и др., 2020; Воронин К.С., 2021; Милованова А.В. и др., 2019). Другими словами, кверцетин – это окисленная форма биофлавоноида, а дигидрокверцетин – восстановленная. Можно сказать, что кверцетин содержит в составе окисленный бензопиранол, а дигидрокверцетин – восстановленный, поэтому дигидрокверцетин выступает восстановителем, т.е. донором электронов в реакциях свободно-радикального окисления (Шакула А.В. и др., 2008; Тухтаева Ф.Ш., 2019; Беловол А.Н. и др., 2021; Яковишин Л.А., 2018; Chen Y., 2009).

В тоже время, способность кверцетина и дигидрокверцетина влиять на дисфункцию эндотелия больных ГБ изучена в недостаточной степени. Нет четких данных о режиме дозирования этих препаратов при ГБ, а также нет информации о безопасности длительного их применения, что очень важно при лечении ГБ.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день существует пять основных групп препаратов для достижения антигипертензивного эффекта. При этом стандартная антигипертензивная терапия включает лекарственные препараты, влияющие на

разные патогенетические механизмы повышения артериального давления (АД), в частности, на РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа (БАР); сосудистый тонус и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) – блокаторы кальциевых каналов (БКК), и/или САС и увеличение сердечного выброса (β 1 – адреноблокаторы (АБ)), а также снижающие объём циркулирующей крови (ОЦК) за счёт выведения Na^+ и воды (тиазидные и тиазидоподобные диуретики) (Чазова И. Е. и др., 2020; George S. et al., 2021). Анализируя этот перечень АГЛС, можно заключить, что не все они оказывают прямой ангиопротекторный эффект. В последнее время перспективным направлением стало использование флаваноидов (кверцетина/дигидрокверцетина) с целью коррекции дисфункции эндотелия (ДЭ), в том числе в комплексном лечении COVID-19 (Derosa G. et al., 2021; Maric P., 2020).

Основные клинические эффекты кверцетина/дигидрокверцетина проявляются антиоксидантной, антипролиферативной, противовоспалительной и ангиопротекторной активностью.

В тоже время способность кверцетина и дигидрокверцетина влиять на ДЭ у больных ГБ изучена в недостаточной степени. Нет четких данных о режиме дозирования этих препаратов при ГБ и о безопасности их длительного применения. Отсутствует фармакоэкономический анализ включения биофлавоноидов в антигипертензивную фармакотерапию (АГФТ), что очень важно в связи с необходимостью постоянных затрат на неё.

Цель исследования - повышение эффективности лечения больных ГБ путём обоснования включения кверцетина / дигидрокверцетина в состав комбинированной АГФТ.

Задачи исследования

1. На основании анализа динамики показателей офисного АД и суточного мониторирования АД (СМАД) оценить эффективность включения кверцетина (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки) / дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в комбинированную АГФТ больных ГБ II стадии.
2. Оценить динамику состояния функции эндотелия сосудов у больных ГБ II стадии при включении в состав комбинированной АГФТ кверцетина / дигидрокверцетина.
3. Сравнить безопасность и переносимость больными ГБ II стадии комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин; оценить качество жизни пациентов.
4. Разработать математическую модель прогнозирования эффективности комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин у больных ГБ II стадии; на базе построенной модели оценить влияние факторов риска на вероятность неэффективности лечения.
5. Провести оценку «затраты-эффективность» при проведении комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин у больных ГБ II стадии.

Объект исследования: течение АГ под влиянием включения в комбинированную АГФТ больных ГБ II стадии кверцетина / дигидрокверцетина.

Предмет исследования: динамика офисного АД, динамика показателей СМАД, показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (ЭРСТ), биохимические, гематологические показатели, показатели минерального обмена, качество жизни больных, фармакоэкономические показатели.

Научная новизна исследования

Впервые разработан режим дозирования для применения кверцетина / дигидрокверцетина в составе комбинированной АГФТ у больных ГБ II стадии. Впервые оценена эффективность, безопасность и переносимость лечения с использованием комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии. Впервые дана оценка функционального состояния эндотелия сосудов при использовании комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии. Впервые предложена математическая модель прогнозирования эффективности лечения с использованием комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии. Впервые дана оценка «затраты-эффективность» при проведении комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

Полученные результаты влияния на функцию эндотелия сосудов дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в составе комбинированной АГФТ у больных ГБ II стадии позволяет рекомендовать его для использования у всех больных ГБ (при отсутствии противопоказаний и индивидуальной непереносимости).

Полученные результаты влияния на показатели СМАД дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в составе комбинированной АГФТ у больных ГБ II стадии позволяет рекомендовать его для использования у больных ГБ с недостаточным снижением АД ночью («Non-dipper»).

Методология и методы исследования: клинические, инструментальные, математический, фармакоэкономические, статистические.

Положения, выносимые на защиту

1. Включение в комбинированную АГФТ больных ГБ II стадии дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки, курсом в течение 12-ти недель) обеспечивает преодоление ДЭ, что проявляется изменением диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение скорости кровотока после внешней окклюзии аналогично изменению у здоровых добровольцев.

2. Включение дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки, курсом в течение 12-ти недель) в комбинированную АГФТ больных ГБ II стадии обеспечивает более существенное, по сравнению с кверцетином (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки) в составе комбинированной АГФТ улучшение таких интегральных показателей СМАД, как гипертонический временной индекс

(ГВИ) и индекс площадей (ИП), что подтверждает важность использования дигидрокверцетина для лечения больных ГБ.

3. При использования для лечения больных ГБ II стадии комбинированной АГФТ + дигидроверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки, курсом в течение 12-ти недель) отмечается меньший показатель коэффициента «затраты–эффективность» по сравнению с лечением комбинированной АГФТ + кверцетин (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки).

4. Стандартизация математическим методом по факторам риска установила, что использование комбинированной АГФТ, включающей дигидрокверцетин, позволяет снизить ($p=0,04$) риск неэффективности лечения, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) по сравнению с применением только комбинированной фармакотерапии.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проанализированного материала по изучаемой теме, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов анализа. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. С учетом вышеизложенного результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Материалы диссертации были представлены на V Съезде терапевтов Республики Татарстан (Казань, 2022); V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: «Noli Noscere!» (Казань, 2022); XXV Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2022); Научно-практической конференции «Современные тенденции профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии» (Луганск, 2022); XVII конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2022).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику отделения кардиологии для лиц, пострадавших от ЧАЭС и лиц, пострадавших во время боевых действий и отделения по обслуживанию лиц, пострадавших от ЧАЭС и лиц, пострадавших во время боевых действий Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО), а также в педагогический процесс на кафедрах фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В.Комиссарова, терапии ФИПО имени проф. А.И. Дядыка ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из которых: 1 монография, 6 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской

Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 137 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 201 ссылки (из них 72 латиницей), иллюстрирована 7 рисунками и 21 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. На I этапе (неделя 0) проводилось скрининговое обследование больных АГ с целью выявления пациентов, соответствующих критериям включения в исследование и не имеющих критериев исключения. Условием включения в исследование было: наличие ГБ II стадии, добровольное письменное согласие больного на участие в исследовании.

Все больные получали АГФТ, назначенную ранее, которая была проанализирована и откорректирована в соответствии с их клиническим статусом; даны рекомендации по правильному приему АГЛС, режиму питания и образу жизни.

С целью реализации поставленных задач было обследовано 176 больных в возрасте 42-65 лет. Больные с симптоматической (вторичной) АГ в исследование не включались.

Согласно разным причинам 53 (30,1%) пациента, от общего количества обследованных больных, не были включены в исследование.

Во II этап исследования было включено 123 больных ГБ II стадии (см. табл. 1).

Таблица 1 – Распределение больных ГБ II стадии, принявших участие во II этапе исследования, по возрасту и полу

Группы пациентов	Показатели						
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Минимальный возраст, лет	Максимальный возраст, лет	Мужчины		Женщины	
				Абс.	%	Абс.	%
1 группа (n=41)	53,6 $\pm$ 1,4	44	65	21	51,2	20	48,8
2 группа (n=40)	52,9 $\pm$ 1,3	43	64	21	52,5	19	47,5
3 группа (n=42)	53,1 $\pm$ 1,3	42	65	22	52,4	20	47,6

Все больные были распределены в три группы: 1-я группа (41 человек) – комбинированная АГФТ; 2-я группа (40 человек) – комбинированная АГФТ + кверцетин (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки); 3-я группа (42 человека) – комбинированная АГФТ + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки).

Не было выявлено статистически значимых различий распределения больных в 3-х группах ни по возрасту ($p=0,82$), ни по полу ($p=0,91$).

На первом визите (неделя 0) больных ГБ II стадии врачом-исследователем были установлены исходные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. АД измеряли косвенным аускультативным методом с помощью сфигмоманометра «Green light 300» (фирмы «Accoson», Япония) по методике Н.С. Короткова в положении больного сидя (после пятиминутного отдыха). Измерение проводили трижды с интервалом 2-3 минуты, фиксировали среднее значение трех измерений; определяли САД и ДАД.

Показатели исходного уровня САД (неделя 0) у больных ГБ II стадии всех 3-х групп до начала лечения были выше показателя физиологической нормы (139 мм рт.ст.), а показатели уровня ДАД у больных всех групп были выше показателя физиологической нормы (89 мм рт.ст.). Статистически значимого различия между группами по показателям САД и ДАД не выявлено ($p>0,05$).

СМАД осуществлялось с помощью суточного монитора АД АВРМ-04, Meditech (Венгрия). Анализировались следующие показатели СМАД: среднее систолическое (САД ср.), среднее диастолическое (ДАД ср.) АД за сутки; степень ночного снижения (СНС) АД, которое определяется как разница между уровнем АД (САД и ДАД соответственно) днем и ночью. Оценивали интегральные показатели перегрузки организма давлением:

- гипертонический временной индекс (ГВИ, %), который показывает, в каком проценте измерений АД было выше нормы;
- индекс площадей (ИП), по которому можно судить о том, какая гипертоническая нагрузка действует на организм (т.е. в течение какого времени наблюдается повышенное АД и на сколько, в среднем, оно превышает верхнюю границу диапазона).

Анализ исходных показателей СМАД показал, что у больных ГБ II стадии до начала лечения показатели САД ср. и ДАД ср. между группами не отличались ($p>0,05$). Исходно у всех больных отмечались повышенные показатели среднего суточного САД и ДАД, т.е. > 140 мм рт.ст. для САД и > 90 мм рт.ст. для ДАД.

Исходные показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что больные всех групп относились к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД $< 10\%$). Лишь 2,3% от общего количества больных, которым осуществлялось СМАД, относились к категории «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СНС АД – 10-20%), что находится в пределах статистической погрешности.

Оценку эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса проводили на плечевой артерии с помощью линейного датчика 10 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Ultramark-8» (США). Изначально измеряли диаметр сосуда и скорость артериального кровотока в диастолу. После чего для получения ускоренного кровотока вокруг предплечья накладывали манжету сфигмоманометра ниже места локализации плечевой артерии и накачивали ее до давления, превышающего АД на 50 мм рт.ст. (Celermajer D. S. et al., 1992). Оригинальная методика, предложенная D. Celermajer и соавт., предполагает

окклюзию плечевой артерии в течение 5 минут, что является травматичным и плохо переносится больными. В настоящем исследовании данная методика использовалась в модификации, разработанной в Институте неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (рационализаторское предложение, удостоверение № 103 от 30.09.99), согласно которой время окклюзии составляет 2,5 минуты.

В контрольной группе наблюдалось увеличение ($p < 0,05$) диаметра плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока. Это свидетельствует о нормальной реакции плечевой артерии в ответ на внешнюю окклюзию у больных всех групп. У больных 3-х групп ускорение скорости кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии не приводило к значимому увеличению ($p > 0,05$) диаметра плечевой артерии. Это свидетельствует об отсутствии нормальной реакции плечевой артерии в ответ на внешнюю окклюзию у больных этих групп. Не выявлено статистически значимого различия по показателям скорости кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии и диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока между 3-мя группами пациентов до начала лечения ($p < 0,05$ для всех показателей).

Изучение качества жизни (КЖ) больных, участвовавших в исследовании, проводилось с помощью метода Medical Outcomes Study Form «Sf-36» (Налётова О.С., 2021; Ибатов А.Д., 2018; Коршун Ю.И. и др., 2018). Опросник содержит 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий КЖ и дают полное представление, как о физическом, так и о психическом компонентах здоровья. В результате расчетов получают показатели КЖ отдельно для каждой из 8 категорий, в диапазоне значений от 0 до 100, причем более высокий показатель указывает на более высокий уровень КЖ. Анализ показателей КЖ показал, что статистически значимых различий распределения показателей КЖ больных в группах выявлено не было ($p = 0,80$). У больных всех групп исходно было выявлено значительное снижение КЖ по всем категориям использованного в исследовании опросника, причем эти изменения носили однотипный характер. В наибольшей степени КЖ больных страдало по таким пунктам как: «социальное функционирование» и «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем». То есть у больных ГБ II стадии ограничения возникают при исполнении ими социальных ролей, общении, выполнении обычной ежедневной деятельности, вследствие проблем, связанных с основным заболеванием.

Безопасность лечения больных контролировали путем определения влияния лечения на следующие показатели крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, СОЭ, креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ и электролиты (натрий, калий, кальций, хлор). Показатели оценивались исходно (неделя 0), а также на 12-ой неделе исследования.

Переносимость лечения у больных ГБ II стадии оценивали на каждом визите: начиная со 2-й недели, а также на 4-й, 8-й и 12-й неделях. Анализировались субъективные симптомы и ощущения, возникающие у

пациентов и объективные данные, полученные врачом в процессе обследования. Учитывалась частота возникновения и характер побочных реакций. Переносимость проводимой АГФТ ежедневно самостоятельно анализировалось больными по предложенной шкале, согласно которой лечение оценивалось как переносимое «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно».

Оценке «отлично» соответствовало отсутствие каких-либо жалоб при проведении фармакотерапии; слабая степень выраженности одной-двух жалоб отвечала оценке «хорошо»; при наличии жалоб в количестве более двух умеренной степени выраженности переносимость оценивалась как «удовлетворительная»; на «неудовлетворительно» оценивалась переносимость в случаях наличия более трех жалоб значительной степени выраженности.

Материалом для проведения фармакоэкономического анализа послужила оценка результатов АГФТ больных ГБ II стадии. По результатам СМАД проводили фармакоэкономический анализ методом «затраты–эффективность». В качестве критерия эффективности был принят показатель ГВИ САД и ГВИ ДАД. Для проведения фармакоэкономического анализа использовались методы «затраты на лечение» и «затраты–эффективность». Анализ «затраты–эффективность» позволяет рассчитать прямые затраты, т.е. оценить количество денежных средств, затраченных на достижение определенного эффекта в соответствующий период лечения.

Для оценки степени влияния факторных признаков на эффективность лечения больных ГБ II стадии при применении различных вариантов фармакотерапии был использован метод построения логистических моделей регрессии (Лях Ю.Е. и др., 2006). Для оценки адекватности математических моделей прогнозирования эффективности лечения рассчитывались показатели площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2014, Чазова И. Е. и др., 2020). Качество построенных моделей оценивалась их чувствительностью и специфичностью (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2014, Романова Е.Н., 2017), и показателями отношения правдоподобия (Likelihood Ratios – +LR и -LR). Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неэффективности лечения использовался метод пошагового отвержения факторных признаков. Оценка степени влияния факторных признаков проводилась по показателю отношения шансов (ОШ) (Лях Ю.Е. и др., 2006).

Все результаты исследования обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ MedicalStatistics (Лях Ю.Е. и др., 2006). Построение и анализ моделей регрессии проводились в пакете MedCalc v.13.3.0.0 (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2014).

Результаты исследования и обсуждение. Данные, представленные в таблицах 2 и 3 показывают, что включение кверцетина и дигидрокверцетина в комбинированную АГФТ (2-я и 3-я группы) обеспечивало нормотонические значения САД и ДАД (<140/90 мм рт. ст.), которые были достигнуты к концу 2-й недели лечения. Во всех трёх группах изменения уровня АД были достоверны

($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения. В тоже время нет различий между показателями 1-й и 2-й групп к концу 2-й и 4-й недели.

Таблица 2 – Динамика офисного САД (мм рт.ст.) у больных ГБ II стадии при проведении различных вариантов АГФТ

Группа больных	Статистический показатель	Период лечения (недели)				
		0	2	4	8	12
1 группа (n=41)	М	157,5	142,3*	136,1*	135,9*	136,5*
	Me	159,7	143,2*	135,4*	137,4*	137,6*
	25%	164,6	139,5*	132,6*	138,6*	138,3*
	75%	155,3	144,1*	138,2*	135,2*	135,4*
	m	11,1	8,4	7,4	6,9	6,8
2 группа (n=40)	М	158,1	138,4*	134,6*	133,3*	132,9*
	Me	160,1	139,1*	136,1*	135,8*	132,0*
	25%	164,9	140,8*	138,4*	136,4*	136,2*
	75%	157,1	136,4*	135,2*	134,8*	131,9*
	m	11,3	8,2	7,3	7,0	7,1
3 группа (n=42)	М	158,7	135,9*	128,3*#	127,3*#	125,9*#
	Me	159,3	137,2*	127,9*#	126,1*#	124,7*#
	25%	164,1	140,3*	129,6*#	128,7*#	125,9*#
	75%	153,1	133,8*	123,4*#	124,6*#	122,3*#
	m	10,9	8,3	7,1	6,8	6,5

Примечания для таблиц 2 и 3: 1) М – среднее значение; Me – медиана; 25% – нижний квартиль; 75% – верхний квартиль; m – ошибка медианы; 2) * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения; 3) # – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей 1 и 2 групп.

Таблица 3 – Динамика офисного ДАД (мм рт.ст.) у больных ГБ II стадии при проведении различных вариантов АГФТ

Группа больных	Статистический показатель	Период лечения (недели)				
		0	2	4	8	12
1 группа (n=41)	М	95,0	90,9	87,5*	80,2*	75,4*
	Me	97,1	91,4	88,6*	81,7*	77,1*
	25%	98,5	92,7	89,8*	82,9*	79,5*
	75%	94,4	89,8	87,2*	78,1*	76,0*
	m	5,6	5,4	5,1	4,9	4,6
2 группа (n=40)	М	94,2	88,4*	82,6*	76,4*	73,6*
	Me	96,9	89,8*	84,0*	77,1*	74,9*
	25%	98,2	90,9*	85,9*	77,8*	75,8*
	75%	95,5	87,4*	83,1*	76,2*	73,1*
	m	5,4	5,2	5,1	4,7	4,5

Продолжение таблицы 3

3 группа (n=42)	М	94,7	81,1*#	73,4*#	71,1*#	68,1*#
	Me	97,0	83,4*#	75,2*#	74,0*#	69,4*#
	25%	95,8	84,1*#	76,3*#	75,4*#	69,8*#
	75%	98,7	81,7*#	74,1*#	72,6*#	63,1*#
	m	5,6	5,3	4,6	4,4	4,2

Как видно из таблиц 2 и 3, только комбинированная АГФТ + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки), начиная с 4-й недели лечения, обеспечивала снижение уровней офисного САД <130 мм рт. ст. и офисного ДАД <80 мм рт.ст. Уровни САД и ДАД, превышающие эти значения (>130/80 мм рт. ст.), в настоящее время являются критерием наличия АГ, согласно существующим международным рекомендациям. Таким образом, включение дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в состав комбинированной АГФТ у больных ГБ II стадии более эффективно, чем включение кверцетина (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки), обеспечивает контроль уровня АД в пределах нормотонических значений на протяжении 12 недель лечения.

Анализируя результаты СМАД, установлено, что в процессе лечения показатели САД ср. и ДАД ср., ИП, ГВИ (как САД, так и ДАД) снижались ($p<0,05$) во всех группах больных, что представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика показателей СМАД у больных ГБ II стадии при проведении различных вариантов АГФТ

Период лечения, недели	Статистический показатель	1.1 группа (n=30)	2.1 группа (n=30)	3.1 группа (n=30)
Суточное САД ср., мм рт.ст.				
0 неделя	М	145,3	146,2	146,1
	Me	146,7	147,5	147,1
	25%	141,2	144,8	143,9
	75%	143,1	146,5	146,9
	m	3,1	2,9	2,7
12 неделя	М	132,5 ^{\$}	130,2 ^{\$}	121,0 ^{\$*}
	Me	133,4 ^{\$}	129,9 ^{\$}	120,7 ^{\$*}
	25%	130,2 ^{\$}	128,7 ^{\$}	119,5 ^{\$*}
	75%	132,3 ^{\$}	129,7 ^{\$}	120,2 ^{\$*}
	m	2,9	2,1	2,3
Суточное ДАД ср., мм рт.ст.				
0 неделя	М	94,1	94,5	94,7
	Me	95,1	93,4	95,3
	25%	94,1	89,8	93,8
	75%	96,5	92,7	96,4
	m	1,3	1,3	1,5

Продолжение таблицы 4

12 неделя	М	83,1 ^{\$}	79,0 ^{\$}	71,0* ^{\$#}
	Me	84,1 ^{\$}	79,2 ^{\$}	74,1* ^{\$#}
	25%	82,5 ^{\$}	78,6 ^{\$}	73,3* ^{\$#}
	75%	84,2 ^{\$}	79,1 ^{\$}	74,2* ^{\$#}
	m	1,2	1,4	1,7
СНС САД (%)				
0 неделя	М	7,5	6,9	6,7
	Me	7,6	6,7	6,5
	25%	7,4	6,5	6,1
	75%	7,8	6,8	6,7
	m	0,2	0,2	0,4
12 неделя	М	11,8 ^{\$}	13,4 ^{\$*}	17,1 ^{\$*#}
	Me	11,9 ^{\$}	13,7 ^{\$*}	17,2 ^{\$*#}
	25%	11,5 ^{\$}	13,4 ^{\$*}	16,9 ^{\$*#}
	75%	12,1 ^{\$}	13,9 ^{\$*}	17,5 ^{\$*#}
	m	0,4	0,3	0,4
СНС ДАД (%)				
0 неделя	М	7,9	7,1	6,9
	Me	7,7	7,2	7,0
	25%	7,4	7,1	6,8
	75%	7,6	7,3	7,1
	m	0,1	0,2	0,3
12 неделя	М	11,8 ^{\$}	13,9 ^{\$*}	17,9 ^{\$*#}
	Me	11,6 ^{\$}	13,8 ^{\$*}	17,6 ^{\$*#}
	25%	11,4 ^{\$}	13,7 ^{\$*}	17,5 ^{\$*#}
	75%	11,5 ^{\$}	13,9 ^{\$*}	17,8 ^{\$*#}
	m	0,2	0,2	0,2
ИП САД				
0 неделя	М	373,5	384,4	373,4
	Me	376,8	386,4	374,2
	25%	368,1	382,4	364,5
	75%	381,3	385,4	378,2
	m	12,5	14,6	13,7
12 неделя	М	308,4 ^{\$}	314,7 ^{\$}	249,6 ^{\$*#}
	Me	310,4 ^{\$}	315,5 ^{\$}	248,7 ^{\$*#}
	25%	301,2 ^{\$}	307,1 ^{\$}	231,2 ^{\$*#}
	75%	320,4 ^{\$}	321,4 ^{\$}	252,4 ^{\$*#}
	m	9,3	9,0	11,3
ИП ДАД				
0 неделя	М	194,5	199,0	197,7
	Me	193,1	200,1	201,4
	25%	186,5	189,9	193,4

Окончание таблицы 4

	75%	192,3	205,4	206,1
	m	7,4	8,3	7,2
12 неделя	M	133,5 ^{\$}	111,0 ^{\$*}	79,4 ^{\$**}
	Me	134,2 ^{\$}	112,4 ^{\$*}	78,5 ^{\$**}
	25%	128,1 ^{\$}	108,4 ^{\$*}	74,2 ^{\$**}
	75%	135,2 ^{\$}	114,1 ^{\$*}	81,3 ^{\$**}
	m	7,1	4,4	4,9
ГВИ САД (%)				
0 неделя	M	71,5	69,5	70,2
	Me	72,3	70,1	69,8
	25%	69,8	68,1	67,4
	75%	71,9	72,3	71,3
	m	3,3	2,7	3,1
12 неделя	M	59,0 ^{\$}	50,5 ^{\$*}	29,7 ^{\$**}
	Me	58,9 ^{\$}	51,4 ^{\$*}	30,2 ^{\$**}
	25%	56,5 ^{\$}	49,1 ^{\$*}	29,3 ^{\$**}
	75%	60,7 ^{\$}	53,2 ^{\$*}	31,2 ^{\$**}
	m	3,4	2,2	1,2
ГВИ ДАД (%)				
0 неделя	M	62,9	61,5	63,5
	Me	61,4	62,2	64,1
	25%	59,3	60,9	62,1
	75%	64,2	63,7	65,9
	m	2,7	1,8	2,2
12 неделя	M	55,4 ^{\$}	38,8 ^{\$*}	28,4 ^{\$**}
	Me	56,1 ^{\$}	37,4 ^{\$*}	28,6 ^{\$**}
	25%	54,6 ^{\$}	35,9 ^{\$*}	26,4 ^{\$**}
	75%	56,9 ^{\$}	39,1 ^{\$*}	30,1 ^{\$**}
	m	2,2	2,0	2,3

Примечания: 1) М – среднее значение; Ме – медиана; 25% – нижний квартиль; 75% – верхний квартиль; m – ошибка медианы; 2) * – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от 1.1 группы в соответствующий период; 3) # – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от 2.1 группы в соответствующий период; 4) \$ – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие показателя от исходного.

Показатели же СНС (как для САД, так и для ДАД), соответственно, повышались ($p < 0,05$). При этом следует отметить, что через 12 недель от начала лечения средние значения практически всех показателей у больных 1.1 и 2.1 групп статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Наиболее значимым ночное снижение было у больных 3.1 группы (см. табл. 4), которые в составе АГФТ получали дигидрокверцетин. Показатели СНС (%) для САД и ДАД у

больных 3.1 группы составляли 17,1% и 17,9% соответственно, что статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в 1-й и 2-й группах.

В то же время, надо отметить, что у больных всех групп был достигнут нормальный показатель значения СНС («суточного индекса»), который составляет 10-20% ночного снижения АД от уровня дневного (см. табл. 4).

Таким образом, можно констатировать, что больные всех групп благодаря проведению лечения перешли в категорию «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью. Этот факт свидетельствует о том, что использование комбинированной АГФТ (1.1 группа), а также включение в неё кверцетина (2.1 группа) или дигидрокверцетина (3.1 группа) было эффективным.

Если сравнивать средние значения показателей СМАД больных 1-й и 2-й групп через 12 недель от начала лечения с показателями больных 3-й группы, то по части из них: ГВИ, ИП (как для САД, так и для ДАД) следует отметить статистически значимо ($p < 0,05$) лучшие результаты в 3-й группе, в сравнении с показателями групп 1-й и 2-й (табл. 4).

Анализ показателей ГВИ (%) свидетельствует о том (табл. 4), что у больных всех групп до начала лечения наблюдается достаточно высокая доля измерений дневного АД, превышавшего норму, что свидетельствует о перегрузке организма давлением. «Критическими» величинами дневного АД считали 140/90 мм рт.ст., ночного – 120/80 мм рт.ст. У больных всех групп этот показатель был «повышенным», т.е. процент измерений дневного АД, когда регистрировалось АД выше нормы был $\geq 30\%$. Показатель ГВИ (%) для САД колебался в пределах от 69,5% до 71,5%; для ДАД от 61,5% до 63,5%.

В процессе лечения наблюдалось снижение ($p < 0,05$) показателей ГВИ у всех больных (табл. 4). Наиболее весомым это снижение ($p < 0,05$) оказалось в 3-й группе, а именно для САД на 42,3%; для ДАД на 44,7% соответственно и достигло значений 29,7% для САД и 28,4% для ДАД. В то же время надо отметить, что больные ни одной из групп не достигли «пограничного» уровня ГВИ – 10-25%. В соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества (American Society of Hypertension, 2020), нормальным является значение ГВИ менее 15%, при этом превышение ГВИ более 30% свидетельствует о несомненно повышенном АД (Guidelines U. T. et al., 2020). У больных 1-й и 2-й групп этот показатель так и остался «повышенным» ($> 30\%$), несмотря на значительное его снижение.

Наименьшее снижение ГВИ, а именно на 16,9% для САД и на 11,1% для ДАД к концу 12-й недели отмечено в 1.1 группе пациентов, которая получала только комбинированную АГТФ. Это свидетельствует о том, что добавление к комбинированной АГФТ кверцетина или дигидрокверцетина способствует более значимому повышению эффективности АГФТ.

Об эффективности АГФТ позволяет судить также показатель ИП, который демонстрирует, какая гипертоническая нагрузка действует на организм (т.е., в течение какого времени наблюдается повышенное АД и на сколько, в среднем, оно превышает верхнюю границу диапазона). Проведенный анализ свидетельствует о том, что лучшие результаты по большинству показателей

получены для пациентов 3-й группы (табл. 4). Это же подтверждается анализом показателей ИП (для САД и ДАД): снижение показателя ИП САД от исходного показателя за 12 недель в 3.1 группе составило 33,1% и для ДАД 40,3%.

Таким образом, установлено, что у больных ГБ II стадии статистически значимое ($p<0,05$) улучшение результатов большинства показателей суточного профиля АД (САД ср. и ДАД ср. за сутки; СНС для САД и ДАД) обеспечивается комбинированной АГФТ, а также включением в неё кверцетина или дигидрокверцетина. В тоже время включение именно дигидрокверцетина в комбинированную АГФТ обеспечивало наиболее существенное улучшение таких интегральных показателей, как ГВИ и ИП, что подтверждает важность его использования для лечения больных ГБ (возможно более длительные сроки).

Таблица 5 – 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	Статистический показатель	1.1 группа (n=30)	2.1 группа (n=30)	3.1 группа (n=30)	Контроль (n=30)
До окклюзии					
0 неделя	М	0,542	0,545	0,543	0,553
	Me	0,541	0,544	0,545	0,554
	25%	0,539	0,538	0,539	0,552
	75%	0,545	0,547	0,548	0,556
	m	0,002	0,003	0,002	0,002
12 неделя	М	0,542	0,544	0,542	0,552
	Me	0,541	0,542	0,539	0,549
	25%	0,537	0,536	0,537	0,539
	75%	0,546	0,547	0,548	0,551
	m	0,003	0,002	0,003	0,003
После окклюзии					
0 неделя	М	0,578	0,581	0,582	0,661*
	Me	0,580	0,582	0,581	0,663*
	25%	0,576	0,577	0,578	0,659*
	75%	0,584	0,583	0,584	0,667*
	m	0,003	0,003	0,003	0,003
12 неделя	М	0,592*	0,609*	0,662*\$	0,663*
	Me	0,590*	0,605*	0,663*\$	0,664*
	25%	0,587*	0,601*	0,660*\$	0,662*
	75%	0,594*	0,609*	0,665*\$	0,667*
	m	0,003	0,004	0,003	0,003

Примечания: 1) М – среднее значение; Me – медиана; 25% – нижний квартиль; 75% – верхний квартиль; m – ошибка медианы; 2) * – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей до окклюзии; 3) \$ – обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей 1-ой и 2-ой группы.

После проведения лечения (через 12 недель) не выявлено статистически значимых различий средних значений диаметра плечевой артерии до окклюзии в группах ($p=0,53$, критерий Крускала-Уоллиса), при этом они не отличались от значений до проведения лечения ($p=0,76$, критерий Крускала-Уоллиса). После окклюзии средние значения диаметра плечевой артерии отличались ($p<0,05$), причем, не выявлено статистически значимых различий между группами 1.1 ($0,592\pm0,003$ см) и 2.1 ($0,609\pm0,004$ см), $p>0,05$. Таким образом, лечение, включающее комбинированную АГФТ, а также комбинированную АГФТ + кверцетин (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки) для пациентов обеих групп изменила реакцию на окклюзию, но не приблизила ее к реакции в группе контроля (табл. 5).

В тоже время в группе 3.1 анализируемый показатель был выше, чем в группах 1.1 и 2.1, а также достиг показателя в группе контроля, что свидетельствует о более высокой эффективности комбинированной АГФТ + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) с целью восстановления вазодилатирующей функции эндотелия сосудов (табл. 5).

Таким образом, установлено, что в 3-ой группе больных ГБ II стадии преодоление эндотелиальной дисфункции наблюдается после 12-ти недель комплексного лечения, включающего стандартную АГФТ + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки), курсом в течение 12-ти недель. Изменение диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение скорости кровотока после внешней окклюзии в 3-ой группе больных после 12 недель лечения аналогично изменению диаметра у здоровых добровольцев.

Результаты показателей КЖ больных, полученные через 12 недель лечения, продемонстрировали, что у больных всех групп отмечался прирост показателей по всем 8 категориям. У всех больных изменения показателей КЖ произошло прежде всего в категориях «Социальное функционирование», «Рольевые ограничения вследствие физических проблем». Все изменения этих показателей за 12-ть недель в сравнении с показателями до начала лечения статистически значимы ($p<0,05$).

Менее значимые изменения показателей КЖ отмечались у больных 1-ой группы, которые получали комбинированную АГФТ. Все показатели КЖ по оставшимся 5-ти категориям у пациентов данной группы повысились, но изменения не были статистически значимыми ($p>0,05$). В 3-ей группе, в отличие от 1-ой и 2-ой групп, отмечались более существенные изменения показателей КЖ, которые произошли по всем категориям опросника; все изменения имели статистически значимое ($p<0,05$) отличие от показателей до начала лечения.

Комбинированная АГФТ, а также включение в её состав кверцетина / дигидрокверцетина, безопасны и не вызывают существенных изменений со стороны гематологических показателей (содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ), биохимических показателей (креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, АЛАТ, АсАТ), показателей минерального обмена (содержания натрия, калия, кальция и хлора).

У больных 1-ой, 2-ой и 3-ей групп при длительном приёме (12 недель) комбинированной АГФТ, а также терапии, включающей кверцетин или дигидрокверцетин, не было отмечено ни одного случая «неудовлетворительной» переносимости проводимого лечения.

При указании на «отличную» переносимость терапии больные не предъявляли никаких жалоб, связанных, по их мнению, с лечением. Большинство больных оценивали переносимость лечения «отлично»: 46,3% (1-ая группа), 47,5% (2-ая группа) и 47,6% (3-ья группа), а также «хорошо» – 41,5%; 47,5% и 50,0% 1-ая, 2-ая и 3-ья группы соответственно. Лишь небольшая часть 14,6% пациентов 1-ой группы считала переносимость лечения «удовлетворительной», во 2-ой и 3-ей группах таких больных было 5,0% и 2,4% соответственно.

Для оценки эффективности терапии больных ГБ II стадии и выявления факторов риска ее неэффективности был использован метод построения и анализа логистических моделей регрессии. В качестве результирующего признака рассматривался уровень САД и ДАД больного после двух недель проведения АГФТ. При этом лечение признавалось эффективным если после двух недель лечения САД было менее 140 мм рт.ст. и ДАД – менее 90 мм рт.ст., в противном случае считалось, что эффект не был достигнут.

Анализ проводился по результатам лечения, полученным для всех трёх групп больных – всего 123 пациента. В качестве факторных признаков анализу были подвергнуты 6 показателей: метод АГФТ (X1), возраст больного (X2), пол больного (X3), начальное значение САД (X4), начальное значение ДАД (X5), начальное значение ГВИ (X6).

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неэффективности лечения был проведен отбор наиболее значимых признаков с использованием метода пошагового исключения переменных (порог исключения $p > 0,3$). В результате было выделено 3 факторных признака: метод АГФТ (X1), начальное значение САД больного (X4), начальное значение ДАД больного (X5).

На выделенном наборе признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ($\chi^2=42,6$ при $p < 0,001$). Для оценки значимости выделенных факторных признаков использовался метод построения кривых операционных характеристик (ROC-кривых – Receiver Operating Characteristic Curve) моделей.

Площадь под ROC-кривой $AUC=0,86 \pm 0,03$, статистически значимо отличается от 0,5 ($p < 0,001$). При выборе оптимального порога принятия/отвержения чувствительность модели составила 74,1% (95% ДИ 63,1%-83,2%), специфичность – 88,4% (95% ДИ 74,9%-96,1%), отношения правдоподобия +LR=6,4 (95% ДИ 2,8-14,7), -LR=0,3 (95% ДИ 0,2-0,4). Проведенный анализ указывает на высокую значимость выделенных факторных признаков (метод терапии, начальное значение САД больного, начальное значение ДАД больного) для прогнозирования риска неэффективности лечения.

Таблица 6 – Коэффициенты 3-х факторной модели прогнозирования риска неэффективности АГФТ (логистическая регрессионная модель)

Факторный признак	Значения коэффициента прогнозирования $b \pm m$	Уровень значимости отклонения коэффициента от 0	Оценка влияния признака, ОШ (95% ДИ)
группа 2 vs группа 1	$-0,9 \pm 0,6$	0,131	–
группа 3 vs группа 1	$-1,2 \pm 0,6$	0,04	0,3 (0,1 – 0,9)
САД (0 неделя)	$0,5 \pm 0,1$	$<0,001$	1,7 (1,3 – 2,2)
ДАД (0 неделя)	$0,4 \pm 0,2$	0,01	1,5 (1,1 – 2,1)

Результаты анализа коэффициентов модели приведены в таблице 6. Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что риск неэффективности АГФТ статистически значимо ($p < 0,001$) повышается при повышении значения САД больного к методу АГФТ, ОШ=1,7 (95% ДИ 1,3-2,2) на каждый мм рт.ст. повышения САД. Выявлено также повышение ($p = 0,01$) риска неэффективности АГФТ я при повышении значения ДАД больного до АГФТ, ОШ=1,5 (95% ДИ 1,1-2,1) на каждый мм рт.ст. повышение ДАД. Установлено, что при стандартизации по факторам риска использования при проведении АГФТ, включающей дигидрохверцетин, позволяет снизить ($p = 0,04$) риск неэффективности АГФТ, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) по сравнению с использованием комбинированной АГФТ.

Таким образом, выделены 3 факторных признака: метод терапии, исходное значение САД, исходное значение ДАД, – связанных с риском неэффективности АГФТ, модель прогнозирования адекватна, чувствительность составляет 74,4% (95% ДИ 63,2% -83,1%), специфичность – 88,4% (95% ДИ 74,9%- 96,1%), отношение правдоподобия +LR=6,4 (95% ДИ 2,8-14,7), -LR=0,3 (95 % ДИ 0,2-0,4).

Стоимость АГЛС колеблется в достаточно широких пределах: от 15,96 рублей (Эналаприл, 20 мг; №20) до 870,41 рублей (Амлодипин, 10 мг; №30). Стоимость включения кверцетина в комбинированную АГФТ составляет 19,00 рублей, а дигидрокверцетина – 5,76 рублей.

Все больные ГБ II стадии получали комбинированную (два препарата) АГФТ, что соответствует современным рекомендациям лечения ГБ. Оценивая «затраты на лечение» за период 12 недель (84 дня) в трёх группах пациентов можно отметить, что менее затратной для больных ГБ II стадии является комбинированная АГФТ, а включение кверцетина или дигидрокверцетина, накладывает дополнительные расходы. В тоже время самой дорогостоящей комбинацией АГЛС была комбинация небилет + норваск (5031,60 рублей). При этом наиболее доступной комбинацией, включающей кверцетин /

дигидрокверцетин, была комбинация бисопролол + амлодипин, стоимость которой за 12 недель (84 дня) составила 1769,88 и 677,88 рублей соответственно.

При сравнении коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ САД (рис. 1) видно, что в 3-ей группе больных отмечаются самые низкие его значения практически для всех комбинаций антигипертензивных препаратов, за исключением лизиноприл + индапамид + дигидрокверцетин и бисопролол + амлодипин + дигидрокверцетин. Это говорит и том, что проводимая комбинированная АГФТ, включающая дигидрокверцетин, способствует не только более эффективному улучшению показателя ГВИ САД, чем при проведении лечения в 1-й и 2-й группах, но также выгодна с фармакоэкономической точки зрения, т.е. стоит дешевле.

При сравнении коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ ДАД (рис. 2) ситуация аналогичная. Только две комбинации менее выгодны с фармакоэкономической точки зрения: лизиноприл + индапамид и бисопролол + амлодипин. Во всех остальных случаях АГФТ + дигидрокверцетин (3-я группа) имеет наименьший показатель коэффициента «затраты–эффективность».

Таким образом, можно сделать вывод, что комбинированная АГФТ + дигидрокверцетин (3-я группа), обеспечивает улучшение показателя ГВИ САД и ДАД, и при этом в большинстве комбинаций (кроме лизиноприл + индапамид + дигидрокверцетин и бисопролол + амлодипин + дигидрокверцетин) затраты на лечение меньше, чем при включении в комбинированную АГФТ кверцетина.

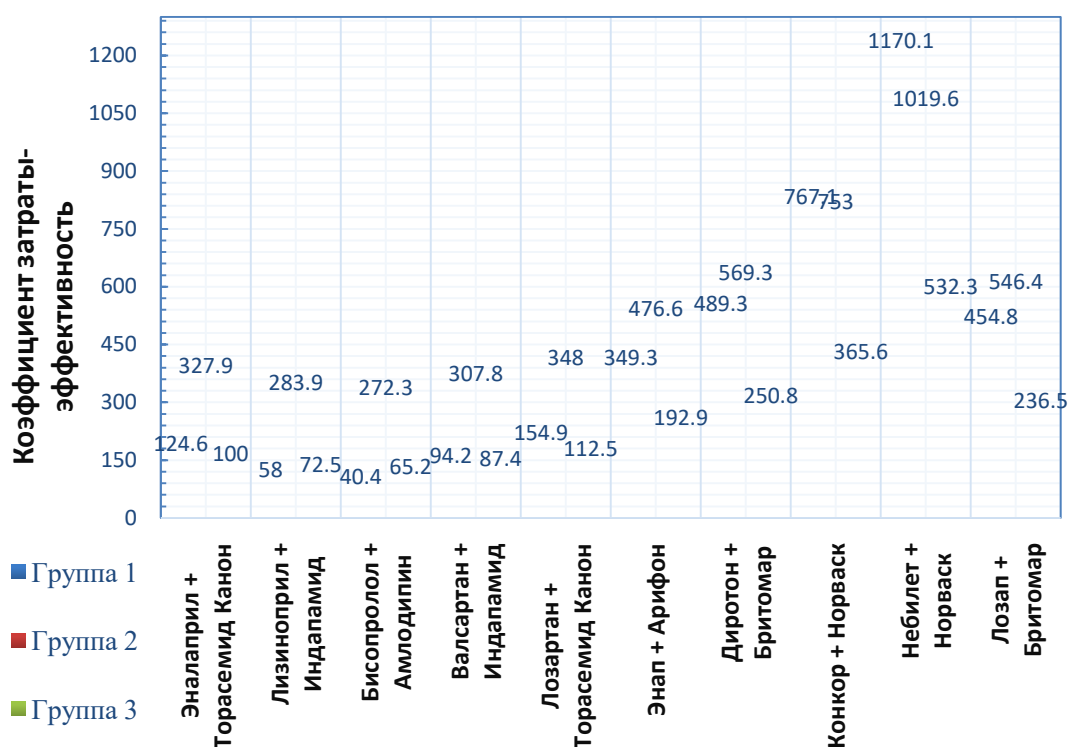


Рисунок 1 – Значения коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ САД при использовании комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии

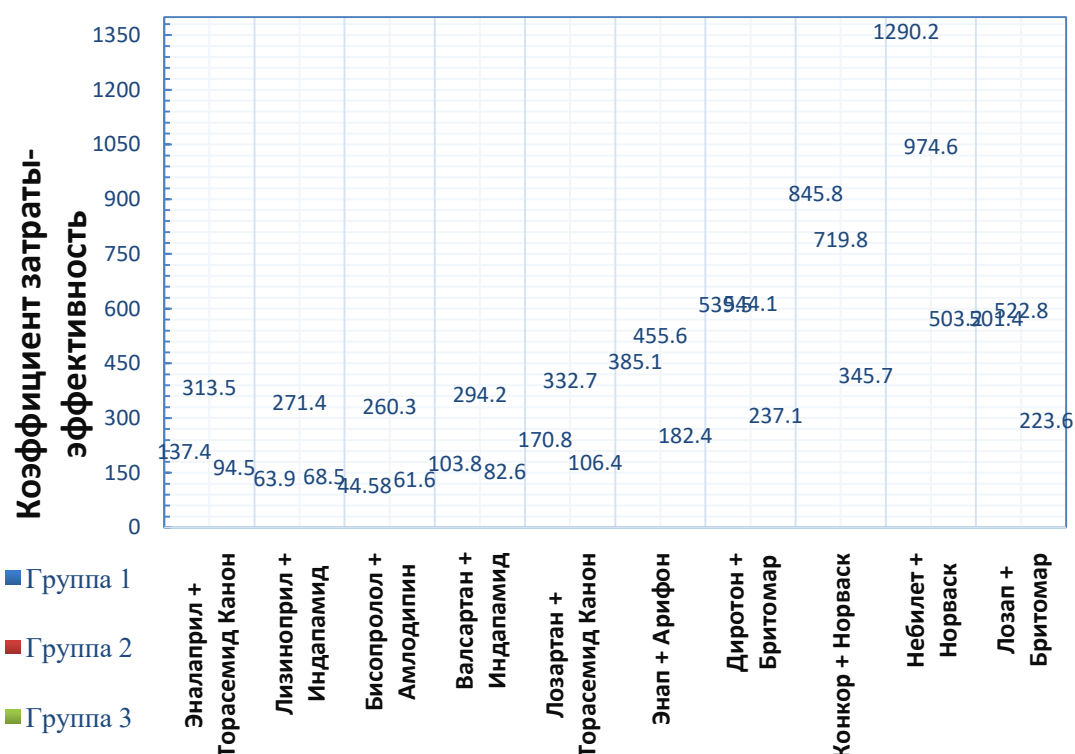


Рисунок 2 – Значения коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ ДАД при использовании комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной задачи – дано патогенетическое обоснование целесообразности включения дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в состав в комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии.

1. Включение кверцетина (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки) / дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии повышало её эффективность, что проявлялось достижением к концу 2-й недели лечения нормотонических значений офисного САД и ДАД (<140/90 мм рт. ст.) по сравнению с комбинированной АГФТ (к концу 4-й недели лечения).

Снижение уровней офисных САД (<130 мм рт. ст.) и ДАД (<80 мм рт. ст.) было достигнуто, начиная с 4-й недели лечения, только при включении в комбинированную АГФТ дигидрокверцетина.

Включение дигидрокверцетина в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии на протяжении 12 недель, более эффективно, чем комбинированная АГФТ, либо включение в её состав кверцетина, 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.

2. Включение дигидрокверцетина в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии на протяжении 12 недель способствовало устранению дисфункции эндотелия сосудов, что проявлялось изменением диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение скорости кровотока после внешней окклюзии аналогично изменению диаметра плечевой артерии у здоровых добровольцев.

3. Включение дигидрокверцетина в комбинированную АГФТ больных ГБ II стадии на протяжении 12 недель более эффективно, чем стандартная АГФТ, либо включение в её состав кверцетина (в этот же срок), обеспечивало улучшение показателей КЖ, особенно в категориях «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие физических проблем».

Стандартная АГФТ, а также включение на протяжении 12 недель в её состав кверцетина / дигидрокверцетина, были безопасны и не вызывали существенных изменений со стороны гематологических показателей (содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ), биохимических показателей (креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ), показателей минерального обмена (содержания натрия, калия, кальция и хлора) и переносились больными преимущественно «хорошо» и «отлично».

4. Установлено, что риск неэффективности лечения статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивался при повышении значения САД больного до проведения АГФТ, ОШ=1,7 (95% ДИ 1,3-2,2) на каждый мм рт.ст. повышенного САД. Выявлено также повышение ($p = 0,01$) риска неэффективности АГФТ при повышении значения ДАД до АГФТ, ОШ=1,5 (95% ДИ 1,1-2,1) на каждый мм рт.ст. повышения ДАД. При стандартизации по факторам риска установлено, что проведение комбинированной АГФТ, включающей дигидрокверцетин, позволяло снизить ($p = 0,04$) риск неэффективности лечения, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) по сравнению с использованием только комбинированной АГФТ.

5. Комбинированная АГФТ + дигидрокверцетин демонстрировали наименьший, по сравнению с комбинированной АГФТ + кверцетин, показатель коэффициента «затраты–эффективность» (по результатам СМАД) практически при всех комбинациях АГЛС, за исключением комбинаций: лизиноприл + индапамид + дигидрокверцетин и бисопролол + амлодипин + дигидрокверцетин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ввиду большой вероятности наличия у больных ГБ II стадии нарушения вазодилатирующей функции эндотелия сосудов необходимо осуществлять её выявление в период обращения больного к врачу.

2. При выявлении нарушения вазодилатирующей функции эндотелия сосудов необходимо включать в комбинированную АГФТ больных ГБ дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки).

3. Для достижения должного эффекта восстановления вазодилатирующей функции эндотелия сосудов необходимо использование дигидрокверцетина

(таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в составе комбинированной АГФТ курсом не менее 3-х месяцев.

4. С целью снижения затрат на лечение больных ГБ, по возможности, не назначать комбинации: лизиноприл + индапамид + дигидрокверцетин и бисопролол + амлодипин + дигидрокверцетин.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ Монография

1. Флавоноиды кверцетин и дигидрокверцетин в составе комбинированной фармакотерапии больных гипертонической болезнью / С.В. Налётов, О.С. Налётова, И.А. Коровка, Е.Н. Налётова, Т.А. Твердохлеб, М.М. Алесинский, Я.Ю. Галаева [и др.] // Донецк, 2022. – 84 с. *(Диссертантом осуществлен сбор и анализ литературных источников).*

Публикации в рецензируемых научных изданиях

2. Коррекция дисфункции эндотелия: кверцетин или дигидрокверцетин? (обзор литературы) / С.В. Налётова, Е.Н. Налётова, И.А. Коровка, О.С. Налётова, Т.А. Твердохлеб // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т.7, № 1. – С. 164-174 *(Диссертантом осуществлен сбор и анализ литературных источников).*

3. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью, перенесших COVID-19 / Г.А. Игнатенко, С.В. Налётов, Е.Н. Налётова, Е.Б. Сердюк, М.М. Алесинский, О.С. Налётова, И.А. Коровка // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 31, №2. – С. 127-131. *(Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы).*

4. Коррекция дисфункции эндотелия флавоноидами кверцетином и дигидрокверцетином в составе стандартной фармакотерапии больных гипертонической болезнью / С.В. Налётов, Е.Н. Налётова, И.А. Коровка, О.С. Налётова, Т.А. Твердохлеб, Я.Ю. Галаева // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т. 7, № 2. – С. 214-220. *(Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы).*

5. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных гипертонической болезнью / С.В. Налётов, О.С. Налётова, И.А. Коровка, Е.Н. Налётова, М.М. Алесинский, Т.А. Твердохлеб // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т. 7, № 3. – С. 190-198. *(Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования).*

6. Динамика показателей суточного мониторингирования артериального давления при включении кверцетина и дигидрокверцетина в состав стандартной фармакотерапии больных гипертонической болезнью/ С.В. Налётов, О.С. Налётова, И.А. Коровка, Е.Н. Налётова, Т.А. Твердохлеб, М.М. Алесинский

// Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Том 31, №3. – С. 208-211. *(Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы).*

7. Безопасность комбинированной антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин / С.В. Налётов, О.С. Налётова, И.А.Коровка, Е.Н. Налётова, Т.А. Твердохлеб, М.М. Алесинский, Я.Ю. Галаева // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Том 32, №4. – С. 189-197. *(Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы).*

Публикации апробационного характера

8. Оценка риска неэффективности и модель прогнозирования эффективности антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин и дигидрокверцетин, у пациентов с гипертонической болезнью / С.В. Налётов, Е.Н. Налётова, И.А. Коровка, О.С. Налётова, Т.А. Твердохлеб, Я.Ю. Галаева // Научно-Медицинский Вестник Центрального Черноземья Воронежского государственного медицинского университет им. Н.Н. Бурденко. – 2022. – № 87. – С. 77-84. *(Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования).*

9. Фармакоэкономические аспекты различных вариантов антигипертензивной фармакотерапии, проводимой у больных гипертонической болезнью / С. В. Налетов, О. С. Налетова, М. М. Алесинский И.А.Коровка, Е.Н. Налётова, Т.А. Твердохлеб // Результаты V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: Noli poscere!». –Главврач. – 2022. – № 9. – С. 19-20. *(Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования).*

10. Оценка эффективности дигидрокверцетина в составе стандартной фармакотерапии больных гипертонической болезнью / О.С. Налётова, И.А. Коровка, М.М. Алесинский, Т.А. Твердохлеб, Е.Б. Сердюк // Сборник тезисов V Съезд терапевтов Республики Татарстан. – Казань, 2022. – С. 53-54. *(Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования).*

11. Кверцетин и дигидрокверцетин в составе стандартной антигипертензивной фармакотерапии гипертонической болезни: качество жизни больных, проживающих на Донбассе / О.С. Налётова, И.А. Коровка, Т.А. Твердохлеб, М.М. Алесинский // Материалы Международной научно-практической online-конференции «Актуальные проблемы гигиены промышленного региона», посвященной 90-летию кафедры гигиены и экологии им. профессора О.А. Ласткова. – Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 35-36. *(Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы).*

12. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью и способ ее коррекции дигидрокверцетином / О.С. Налётова, И.А. Коровка, Т.А. Твердохлеб, Е.Б. Сердюк, М.М. Алесинский // Материалы XXV Международной медико- биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье». - Под ред. И. Ю. Пчелина [и др.]; Санкт-Петербург: Сциентиа, 2022. – Том XXV. – С. 405-406. *(Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы).*

13. Эффективность антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных гипертонической болезнью / О.С. Налётова, Е.Н. Налётова, И.А. Коровка, С.В. Налётов, Я.Ю. Галаева, Т.А. Твердохлеб // Сборник материалов XVII международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень». - Под общей редакцией А.К. Хаджидиса. – СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2022. – С.82-84. *(Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и сформулированы выводы).*

АННОТАЦИЯ

Коровка И.А. Клинико-патогенетическое обоснование включения флавоноидов кверцетин и дигидрокверцетин в состав комбинированной фармакотерапии больных гипертонической болезнью. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Донецк, 2023.

В диссертационном исследовании на основании клинической, медико-социологической, инструментальной, математической, фармакоэкономической и статистической оценки доказана целесообразность включения в состав комбинированной антигипертензивной фармакотерапии больных гипертонической болезнью II стадии дигидрокверцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) курсом на протяжении 12-ти недель.

Включение дигидрокверцетина в комбинированную антигипертензивную фармакотерапию обеспечивает снижение уровней систолического артериального давления <130 мм рт. ст. и диастолического артериального давления <80 мм рт. ст., начиная с 4-й недели лечения, а также снижение гипертонического временного индекса систолического артериального давления и гипертонического временного индекса диастолического артериального давления <30%; снижение от исходного показателя индекса площадей систолического артериального давления на 33,1% и индекса площадей диастолического артериального давления 40,3% соответственно; изменением диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение скорости кровотока после внешней окклюзии аналогично изменению диаметра у здоровых добровольцев.

Включение дигидрокверцетина в комбинированную антигипертензивную фармакотерапию обеспечивает улучшение показателей качества жизни, особенно в категориях «социальное функционирование», «ролевые ограничения

вследствие физических проблем»; безопасно, т.к. не вызывает существенных изменений со стороны гематологических и биохимических показателей крови, а также переносится больными преимущественно «хорошо» и «отлично».

Комбинированная антигипертензивная фармакотерапия + дигидрокверцетин демонстрирует наименьший, по сравнению с комбинированной антигипертензивной фармакотерапией + кверцетин, показатель коэффициента «затраты–эффективность» (по результатам суточного мониторингирования артериального давления) практически при всех комбинациях антигипертензивных лекарственных средств, за исключением комбинаций: лизиноприл + индапамид + дигидрокверцетин и бисопролол + амлодипин + дигидрокверцетин.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, фармакотерапии, кверцетин, дигидрокверцетин.

ABSTRACT

Korovka I.A. Clinical and pathogenetic substantiation of the inclusion of flavonoids quercetin and dihydroquercetin in the combined pharmacotherapy of patients with hypertension. - Manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy . Specialty 3.1.20 – cardiology– M. Gorky Donetsk National Medical University. – Donetsk, 2023.

In the dissertation research, on the basis of clinical, medico-sociological, instrumental, mathematical, pharmacoeconomic and statistical evaluation, the expediency of including dihydroquercetin (25 mg tablets 2 times a day) in the combined combination antihypertensive pharmacotherapy in patients with arterial hypertension stage II with a course of three months was proved.

The inclusion of dihydroquercetin in combination antihypertensive pharmacotherapy provides a reduction in systolic blood pressure <130 mm Hg. and diastolic blood pressure <80 mm Hg, starting from the 4th week of treatment, as well as a decrease in hypertensive time index of systolic blood pressure and hypertensive time index of diastolic blood pressure <30%; decrease from baseline area index systolic blood pressure by 33.1% and area index diastolic blood pressure by 40.3%, respectively; change in the diameter of the brachial artery in response to the acceleration of blood flow after external occlusion is similar to the change in diameter in healthy volunteers.

The inclusion of dihydroquercetin in combination antihypertensive pharmacotherapy provides an improvement in quality of life, especially in the categories of "social functioning", "role restrictions due to physical problems"; safe, because does not cause significant changes in hematological and biochemical blood parameters, and is tolerated by patients mainly "good" and "excellent".

Combination antihypertensive pharmacotherapy + dihydroquercetin demonstrates the lowest cost-effectiveness ratio (according to ambulatory blood pressure monitoring results) compared to combination antihypertensive pharmacotherapy + quercetin in almost all combinations of antihypertensive pharmacotherapy, with the exception of combinations: lisinopril + indapamide + dihydroquercetin and bisoprolol + amlodipine + dihydroquercetin.

Key words: arterial hypertension, pharmacotherapy, quercetin, dihydroquercetin.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

b1-АБ – b1-адреноблокатор;

NO – оксида азота;

SF-36 – The Short Form-36.

АГ – артериальная гипертензия;

АГЛС – антигипертензивные лекарственные средства;

АГФТ – антигипертензивная фармакотерапия;

АД – артериальное давление;

БАР – блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГБ – гипертоническая болезнь;

ГВИ – гипертонический временной индекс;

ДАД – диастолическое артериальное давление;

ДИ – доверительный интервал;

ДЭ – дисфункция эндотелия;

ИАПФ – ингибиторы АПФ;

ИП – индекс площадей;

КЖ – качества жизни;

ЛС – лекарственное средство;

ОШ – отношение шансов;

САД – систолическое артериальное давление;

СМАД – суточное мониторирование артериального давления;

СНС – степень ночного снижения;

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;

ФР – фактор риска;

ЭРСТ – эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса.