

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

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Налётова Ольга Сергеевна

Донецк 2022

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Гипертоническая болезнь и дисфункция эндотелия: возможности фармакотерапевтической коррекции (обзор литературы)...	11
1.1 Клиническое и социальное значение гипертонической болезни. Современные подходы к фармакотерапии.....	11
1.2 Коррекция дисфункции эндотелия: кверцетин или дигидрокверцетин?.....	16
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования. Характеристика больных гипертонической болезнью II стадии, принявших участие в исследовании.....	27
ГЛАВА 3. Эффективность лечения больных гипертонической болезнью II стадии при включении в комбинированную антигипертензивную фармакотерапию кверцетина / дигидрокверцетина.....	49
3.1 Влияние комбинированной антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин на показатели офисного артериального давления у больных гипертонической болезнью II стадии	49
3.2 Влияние комбинированной антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью II стадии.....	52
ГЛАВА 4. Влияние кверцетина / дигидрокверцетина в составе комбинированной антигипертензивной фармакотерапии на функцию эндотелия сосудов у больных гипертонической болезнью II стадии.....	59
ГЛАВА 5. Влияние комбинированной антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин на качество жизни больных гипертонической болезнью II стадии, безопасность и переносимость терапии, проводимой в исследовании.....	65

5.1 Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 больных гипертонической болезнью II стадии при проведении комбинированной антигипертензивной фармакотерапии и включении кверцетина / дигидрокверцетина.....	65
5.2 Безопасность и переносимость включения кверцетина / дигидрокверцетина в состав комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у больных гипертонической болезнью II стадии.....	70
ГЛАВА 6. Оценка риска неэффективности и модель прогнозирования эффективности комбинированной антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин у больных гипертонической болезнью II стадии.....	79
ГЛАВА 7. Фармакоэкономический анализ комбинированной антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин у больных гипертонической болезнью II стадии.....	85
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	91
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	113

ВВЕДЕНИЕ

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 [2; 4; 8; 110; 131]. По данным многих эпидемиологических исследований, распространенность АГ среди взрослого населения различных странах мира колеблется от 30 до 40% [10; 11; 18; 61; 132]. Среди лиц старше 65 лет этот показатель достигает 50-65%. В 90-95% случаев АГ определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая) или гипертоническая болезнь (ГБ) [10; 59].

Патогенетическая лекарственная терапия остаётся основным методом лечения больных ГБ [53; 106; 107]. Врачи отдают предпочтение антигипертензивным лекарственным средствам (АГЛС), моделирующим активность симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем, системы транспорта Ca^{2+} и Na^{+} [122; 123]. 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 [33; 44; 58; 61; 89; 90].

В последнее время появился интерес к флавоноидам кверцетин и дигидрокверцетин, в частности, к изучению их влияния на функцию эндотелия сосудов [12; 25; 26; 32; 49]. Появились работы о позитивном влиянии этих флавоноидов на эндотелий больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [50; 87; 138; 177; 178; 186; 187]. 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 [1; 116; 169; 170; 185]. Другими словами, кверцетин – это окисленная форма биофлавоноида, а дигидрокверцетин – восстановленная. Можно сказать, что

кверцетин содержит в составе окисленный бензопиранол, а дегидрокверцетин – восстановленный, поэтому дигидрокверцетин выступает восстановителем, т.е. донором электронов в реакциях свободно-радикального окисления [5; 6; 7; 27; 34; 69].

В тоже время, способность кверцетина и дигидрокверцетина влиять на дисфункцию эндотелия у больных ГБ изучена в недостаточной степени [70; 72; 85; 101; 102; 119; 140; 144]. 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 [80; 83; 84; 86; 99; 100].

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) / сартаны; сосудистый тонус и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) – блокаторы кальциевых каналов (БКК) и/или САС и увеличением сердечного выброса (β 1-адреноблокаторы (АБ)), а также снижающие объём циркулирующей крови (ОЦК) за счёт выведения Na^+ и воды (тиазидные и тиазидоподобные диуретики) [42; 105; 106; 107; 131; 132; 133]. Можно заключить, АГЛС, оказывающих прямой ангиопротекторный эффект этот перечень, не содержит. Перспективным направлением в последнее время с целью коррекции дисфункции эндотелия (ДЭ), в том числе в комплексном лечении COVID-19, стало использование флаваноидов (кверцетина/дигидрокверцетина) [42; 137; 138; 161; 163].

Основные клинические эффекты кверцетина/дигидрокверцетина связаны с антиоксидантной, антипролиферативной, противовоспалительной и ангиопротекторной активностью [52; 54; 55; 56; 57; 65].

В тоже время способность кверцетина и дигидрокверцетина влиять на ДЭ у больных ГБ изучена в недостаточной степени [31; 37; 63; 165]. Нет четких данных о режиме дозирования этих препаратов при ГБ и о безопасности длительного их 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 II стадии путём обоснования включения кверцетина/дигидрокверцетина в состав комбинированной АГФТ.

Задачи исследования:

1. Сравнить эффективность лечения больных ГБ II стадии комбинированной АГФТ, включающей кверцетин (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки) / дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) на основании оценки офисного АД и суточного мониторирования АД (СМАД).
2. Оценить динамику 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.

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 обеспечивало 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 использовании 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.

Личный вклад соискателя. Автором проведены планирование и выполнение всех этапов работы: выбрана тема, определены цель и задачи, этапы и методы исследования, разработаны индивидуальные регистрационные карты. Лично автором проведены: сбор материала, систематизация и статистическая обработка результатов. Автором лично проведен обзор научной литературы по исследуемой проблеме. Диссертант

самостоятельно изложил полученные данные, сформулировал выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

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 Nocere!» (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); VIII Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 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.

ГЛАВА 1

**ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ:
ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
(обзор литературы)****1.1 Клиническое и социальное значение гипертонической болезни.
Современные подходы к фармакотерапии**

Артериальная гипертензия (АГ) является классической неинфекционной пандемией в истории человечества, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности [2; 8; 9; 10; 11]. Статистические данные последних десятилетий демонстрируют чрезвычайную распространенность АГ, которая составляет от 500 до 950 миллионов человек и достигает 40-45 % среди взрослого населения экономически развитых стран мира [10; 18; 123; 133]. В ДНР распространенность АГ составляет 44,8 % [30; 47]. В России среди мужчин в возрасте 25-65 лет в некоторых регионах этот показатель достигает 47 %. У женщин распространенность АГ составляет около 40% [123]. С возрастом распространенность данной патологии увеличивается и достигает 60 % и выше у пациентов в возрастных группах старше 60 лет. Согласно прогнозам, к 2025 году количество пациентов, страдающих АГ, увеличится на 15-20 % и достигнет почти 1,5 миллиардов [131; 132; 200].

Причины АГ многочисленны и разнообразны (патология почек, заболевания эндокринной и нервной систем, беременность, приём различных медикаментов и пр.). Диагноз симптоматической (вторичной) АГ правомерен в тех случаях, когда причину повышения артериального давления (АД) удастся установить. Своевременное устранение причины, вызвавшей формирование синдрома АГ, может обеспечить нормализацию АД. В то же

время, более чем в 95 % случаев причину АГ установить не удается. В этом случае правомерно говорить об идиопатической (первичной или эссенциальной) гипертензии, которую называют гипертонической болезнью (ГБ). Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 г., соответствует терминам «эссенциальная гипертензия» и «артериальная гипертензия», используемым за рубежом. В популяционных исследованиях с использованием минимума лабораторных и диагностических процедур причина АГ была установлена лишь в 1,1 % случаев [18; 123; 133]. По сути дела, о распространенности ГБ в той или иной популяции можно судить по частоте обнаружения повышенного АД, т.е. АГ.

ГБ – хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение АД, не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ (симптоматические АГ). ГБ преобладает среди всех форм АГ, её распространенность превышает 90 %.

Степень органических поражений обычно коррелирует с уровнем АД, однако бывают исключения из этого правила. Выраженность органических поражений у больных с ГБ неодинакова и зависит от многих факторов, природа которых не совсем ясна. Уровень АД и степень органических поражений требует отдельной оценки, поскольку выраженный подъем АД может отмечаться и при отсутствии органических поражений и, наоборот, поражения органов-мишеней могут наблюдаться при умеренно повышенном АД. Наличие признаков органических поражений увеличивает сердечно-сосудистый риск при любом уровне АД.

Лечение больных ГБ преследует следующие цели [10; 131; 132; 200]:

- нормализация АД, т.е. снижение его до целевого уровня;
- предупреждение поражений органов-мишеней (в первую очередь сердца, почек, сосудов) и/или обеспечение обратного развития возникших изменений;

- увеличение продолжительности и качества жизни больного.

Отсутствие лечения при ГБ приводит к возрастанию риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также фатальных осложнений, что обусловлено прогрессированием атеросклеротического процесса. Правильная и своевременно назначенная фармакотерапия ГБ обеспечивает снижение риска данных осложнений. Таким образом, проводя адекватную фармакотерапию ГБ, врач решает серьёзную медико-социальную проблему – профилактику её фатальных осложнений.

Этиология и патогенез ГБ остаются не до конца выясненными, но выявлен ряд факторов, тесно и независимо связанных с повышением АД [2; 10; 11; 62; 200]:

- возраст;
- избыточная масса тела и ожирение;
- наследственная предрасположенность;
- избыточное потребление натрия (>5 г/день);
- злоупотребление алкоголем;
- гиподинамия и пр.

Наиболее важными патогенетическими звеньями формирования и прогрессирования ГБ являются [123; 131; 132]:

- активация симпатoadреналовой системы (САС) (реализуется преимущественно через альфа- и бета-адренорецепторы);
- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); в т.ч. повышение продукции минералокортикоидов (альдостерона и др.), инициируемое, в частности, гиперактивацией почечной РААС;
- нарушение мембранного транспорта катионов (Na^+ , Ca^{2+} , K^+);
- увеличение реабсорбции натрия в почках;
- дисфункция эндотелия (ДЭ) с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций (тканевого ангиотензина-II, эндотелина) и

снижением выработки депрессорных соединений (брадикинина, NO, простаглицина и др.);

- структурные изменения сосудистой стенки артерий мышечного (резистивного) и эластического типа, в том числе вследствие низкоинтенсивного неинфекционного воспаления;

- нарушение микроциркуляции;

- нарушение барорецепторного звена системы центральной регуляции уровня АД;

Стойкое и длительное повышение АД обусловлено изменением соотношения трех гемодинамических показателей [2; 10; 123; 131; 133]:

- повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС);

- увеличением сердечного выброса (минутного объема кровотока (МОК));

- увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК).

В нормальных условиях увеличение МОК сопровождается снижением ОПСС (барорецепторный механизм), в результате чего длительного повышения АД не происходит. При ГБ эта согласованность нарушена вследствие расстройства регуляции АД и поэтому гиперреактивность нервных центров, регулирующих уровень АД, ведет к усилению прессорных влияний [8; 123].

Обеспечивать адекватный контроль уровня АД позволяет назначение антигипертензивных лекарственных средств (АГЛС), способных снижать ОПСС, МОК и ОЦК различными фармакологическими путями. Современные АГЛС являются преимущественно средствами не симптоматическими, а патогенетическими, оказывающими многогранное влияние на различные звенья патогенеза АГ, обеспечивая фармакологический контроль активности

САС и РААС, регулируемыми ОЦК за счет выведения из организма Na^+ и воды [106; 107; 123; 166; 168].

Основные классы лекарственных препаратов, используемых для лечения ГБ, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензин II рецепторов первого типа (БРА), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), β 1-адреноблокаторы (АБ), диуретики [8; 10; 106; 107].

К наиболее часто назначаемым препаратам 2 ряда относятся α -адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин).

ИАПФ и БРА – наиболее часто используемые классы антигипертензивных препаратов, обладающие сходной эффективностью в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений и смертности в сравнении с другими классами АГЛС [10; 58; 106]. БРА – класс АГЛС, характеризующийся более низкой частотой отмены из-за развития побочных эффектов, сопоставимой с плацебо [103]. ИАПФ и БРА снижают альбуминурию в большей степени, чем другие антигипертензивные препараты, и эффективно замедляют прогрессирование диабетической и недиабетической хронической болезни почек [107]. По данным метаанализов, блокаторы РААС – единственные из всех антигипертензивных препаратов доказано снижают риск развития терминальной стадии хронической болезни почек. ИАПФ и БРА эффективно предотвращают или приводят к обратному развитию гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), ремоделирования мелких артерий на фоне соответствующего снижения АД [123; 131]. Оба препарата снижают риск развития пароксизмов, что может быть обусловлено улучшением функции ЛЖ и более эффективным регрессом его структурных изменений [131; 143; 144; 200]. ИАПФ и БРА показаны пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, страдающим хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ЛЖ.

Все представители класса БКК метаболически нейтральны и не оказывают негативного воздействия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного, они оказывают антиангинальное и органопротективное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов. В целом их влияние на сердечно-сосудистый риск схоже с другими классами антигипертензивных препаратов [10; 113; 200]. При этом БКК являются эффективным средством профилактики инсультов, однако, менее эффективны в отношении профилактики хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ЛЖ [122; 123].

Диуретики оказывают выраженный антигипертензивный эффект и остаются важной составляющей антигипертензивной терапии. Их эффективность в профилактике осложнений и снижении смертности подтверждена популяционными исследованиями и метаанализами [131; 132; 133; 200].

АБ рекомендуются как антигипертензивное средство особенно в случае наличия у пациентов стенокардии, после перенесенного инфаркта миокарда, а также при хронической сердечной недостаточности [21; 22].

Моксонидин стимулирует имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Моксонидин рекомендуется пациентам с метаболическими нарушениями в комбинации с ИАПФ, БРА, БКК и диуретиками при недостаточной эффективности комбинированной фармакотерапии [10; 18].

α -адреноблокаторы улучшают углеводный и липидный обмены, повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают почечную гемодинамику. Ввиду того, что эти препараты вызывают постуральную гипотензию, их с осторожностью применяют у пациентов с диабетической нейропатией и у пациентов старше 65 лет. Предпочтительным показанием

для этого класса препаратов является наличие у пациентов с АГ доброкачественной гиперплазии предстательной железы [107].

1.2 Коррекция дисфункции эндотелия: кверцетин или дигидрокверцетин?

Последние годы внимание исследователей привлекает изучение роли эндотелия сосудов в генезе ССЗ [156; 157; 164; 201]. Первоначально ДЭ рассматривали как один из важнейших факторов риска острого коронарного синдрома и атеросклероза, ну а позже и АГ [175; 176; 181; 184; 188; 192]. К настоящему времени стало известно, что формирование АГ сопряжено не только с утратой адекватного контроля тонуса сосудов, но и ассоциируется с нарушением релаксационных свойств эндотелия [141; 145; 173; 190; 191; 196].

Сосудистый эндотелий как эндокринный орган. Эндотелиальная дисфункция и её последствия.

Сосудистый эндотелий представляет собой однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей [16; 19; 20]. По современным представлениям эндотелий – это не просто полупроницаемая мембрана, а активный эндокринный орган, самый большой в теле человека. По сути, это уникальное «эндокринное дерево». Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями, выполняют ряд важных регуляторных функций, синтезируя и выделяя большое количество различных биологически активных веществ – оксид азота, простациклин, фактор фон Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, эндотелин-1, тромбомодулин, рецептор протеина С и пр. [16; 19; 37].

Эндотелий чувствителен к изменениям в системе гемодинамики, сигналам, переносимым кровью и сигналам подлежащих тканей. К важнейшим функциям эндотелия относят поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов [71; 127]. Неповрежденный эндотелий обладает способностью поддерживать баланс между выполняемыми им разнонаправленными функциями: синтезом про- и противовоспалительных факторов, вазодилатирующих и вазоконстриктивных веществ, про- и антиагрегантов, про- и антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, факторов пролиферации и ингибиторов роста [134; 135; 154; 155].

В физиологических условиях преобладают вазодилатация, синтез ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций [136; 142; 149]. Дисфункция эндотелиальных клеток нарушает этот баланс и предрасполагает сосуды к вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов, митогенезу и воспалению [150; 153; 162].

Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение синтеза эндотелиальных факторов, в результате чего эндотелий не в состоянии правильно регулировать гемореологический баланс крови, нарушение которого неизбежно приводит к поражению органов и развитию полиморфной патологии [19; 22; 23; 29; 44; 50; 63]. К основным факторам, стимулирующим секреторную активность эндотелия, относятся изменение скорости кровотока, циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.), тромбоцитарные факторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин) и гипоксия [158; 160; 166; 180; 184]. К ведущим

факторам риска повреждения эндотелия, способствующим изменению физиологического баланса в организме, относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов (интерлейкинов 1 β и 8, фактора некроза опухоли- α), усиление процессов перекисного окисления липидов, нарушения микроциркуляции, повышение системного и внутрипочечного давления, гипоксия [167; 173; 174; 198; 199]. Дисфункция эндотелия может привести к структурным повреждениям в организме: ускорению апоптоза, некрозу, десквамации эндотелиоцитов [168; 179; 194; 195; 197].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая была вызвана одноцепочечным РНК-вирусом SARS-CoV-2, вопрос коррекции ДЭ стоит особо остро [42; 50; 87]. Накопленный клинический опыт показал, что при COVID-19 поражается не только дыхательная, но также сердечно-сосудистая система, что проявляется развитием острого инфаркта миокарда, инсультом, миокардитом и т.д. [92; 142]. Довольно часто также наблюдаются нарушения со стороны системы гемостаза, что приводит к развитию венозных и артериальных тромбозов. При тяжелом течении инфекции некоторые авторы описывают развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [163; 177; 187]. 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 [50; 87]. В тоже время, патогенез COVID-19, а также факторы, участвующих в развитии осложнений новой коронавирусной инфекции, дисфункция эндотелия изучены в недостаточной степени.

Особую группу составляют пожилые люди, т.к. у многих из них эндотелиальная функция нарушена атеросклеротическим процессом, что усугубляет ситуацию на фоне дополнительного вирусного воздействия [44;

87; 92]. Необходимо также сказать, что пожилые люди наиболее чувствительны к коронавирусной инфекции, что определяет их принадлежность к основной группе риска.

Каковы последствия повреждения эндотелия при COVID-19?

Для понимания этого сначала необходимо вспомнить, что эндотелий отвечает за множество процессов в организме человека, в частности, регулирует тонус сосудов, синтезируя вазоактивные вещества (вазоконстрикторы и вазодилататоры) [16; 19; 20]. Эндотелий также отвечает за баланс таких разнонаправленных функций, как синтез про- и антиагрегантов, про- и антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, про- и противовоспалительных факторов и т.д. [37; 63; 149; 153].

Благодаря неповрежденному эндотелию преобладают такие процессы, как вазодилатация, синтез ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций [63; 71; 127; 136]. Повреждение эндотелиальных клеток ведет к их дисфункции, что нарушает этот баланс. Начинают преобладать вазоконстрикция, активация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов, усиливается митогенез и развивается воспаление [134; 135; 137].

Морфологические изменения при COVID-19 проявляются микроангиопатией в виде деструктивно-продуктивного тромбоваскулита и гиперкоагуляционного синдрома [161; 163; 177; 187]. Вероятно, что персистирующий воспалительный статус у пациентов с тяжелой и критической степенью тяжести COVID-19 действует как триггер для активации каскада нарушений свертывания крови.

Одним из основных маркеров дисфункции эндотелия считают снижение синтеза им оксида азота (NO). Как известно, NO синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода различными изоформами NO-синтазы (NOS); в эндотелии это эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) [20; 24; 137; 201]. При COVID-19 происходит снижение экспрессии

eNOS, что приводит к закономерному снижению синтеза NO [50]. В результате снижаются связанные с NO вазодилатирующая, антикоагулянтная и противовоспалительная функции эндотелия.

В формировании этапов эндотелиальной дисфункции при COVID-19 [42; 87; 161; 187] выделяют четыре фазы:

I фаза – начало вирусной пневмонии. В этой фазе наблюдается генерализованное повреждение вирусом легочной ткани, в результате чего происходит резкая активация альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, экспрессия провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10) и фактора некроза опухоли- α , а также активация синтеза простагландинов и лейкотриенов, приводящая к повышению активности гиалуронидазы. Гиалуронидаза расщепляет межклеточное вещество легочной интерстиция и снижает прочность альвеолярно-капиллярного барьера. В это же время, снижается экспрессия eNOS, что приводит к снижению синтеза NO. В результате снижается вазодилатирующая, антикоагулянтная и противовоспалительная функции эндотелия. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе локальной воспалительной реакции при формировании острого респираторного дистресс синдрома. Позже наблюдаются повреждение почек, развитие периферических васкулитов и капилляротоксикоза.

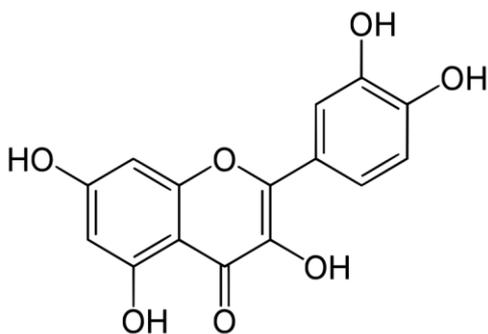
II фаза – генерализация легочного повреждения вирусом SARS-CoV-2. Эта фаза связана с прямым повреждением эндотелия сосудов циркулирующим в крови вирусом. Доказано, что не только факт проникновения вируса в эндотелиальные клетки, но и его репликация в них, приводит к гибели эндотелиоцитов, их десквамации с выходом в кровоток. Повреждение вирусом эндотелия сосудов легких приводит к выбросу большого количества эндотелина, что способствует развитию локального спазма сосудов микроциркуляторного русла легких; следствием является

легочная гипертензия [7] с развитием интерстициального отека. В результате затрудняется транспорт газов через альвеолярно-капиллярный барьер, резко снижается газообменная функция, усиливается гипоксемия, развивается дыхательный ацидоз, в крови накапливается углекислый газ, вызывающий гиперстимуляцию дыхательного и вегетативных центров ствола мозга. На этом фоне прогрессирует дыхательная недостаточность.

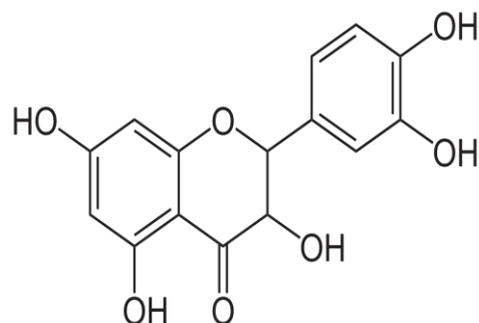
III – фаза развернутой дыхательной и сосудистой недостаточности, в ходе которой развивается ацидоз, гипоксемия и циркуляторная гипоксия. В этой фазе наблюдается угнетение фибринолиза и активация каскада свертывания.

IV – фаза нарастающей токсемии. Повреждение эндотелия связано с эндотоксикозом, которое вызвано нарушениями капиллярного барьера кишечника и резорбцией кишечных и микробных токсинов, нарушением детоксикационной функции печени, а также нарушением функции почек (острой повреждение почек). Под влиянием эндотоксинов происходит утрата клеток эндотелия поддерживать гемореологический и коагуляционный баланс. В результате формируются условия для внутриорганных тромботических повреждений и угнетение функции страдающих при этом органов.

Перспективные пути фармакологической коррекции повреждений эндотелия.



Кверцетин



Дигидрокверцетин

Дигидрокверцетин – это аналог кверцетина схожий по строению, но имеет в наличии восстановленные атомы углерода во 2 и 3 положении оксифенильного кольца [12; 15; 27; 36; 104]. Другими словами кверцетин – это окисленная форма биофлавоноида, а дигидрокверцетин – восстановленная [41; 72; 73; 74]. Можно сказать, что кверцетин содержит в составе окисленный бензопиранол, а дегидрокверцетин – восстановленный [117; 118; 182], поэтому дигидрокверцетин выступает восстановителем, т.е. донором электронов в реакциях свободно-радикального окисления [75; 76; 77]. С химической точки зрения кверцетин это 2,5,7-гидрокси-бензопиранол, а дигидрокверцетин – 2,5,7-гидрокси-дигидробензопиранол [79; 81; 82; 88; 94].

Кверцетин – представляет собой агликон многих растительных флавоноидных гликозидов, в том числе рутина, и относится к витаминным препаратам группы Р [65; 93; 116; 189]. Обладает способностью угнетать активность 5-липоксигеназы и проявляет противовоспалительные свойства [120; 121; 124; 129; 165]. В настоящее время появились рекомендации, разработанные в США профессором Полом Мариком по ведению пациентов с COVID-19, в которых используют кверцетин в дозе 250-500 мг в день [161]. Необходимо учитывать, что кверцетин следует использовать с осторожностью у пациентов с гипотиреозом и контролировать уровень тиреотропного гормона [152; 189; 193].

Кверцетин является ионофором цинка и может, используясь совместно с цинком, вызывать увеличение концентрации цинка. Высокие внутриклеточные концентрации цинка ингибируют репликацию вирусов РНК типа, таких как SARS-CoV-2. Цинк делает это путем блокирования РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), основного фермента их многопротеинового комплекса репликации и транскрипции, который имеет решающее значение для копирования вирусной РНК [50; 87; 116; 163].

Основными фармацевтическими мишенями SARS-CoV-2 являются 3-химотрипсин-подобная протеаза (3CLpro), папаиноподобная протеаза (PLpro), РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) и шиповидный белок (S) [161]. Кверцетин ингибирует и химотрипсин-подобную (3CLpro), и папаиноподобную (PLpro) протеазы [138; 147; 148; 165; 172]. Кроме того, считается, что кверцетин обладает способностью препятствовать репликации SARS-CoV-2. Результаты исследований показывают, что этот флавоноид занимает пятое место из 18 кандидатов по профилактике коронавируса. Учитывая клинические проявления COVID-19 следует принимать во внимание многогранность эффектов кверцетина как противовоспалительного, так и тромбин-ингибирующего действия [43; 45; 48; 78; 119; 129].

Дигидрокверцетин известен в Америке и Европе также как «Таксифолин» (Taxifolin), относится к антиоксидантам натурального происхождения, или флавоноидам [34; 117; 118; 146; 151; 169]. Содержится в большом количестве в сибирской лиственнице, а также даурской лиственнице. По молекулярному строению и функциям дигидрокверцетин близок кверцетину и рутину, но превосходит их по фармакобиологической активности [170; 171; 185].

В настоящее время в России существуют три предприятия промышленного производства дигидрокверцетина. Технология его выделения основана на уникальном методе совмещения процессов экстракции комплекса биологически активных веществ древесины *Larix sibirica Ledeb.* и *Larix gmelini Rupr.* органическими растворителями и дистилляции экстрактов с последующим отделением примесей [1; 5; 12; 27; 54]. Кверцетин в промышленных масштабах предлагается получать окислением дигидрокверцетина сернистокислым натрием в условиях «взрывного» автогидролиза [68; 74; 77; 82]. Получение кверцетина этим

способом представляет собой трудоемкий энергозатратный технологический процесс, в котором выход целевого продукта главным образом зависит как от технологических условий, так и от способа обработки древесины бисульфитом натрия. Высокая степень структурного сходства и близость физико-химических показателей кверцетина и дигидрокверцетина затрудняют получение кверцетина в чистом виде [52; 54; 68; 69].

Кверцетин в отличие от дигидрокверцетина известен как ингибитор экспрессии белков теплового шока (БТШ) в ответ на гипертермию и другие виды клеточного стресса. Образование БТШ способно предохранять лабильные белки клетки от агрегации при действии стресса [7; 83; 120]. Следовательно, индукция и накопление БТШ в стрессированных клетках ассоциируются с клеточной защитой от теплового и окислительного стрессов, а также от повреждения при ишемии и эндотоксинемии [100; 120]. По одним данным, кверцетин как антиоксидант может защищать ткани при стрессовом воздействии, а по другим, – будучи ингибитором индукции БТШ, он подавляет адаптивную реакцию в стрессированных клетках. Выявление таких фактически противоположных эффектов делает менее ясной перспективу использования кверцетина в терапии острофазовых состояний с элементами клеточного стресса [93; 99; 100; 119; 129].

Дигидрокверцетин не подавляет стресс-индуцируемую экспрессию БТШ [120]. При этом дигидрокверцетин достаточно сильный антиоксидант, активность которого *in vivo* сопоставима с антиоксидантной активностью кверцетина [146; 151; 170]. Из различий в молекулярной структуре кверцетина и дигидрокверцетина можно заключить, что именно наличие двойной связи между вторым и третьим углеродами в среднем кольце необходимо для проявления ингибирующей активности.

Исследователями Y. Chen и P. Deuster было доказано, что кверцетин обладает более выраженным антиагрегантным эффектом по сравнению с

дигидрокверцитином, так как после предварительной инкубации с тромбоцитами приводит к ингибированию агрегации при индукции аденозиндифосфатом (АДФ). При этом дигидрокверцетин продемонстрировал в этой работе преимущество над кверцетином в ингибировании супероксида, продуцируемого ксантиноксидазой. Однако авторы указывают на необходимость проведения дальнейших рандомизированных исследований [148].

Разница в биологических эффектах кверцетина и дигидрокверцетина может оказаться важной в перспективе их терапевтического использования. Оба вещества являются нетоксичными антиоксидантами, способными защитить органы и ткани при патогенных процессах, связанных с гиперпродукцией свободных радикалов. Но поскольку кверцетин подавляет экспрессию стресс-индуцируемых БТШ, тем самым понижая сопротивляемость стрессированных клеток, его применение при патологиях с явно выраженной стрессовой составляющей (ишемический инсульт, различные виды шока, острое воспаление и т.д.) не представляется целесообразным.

Представленные факты следует учитывать при использовании данных флавоноидов в клинической практике, а их различия в эффективности должна показать клиническая практика.

ГЛАВА 2**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.
ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГБ II СТАДИИ, ПРИНЯВШИХ
УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ**

Работа выполнена на базе Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО), обследование больных проводилось в амбулаторных условиях в Донецком клиническом территориальном медицинском объединении (ДОКТМО), которое является клинической базой кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. профессора И.В.Комиссарова ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

В соответствии с поставленной целью и задачами была разработана программа исследования, которая включала два этапа. Дизайн настоящего исследования представляет собой проспективное сравнительное исследование в трёх параллельных группах.

Графическое изображение использованных методов исследования и дизайн исследования представлены на рисунках 2.1 и 2.2.

На I этапе (неделя 0) проводилось скрининговое обследование больных с АГ с целью выявления соответствующих критериям включения в исследование и не имеющих критериев исключения. Условием включения в исследование было:

- наличие эссенциальной (первичной) АГ (т.е. ГБ) II стадии;
- добровольное письменное согласие больного на участие в исследовании.

Все больные добровольно подписали «Информированное согласие», в котором изложены основная цель лечения, его продолжительность и права пациента. Больным предоставлялась полная информация об их болезни, объективном состоянии и возможных осложнениях. Все полученные при

опросе и осмотре данные, заносились в индивидуальную регистрационную форму больного.

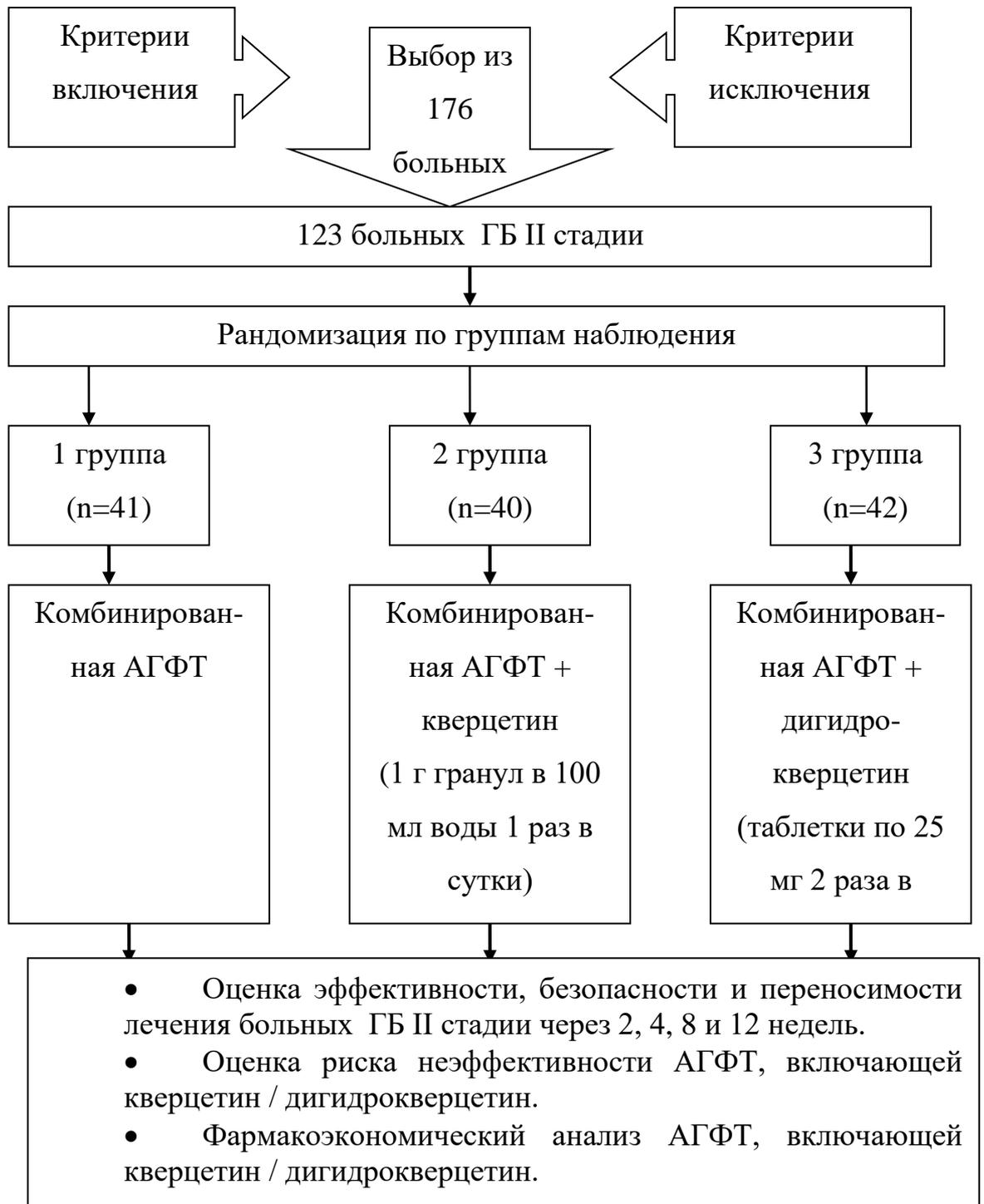


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования



Рисунок 2.2 – Используемые методы исследования

Наличие и степень ГБ устанавливали согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества [10; 123]. С целью диагностики стадии ГБ анализировались результаты электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ), оценивали наличие / отсутствие протеинурии и выполняли консультацию офтальмолога [10; 97; 123; 125; 139; 143; 144]. В исследование не включались больные I и III стадией ГБ, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, желудочно-кишечного тракта, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы,

тромбофлебитом, психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления психоактивных веществ, а также при отказе от участия в исследовании по разным причинам.

Все больные получали назначенную ранее АГФТ, которая была проанализирована и откорректирована в соответствии с клиническим статусом больного; 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. Для исключения симптоматической АГ у больных оценивали клинические анализы мочи, пробы Нечипоренко, определяли уровень β_2 микроглобулина в моче, проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и надпочечников, ультразвуковую доплерографию почечных сосудов [10; 105; 123; 130; 132; 133; 159; 200]. Больные с симптоматической (вторичной) АГ в исследование не включались.

С целью диагностики стадии ГБ проводились рентгенологическое исследование грудной клетки, ЭКГ, Эхо-КГ – для определения гипертрофии ЛЖ. Проводилась консультация офтальмолога – для определения состояния сосудов сетчатки. В случае необходимости УЗИ сонных артерий, аорты, подвздошных и бедренных артерий – для оценки атеросклеротических изменений [10; 105; 123; 131; 143; 144; 159; 200].

II стадия АГ диагностировалась на основании наличия как минимум одного из следующих признаков поражения органов-мишеней: гипертрофия ЛЖ (по данным ЭКГ или Эхо-КГ); генерализованное сужение артерий сетчатки; микроальбуминурия или протеинурия и незначительное увеличение концентрации креатинина в плазме крови (до 177 мкмоль/л) [10; 105; 123; 131; 143; 144; 159; 200].

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

Во II этап исследования было включено 123 больных ГБ II стадии, что представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – 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±1,4	44	65	21	51,2	20	48,8
2 группа (n=40)	52,9±1,3	43	64	21	52,5	19	47,5
3 группа (n=42)	53,1±1,3	42	65	22	52,4	20	47,6

Все больные были распределены на 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-ех группах ни по возрасту ($p=0,82$), ни по полу ($p=0,91$).

Во время первого визита (неделя 0) больных ГБ II стадии к врачу были установлены исходные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД (см. табл. 2.2). Измеряли АД 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 [10; 123; 132; 133].

Таблица 2.2 – Исходные (неделя 0) показатели офисного САД и ДАД (мм рт.ст.) у больных ГБ II стадии

Статистический показатель	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
Офисное САД (мм рт.ст.)			
М	157,5	158,1	158,7
Me	159,7	160,1	159,3
25%	164,6	164,9	164,1
75%	155,3	157,1	153,1
m	11,1	11,3	10,9
Офисное ДАД (мм рт.ст.)			
М	95,0	94,2	94,7
Me	97,1	96,9	97,0
25%	98,5	98,2	95,8
75%	94,4	95,5	98,7
m	5,6	5,4	5,6

Примечание. М – среднее значение; Me – медиана; 25% – нижний квартиль; 75% – верхний квартиль; m – ошибка медианы.

Данные, представленные в таблице 2.2, свидетельствуют о том, что показатели исходного уровня САД (неделя 0) у больных ГБ II стадии всех 3-х групп до начала лечения выше показателя физиологической нормы (139 мм рт.ст.). Также показатели уровня ДАД больных всех групп выше показателя физиологической нормы (89 мм рт.ст.). Статистически значимого различия между группами по показателям САД и ДАД не выявлено ($p > 0,05$).

Для оценки функционального состояния эндотелия сосудов были сформированы группы 1.1, 2.1 и 3.1, включающие по 30 человек из 1-ой, 2-ой и 3-ей групп. Использовалась методика D. Celermajer и соавт. [183], которая

предполагает наличие группы контроля (здоровые добровольцы). Группа контроля (здоровые добровольцы также состояла из 30 человек).

Оценку эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса проводили на плечевой артерии с помощью линейного датчика 10 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Ultramark-8» (США). Артерия лоцировалась в продольном сечении на 2 см выше локтевого сгиба. Диаметр артерии измеряли с помощью измерителей ультразвукового прибора на фиксированном расстоянии от анатомических ориентиров. Перед исследованием пациент лежал на спине в состоянии покоя в течение 5 минут при температуре воздуха в помещении 22-25°С. Изначально измеряли диаметр сосуда и скорость артериального кровотока в диастолу, после чего для получения ускоренного кровотока вокруг предплечья накладывали манжету сфигмоманометра ниже места локации плечевой артерии и накачивали ее до давления, превышающего АД на 50 мм рт.ст. [183].

Оригинальная методика, предложенная D. Celermajer и соавт. [183], предполагает окклюзии плечевой артерии в течение 5 минут, что является травматичным и плохо переносится больными. В настоящем исследовании данная методика использовалась в модификации, разработанной в ИНВХ (рационализаторское предложение, удостоверение № 103 от 30.09.1999), согласно которой время окклюзии составляет 2,5 минуты.

Непосредственно после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 секунд (фаза реактивной гиперемии) измеряли скорость кровотока в артерии. Через 60-90 секунд оценивали диаметр артерии. Именно в такой временной промежуток происходит максимальная дилатация сосуда в норме. У больных с нарушенной вазодилатирующей функцией эндотелия через 60-90 секунд реактивной гиперемии диаметр артерии или не менялся, или наблюдалась парадоксальная вазоконстрикция. У таких больных увеличение диаметра наблюдалось через 3-5 минут [64; 183]. В случае регистрации у пациентов констрикции плечевой артерии или отсутствии ее расширения через 60-90 секунд реактивной гиперемии, осуществлялось измерение

диаметра сосуда через каждые 30 секунд в течение 5 минут [91; 95; 96; 183]. Через 10 минут после восстановления исходного диаметра артерии пациент принимал сублингвально 500 мкг нитроглицерина, после чего повторно измерялся диаметр сосуда. Полученные данные оценивали по отношению к исходным величинам и сопоставляли с эндотелий-независимой вазодилатацией после сублингвального приема нитроглицерина, что позволяло исключить дисфункцию гладкомышечных клеток артерии. Считают, что нормальной реакцией плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии (после окклюзии) является ее дилатация более чем на 10% от первоначального диаметра; меньшие значения дилатации артерии или ее констрикция считаются патологическими. Действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов экзогенные нитраты, например, нитроглицерин (как донатор оксида азота), во всех случаях вызывают эндотелийнезависимую вазодилатацию [91; 95; 96; 183].

Результаты, приведенные в таблице 2.3, свидетельствуют о том, что у больных всех групп, а также в контрольной в группе скорость кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии увеличивалась, т.к. скорость кровотока в плечевой артерии (см/с) после внешней окклюзии увеличивалась; эти различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2.3 – Исходные (неделя 0) показатели индуцированной эндотелийзависимой вазодилатации у больных ГБ II стадии

Показатель	Скорость кровотока в плечевой артерии (см/с) после внешней окклюзии		Диаметр плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока	
	До окклюзии	После окклюзии	До окклюзии	После окклюзии
Контрольная группа (n=30)				
М	21,4	26,8*	0,553	0,661*
Me	21,7	27,2	0,552	0,660
25%	19,3	25,1	0,551	0,659

Продолжение таблицы 2.3

75%	23,5	28,3	0,555	0,661
m	1,5	1,3	0,002	0,003
1.1 группа (n=30)				
M	20,2	25,7*	0,545	0,581
Me	21,2	26,1	0,542	0,581
25%	19,7	24,3	0,543	0,579
75%	22,4	27,1	0,546	0,584
m	1,3	1,5	0,003	0,003
2.1 группа (n=30)				
M	20,5	25,1*	0,545	0,591
Me	21,5	25,6	0,547	0,593
25%	19,3	24,1	0,543	0,589
75%	23,2	26,3	0,547	0,592
m	1,4	1,4	0,003	0,003
3.1 группа (n=30)				
M	20,4	25,8*	0,543	0,582
Me	21,1	26,2	0,544	0,583
25%	18,1	24,7	0,539	0,579
75%	23,1	28,1	0,545	0,585
m	1,5	1,3	0,002	0,003

Примечания: 1) M – среднее значение; Me – медиана; 25% – нижний квартиль; 75% – верхний квартиль; m – ошибка медианы; 2) * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем до окклюзии.

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).

Во время первого визита (неделя 0) больных ГБ II стадии у части больных, принявших участие в исследовании (всего 90 больных, по 30 из каждой группы), было проведено СМАД. Таким образом, для осуществления СМАД были сформированы группы 1.1, 2.1 и 3.1.

СМАД осуществлялось с помощью суточного монитора АД АВРМ-04, Meditech (Венгрия). Установку аппарата проводили между 8:00 и 9:00 утра на среднюю треть плеча недоминантной руки. Продолжительность мониторинга составляла $25,3\pm 0,7$ часа. Интервал между измерениями в дневное время (с 6:00 до 22:00) – 15 минут, в ночное (с 22:00 до 6:00) – 20 минут. При ошибке измерения автоматически проводился одноразовый повтор через 2 минуты. Общее количество автоматических измерений – не менее 90. Результаты мониторинга учитывались при наличии не менее 80% успешных измерений.

Анализировались следующие показатели СМАД: среднее систолическое (САД_{ср.}), среднее диастолическое (ДАД_{ср.}) АД за сутки. Суточный («циркадный») ритм АД оценивали по степени ночного снижения (СНС) АД, который являлся разницей между уровнем АД (САД и ДАД соответственно) днем и ночью:

$$\text{СНС} = \frac{(\text{АДд} - \text{АДн}) \times 100\%}{\text{АДд}}, \text{ где}$$

АДд – артериальное давление днем; АДн – артериальное давление ночью.

У большинства людей колебания АД имеют двухфазный ритм, для которого характерно ночное снижение АД как у нормотоников, так и у гипертоников, и величина его может варьировать индивидуально [67]. Выраженность двухфазного ритма АД оценивается по перепаду «день-ночь» или по СНС для САД и ДАД. СНС, отражающая вариабельность АД, представляет разницу между средними значениями АД в дневное и ночное время в процентах. Нормальные значения СНС – 10-20%, то есть средний уровень ночного АД должен быть не менее чем на 10% ниже среднедневного. Такое снижение АД ночью является неотъемлемой частью циркадного ритма и не зависит от среднего значения АД в дневные часы [67; 98; 114]. На основании оценки этого показателя выделяют больных с типами суточного профиля АД: «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СНС АД – 10-20%); «Over-dipper» – с излишним снижением АД ночью (СНС АД > 20%), «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД < 10%); «Night-peaker» – с устойчивым повышением АД ночью (СНС АД < 0%) [60; 67; 98; 114; 115; 133].

Также анализировались интегральные показатели перегрузки организма давлением: гипертонический временной индекс (ГВИ, %), который показывает, в каком проценте измерений АД было выше нормы. В работе мы ориентировались на следующие значения ГВИ: нормальный – < 15%; пограничный – $\geq 15\%$, повышенный – $\geq 30\%$. 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). Поскольку площадь зависит не только от величины подъема давления, но и от продолжительности эпизода, это необходимо учитывать при анализе дневных и ночных эпизодов и сравнительной оценке ИП в процессе лечения. «Критическими» величинами дневного АД считали 140/90 мм рт.ст., ночного

– 120/80 мм рт.ст. ИП в совокупности с ГВИ позволяет судить об эффективности антигипертензивной терапии.

Периоды мониторингования были разделены на этапы день/ночь согласно бодрствованию/сну. Результаты оценивали в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2021) [133]. Показатели СМАД оценивали исходно (неделя 0) и в конце этапа исследования (неделя 12).

Анализ показателей СМАД (см. табл. 2.4) демонстрирует, 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.

Таблица 2.4 – Исходные (неделя 0) показатели СМАД у больных ГБ II стадии

Показатель	1.1 группа (n=30)	2.1 группа (n=30)	3.1 группа (n=30)
Суточное САД ср., мм рт.ст.			
М	145,3	146,2	146,1
Ме	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
Суточное ДАД ср., мм рт.ст.			
М	94,1	94,5	94,7
Ме	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 2.4

СНС САД (%)			
М	7,9	7,1	6,9
Ме	7,7	7,3	7,1
25%	7,5	6,9	6,8
75%	7,8	7,5	7,6
m	0,1	0,2	0,3
СНС ДАД (%)			
М	7,9	7,1	6,9
Ме	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
ИП САД			
М	373,5	384,4	373,4
Ме	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
ИП ДАД			
М	194,5	199,0	197,7
Ме	193,1	200,1	201,4
25%	186,5	189,9	193,4
75%	192,3	205,4	206,1
m	7,4	8,3	7,2
ГВИ САД (%)			
М	71,5	69,5	70,2
Ме	72,3	70,1	69,8
25%	69,8	68,1	67,4

Окончание таблицы 2.4

75%	71,9	72,3	71,3
m	3,3	2,7	3,1
ГВИ ДАД (%)			
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

Примечание. M – среднее значение; Me – медиана; 25% – нижний квартиль; 75% – верхний квартиль; m – ошибка медианы.

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

Изучение качества жизни (КЖ) у больных, участвовавших в исследовании, проводилось с помощью методики Medical Outcomes Study Form «Sf-36» [9; 13; 21; 40; 46]. Опросник содержит 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий качества жизни 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 КЖ, в диапазоне значений от 0 до 100, причем более высокий показатель указывает на более высокий уровень КЖ [30; 35; 38; 39; 128]. Методика была валидизирована при исследовании лиц, относящихся к разным популяциям. Показатели КЖ оценивали исходно (неделя 0) и в конце этапа исследования (неделя 12).

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 (табл. 2.5).

Таблица 2.5 – Исходные (неделя 0) показатели КЖ по SF-36 у больных ГБ II стадии

Показатель	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
Физическое функционирование по SF-36			
М	62,2	62,1	61,9
Me	62,6	61,9	62,4
25%	58,2	57,8	58,3
75%	66,7	66,1	66,8
m	4,3	4,2	4,1
Ролевые ограничения вследствие физических проблем по SF-36			
М	52,1	52,2	52,1
Me	52,4	51,9	52,3
25%	49,3	49,2	48,9
75%	55,9	56,1	56,1
m	3,3	3,4	3,2
Физические боли по SF-36			
М	64,2	64,0	64,1
Me	63,8	64,1	64,8
25%	58,7	59,5	60,3
75%	68,1	69,8	68,4
m	4,6	4,5	4,4

Продолжение таблицы 2.5

Восприятие общего состояния здоровья по SF-36			
М	57,7	56,8	57,1
Ме	56,9	57,2	57,4
25%	52,4	53,7	53,2
75%	59,8	60,5	61,3
m	3,7	3,5	3,6
Энергичность / жизнеспособность по SF-36			
М	57,0	55,7	56,7
Ме	56,2	56,1	57,1
25%	53,1	52,9	54,2
75%	60,9	59,3	60,3
m	3,3	3,1	3,2
Социальное функционирование по SF-36			
М	52,8	53,2	52,4
Ме	51,9	52,8	51,9
25%	48,2	49,1	58,9
75%	55,2	56,2	55,8
m	3,1	3,2	3,2
Рольевые ограничения вследствие эмоциональных проблем по SF-36			
М	52,0	53,8	53,2
Ме	51,8	52,4	52,8
25%	49,1	49,4	49,7
75%	54,8	55,1	55,4
m	2,9	3,1	3,1
Психическое здоровье по SF-36			
М	56,2	58,6	59,4
Ме	56,4	57,9	58,9

Окончание таблицы 2.5

25%	54,2	53,2	55,1
75%	60,8	62,1	62,4
m	3,6	3,8	3,9

Примечание. М – среднее значение; Me – медиана; 25% – нижний квартиль; 75% – верхний квартиль; m – ошибка медианы.

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 этих больных контролировали путем определения влияния лечения на следующие показатели крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни креатинина, общего билирубина, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и концентрации электролитов крови – натрия, калия, кальция, хлора [14]. Показатели оценивались исходно (неделя 2), а также на 4-й, 8-й, 16-й и 24-й неделях исследования.

Таблица 2.6 – Исходные (неделя 0) лабораторных показателей у больных ГБ II стадии

Показатель	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
Эритроциты (Т/л)			
М	4,51	4,52	4,51
Me	4,21	4,38	4,49
25%	3,98	4,12	42,8

Продолжение таблицы 2.6

75%	4,43	4,51	4,58
m	0,2	0,2	0,2
Гемоглобин (г/л)			
M	134,6	134,9	134,6
Me	131,7	136,1	133,9
25%	126,4	128,4	126,1
75%	139,1	143,5	140,6
m	7,3	8,0	7,3
Лейкоциты (Г/л)			
M	6,42	6,40	6,43
Me	6,21	6,51	6,48
25%	5,97	6,15	5,95
75%	6,71	6,91	6,86
m	0,4	0,4	0,5
СОЭ, мм/час			
M	5,72	5,74	5,74
Me	5,76	5,81	5,69
25%	4,91	5,11	4,93
75%	6,23	6,42	6,48
m	0,8	0,7	0,8
Билирубин (ммоль/л)			
M	7,06	7,05	7,05
Me	6,98	6,99	7,04
25%	6,47	6,37	6,51
75%	7,42	7,58	7,6
m	0,5	0,6	0,5

Продолжение таблицы 2.6

Креатинин (мкмоль/л)			
М	77,52	77,94	78,11
Ме	78,31	77,82	79,12
25%	74,29	73,12	75,23
75%	82,12	81,21	83,41
m	3,7	3,9	4,1
Щелочная фосфатаза (Ед/л)			
М	102,01	100,08	98,32
Ме	101,05	100,05	99,89
25%	95,69	94,06	93,24
75%	107,23	106,05	105,1
m	6,1	5,8	5,9
АсАТ (Ед/л)			
М	21,73	23,96	23,34
Ме	22,13	24,54	24,42
25%	20,98	22,36	23,38
75%	23,12	26,21	25,61
m	1,1	1,7	1,2
АлАТ (Ед/л)			
М	21,83	23,06	21,73
Ме	21,86	22,89	22,76
25%	19,52	21,41	21,24
75%	23,21	23,89	24,12
m	1,5	1,4	1,2
Натрий (ммоль/л)			
М	141,62	142,46	142,44
Ме	140,31	143,24	142,12
25%	137,41	139,12	139,89

Окончание таблицы 2.6

75%	143,27	146,21	145,54
m	3,4	3,2	3,4
Калий (ммоль/л)			
M	3,76	3,80	3,79
Me	3,69	3,76	3,95
25%	3,46	3,58	3,79
75%	3,79	3,86	4,01
m	0,18	0,19	0,18
Кальций (ммоль/л)			
M	2,27	2,31	2,28
Me	2,36	2,29	2,32
25%	2,21	2,19	2,19
75%	2,41	2,39	2,39
m	0,13	0,14	0,13
Хлор (мкмоль/л)			
M	102,1	100,9	101,8
Me	100,8	99,8	100,9
25%	96,5	95,5	96,4
75%	105,3	104,9	104,6
m	5,9	5,7	5,5

Примечание. M – среднее значение; Me – медиана; 25% – нижний квартиль; 75% – верхний квартиль; m – ошибка медианы.

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 [47; 51; 103; 113; 114; 126]. Учитывалась частота

возникновения и характер побочных реакций. Переносимость проводимой фармакотерапии ежедневно самостоятельно анализировалась больными по предложенной шкале, согласно которой лечение оценивалось как «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» переносимое [47; 51; 114; 126].

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 антигипертензивной фармакотерапии больных ГБ II стадии [17; 66]. По результатам СМАД проводили фармакоэкономический анализ методом «затраты–эффективность» [108; 109]. В качестве критерия эффективности был принят показатель ГВИ САД и ДАД. Для проведения фармакоэкономического анализа использовались методы «затраты на лечение» и «затраты–эффективность» [110; 111; 112]. Анализ «затраты–эффективность» позволяет рассчитать прямые затраты, т.е. оценить количество денежных средств, затраченных на достижение определенного эффекта в соответствующий период лечения.

Расчет показателя «затраты–эффективность» осуществлялся по формуле [17; 108; 109]:

$$K = (DC + IC) / Ef, \text{ где}$$

K – соотношение «затраты–эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, например, на 1 вылеченного пациента);

DC – прямые затраты;

IC – непрямые затраты;

Ef – эффективность лечения (например, разница между начальными и конечными показателями в процессе лечения).

Количественные данные представлены в формате M (SD), где M – среднее арифметическое и SD – стандартное отклонение, а также в формате абсолютных чисел.

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 [3]. Для оценки адекватности математических моделей прогнозирования эффективности лечения рассчитывались показатели площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) [10]. Качество построенных моделей оценивалась их чувствительностью и специфичностью [8], и показателями отношения правдоподобия (Likelihood Ratios – +LR и -LR). Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неэффективности лечения использовался метод пошагового отвержение факторных признаков [3; 28; 115]. Оценка степени влияния факторных признаков проводилась по показателю отношения шансов (ОШ) [3; 103; 114].

Все результаты исследования обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ MedicalStatistics [3]. Построение и анализ моделей регрессии проводились в пакете MedCalc v.13.3.0.0 (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2014).

ГЛАВА 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ II СТАДИИ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В КОМБИНИРОВАННУЮ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ФАРМАКОТЕРАПИЮ КВЕРЦЕТИНА / ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

В данной главе представлен анализ влияния комбинированной АГФТ, а также включающей кверцетин / дигидрокверцетин на показатели офисного САД и ДАД; обсуждаются результаты СМАД у больных ГБ II стадии, полученные в ходе II этапа исследования, который продолжался, согласно дизайну, с 1-ой по 12-ую недели. В настоящей главе также представлена математическая модель риска неэффективности фармакотерапии....

3.1 Влияние комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, на показатели офисного САД и ДАД у больных ГБ II стадии

Данные, представленные в таблицах 3.1 и 3.2, свидетельствуют о том, что показатели исходного уровня САД (неделя 0) у больных ГБ II стадии всех 3-х групп до начала лечения выше показателя физиологической нормы (139 мм рт.ст.). Также показатели уровня ДАД больных всех групп выше показателя физиологической нормы (89 мм рт.ст.). Статистически значимого различия между группами по показателям САД и ДАД не выявлено ($p > 0,05$).

Оценка антигипертензивной эффективности всех вариантов лечения (1-я, 2-я и 3-я группы больных) показала (см. табл. 3.1 и 3.2), что в течение 12-ти недель все они были эффективны и обеспечивали достижение целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.). В тоже время комбинированная АГФТ (1-я группа) обеспечивала достижение нормотонических показателей (офисного САД <140 мм рт.ст.; офисного ДАД <90 мм рт.ст.), рекомендованных Российским кардиологическим обществом [1], только после 4-х недель лечения.

Таблица 3.1 – 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: 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.

Включение кверцетина и дигидрокверцетина (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 показателем

до лечения. В тоже время нет различий между показателями 1-й и 2-й групп к концу 2-й и 4-й недели.

Таблица 3.2 – 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*
	Ме	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*
	Ме	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
3 группа (n=42)	М	94,7	81,1*#	73,4*#	71,1*#	68,1*#
	Ме	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

Примечания: 1) М – среднее значение; Ме – 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.

Как видно из данных, представленных в таблицах 3.1 и 3.2, только комбинированная АГФТ + дигидрохверцетин (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, в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology – ACC) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА), а также Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и Европейского общества по гипертонии (European Society of Hypertension – ESH) [131; 132; 133].

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.

3.2 Влияние комбинированной АГФТ, а также включающей кверцетин / дигидрокверцетин, на показатели СМАД у больных ГБ II стадии

Анализ показателей СМАД (табл. 3.3) демонстрирует, 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 относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД <10%). Лишь 2,3% от общего количества больных, которым осуществлялось СМАД, принадлежало к категории «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СНВ АД – 10-20%), что находится в пределах статистической погрешности.

Таблица 3.3 – 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
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

Продолжение таблицы 3.3

0 неделя	25%	7,4	6,5	6,1
	75%	7,8	6,8	6,7
	m	0,2	0,2	0,4
12 неделя	M	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	M	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	M	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	M	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	M	308,4 ^{\$}	314,7 ^{\$}	249,6 ^{\$**#}
	Me	310,4 ^{\$}	315,5 ^{\$}	248,7 ^{\$**#}
	25%	301,2 ^{\$}	307,1 ^{\$}	231,2 ^{\$**#}

Продолжение таблицы 3.3

12 неделя	75%	320,4 ^{\$}	321,4 ^{\$}	252,4 ^{\$\$*#}
	m	9,3	9,0	11,3
ИП ДАД				
0 неделя	M	194,5	199,0	197,7
	Me	193,1	200,1	201,4
	25%	186,5	189,9	193,4
	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

Окончание таблицы 3.3

0 неделя	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) M – 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 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.

В процессе лечения показатели АД (для среднего суточного САД и ДАД), ИП, ГВИ (как САД, так и ДАД) снижались ($p < 0,05$) во всех группах больных (табл. 3.3). 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 (табл. 3.3), которые в составе лечения получали дигидрокверцетин. Показатели СНС (%) для САД и ДАД у больных 3.1 группы составляли $17,1 \pm 0,4$ и $17,9 \pm 0,5$ 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 (табл. 3.3).

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 стандартной антигипертензивной фармакотерапии (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. 3.3).

Анализ показателей ГВИ (%) свидетельствует о том (табл.3.3), 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 $69,5 \pm 2,7$ до $71,5 \pm 3,3$; для ДАД от $61,5 \pm 1,8$ до $63,5 \pm 2,7$.

В процессе лечения наблюдалось снижение ($p < 0,05$) показателей ГВИ у всех больных (табл. 3.3). Наиболее весомым это снижение ($p < 0,05$) оказалось в 3-й группе, а именно для САД на $42,3 \pm 2,7\%$; для ДАД на $44,7 \pm 2,9\%$ соответственно и достигло начений $29,7 \pm 1,2$ (%) для САД и $28,4 \pm 2,3$ (%) 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 [132]. 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 $16,9 \pm 0,8\%$ для САД и на $11,1 \pm 0,7\%$ для ДАД к концу 12-й недели отмечено в 1.1 группе пациентов, которая получала только стандартную антигипертензивную фармакотерапию. Это свидетельствует о том, что добавление к базовой антигипертензивной фармакотерапии кверцетина или дигидрокверцетина способствует более значимому повышению эффективности антигипертензивной фармакотерапии.

Об эффективности антигипертензивной терапии 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. 3.3). 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 $33,1 \pm 1,4\%$ и для ДАД $40,3 \pm 2,1\%$.

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

ГЛАВА 4

ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА / ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

В настоящей главе обсуждается аспект возможного патогенетического влияния кверцетина / дигидрокверцетина в составе стандартной АГФТ у больных ГБ II стадии, а именно восстановление вазодилатирующей функции эндотелия сосудов.

Результаты, представленные в таблице 4.1, свидетельствуют о том, что во всех группах больных, независимо от проводимого лечения, а также в группе контроля скорость кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии увеличивалась; различия статистически значимы ($p < 0,05$). Это свидетельствует о нормальной реакции в ответ на внешнюю окклюзию у больных всех групп.

Таблица 4.1 – Динамика показателей скорости кровотока в плечевой артерии (см/с) после внешней окклюзии у больных ГБ II стадии и в контрольной группе в ходе исследования

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	20,2	20,5	20,4	21,4
	Me	21,3	19,8	21,2	20,8
	25%	19,9	18,3	19,8	19,4
	75%	22,7	20,2	22,8	22,4
	m	1,3	1,4	1,5	1,5

Продолжение таблицы 4.1

12 неделя	М	20,3	20,4	20,5	21,5
	Ме	21,8	19,8	21,4	20,4
	25%	20,3	20,6	19,8	19,3
	75%	22,9	22,3	22,9	21,7
	m	1,4	1,3	1,3	1,3
После окклюзии					
0 неделя	М	25,7*	25,1*	25,8*	26,8*
	Ме	25,3*	24,9*	25,5*	27,1*
	25%	24,8*	23,5*	24,2*	26,8*
	75%	26,5*	26,4*	26,8*	28,3*
	m	1,5	1,4	1,3	1,3
12 неделя	М	25,9*	25,3*	25,7*	26,7*
	Ме	25,4*	24,4*	25,4*	27,2*
	25%	23,9*	23,1*	23,9*	25,8*
	75%	26,3*	25,2*	26,8*	28,5*
	m	1,5	1,5	1,5	1,5

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 показателей до окклюзии.

При проведении анализа данных, представленных в таблице 4.2, установлено, что до лечения средние значения показателей диаметра плечевой артерии до окклюзии во всех группах больных ГБ II стадии не отличались ($p = 0,61$, критерий Крускала-Уоллиса). Следует отметить, что после окклюзии значение диаметра плечевой артерии для больных всех групп увеличивается ($p < 0,05$ во всех случаях), причем и после окклюзии средние значения показателей диаметра плечевой артерии не отличались ($p = 0,42$, критерий Крускала-Уоллиса). Это является свидетельством того,

что до лечения реакция на окклюзию в трёх группах ГБ II стадии одинакова и отличается от реакции в группе контроля (табл.4.2).

После проведения лечения (через 12 недель) не выявлено статистически значимых различий средних значений диаметра плечевой артерии до окклюзии в группах ($p=0,53$, критерий Крускалла-Уоллиса), при этом они не отличались от значений до проведения лечения ($p=0,76$, критерий Крускалла-Уоллиса). После окклюзии средние значения диаметра плечевой артерии отличались ($p<0,05$), причем, не выявлено статистически значимых различий между группами 1.1 ($0,592\pm 0,003$ см) и 2.1 ($0,609\pm 0,004$ см), $p>0,05$. Таким образом, лечение, включающее стандартную антигипертензивную фармакотерапию, а также стандартную антигипертензивную фармакотерапию + кверцетин (1 гр. 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. 4.2).

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 стандартной антигипертензивной фармакотерапии + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг. 2 раза в сутки) с целью восстановления вазодилатирующей функции эндотелия сосудов (табл.4.2).

Таблица 4.2 – Динамика показателей диаметра плечевой артерии (см) в ответ на ускорение кровотока у больных ГБ II стадии и в контрольной группе в ходе исследования

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

Продолжение таблицы 4.2

	75%	0,545	0,547	0,548	0,556
	m	0,002	0,003	0,002	0,002
12 неделя	M	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	M	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	M	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) M – 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.

Данные, представленные в таблице 4.3, свидетельствуют о том, что в ответ на прием нитроглицерина у всех больных ГБ II стадии и группе контроля, возникает естественная реакция – вазодилатация, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Действуя непосредственно на гладкие

мышцы сосудов экзогенные нитраты, например нитроглицерин, во всех случаях вызывают эндотелийнезависимую вазодилатацию. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нормальная сосудорасширяющая реакция у всех обследованных исключает возможность дисфункции гладкомышечных клеток артерии. Таким образом, выявленные нарушения регуляции сосудистого тонуса у больных обеих групп в начале наблюдения обусловлены изменением функционального состояния эндотелия сосудов.

Таблица 4.3 – Динамика показателей диаметра плечевой артерии (см) после дилатации, вызванной нитроглицерином, у больных ГБ II стадии и в контрольной группе в ходе исследования

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	0,543	0,545	0,545	0,553
	Me	0,541	0,543	0,544	0,552
	25%	0,538	0,539	0,540	0,550
	75%	0,543	0,545	0,546	0,554
	m	0,002	0,002	0,002	0,003
12 неделя	М	0,546	0,546	0,542	0,552
	Me	0,545	0,544	0,541	0,553
	25%	0,542	0,543	0,539	0,549
	75%	0,548	0,547	0,542	0,556
	m	0,003	0,003	0,003	0,003
После окклюзии					
0 неделя	М	0,681*	0,691*	0,691*	0,701*
	Me	0,679*	0,692*	0,692*	0,699*
	25%	0,676*	0,689*	0,690*	0,696*
	75%	0,683*	0,695*	0,696*	0,702*

Продолжение таблицы 4.3

	m	0,003	0,003	0,003	0,003
12 неделя	M	0,689*	0,690*	0,692*	0,702*
	Me	0,687*	0,692*	0,693*	0,701*
	25%	0,686*	0,689*	0,690*	0,696*
	75%	0,689*	0,694*	0,696*	0,701*
	m	0,003	0,003	0,003	0,003

Примечания: 1) M – 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 приема нитроглицерина.

Таким образом, установлено, что во 3-ой группе больных ГБ II стадии преодоление эндотелиальной дисфункции наблюдается после 12-ти недель комплексного лечения, включающего стандартную антигипертензивную фармакотерапию + 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.

ГЛАВА 5

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ КВЕРЦЕТИН / ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН, НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ, ПРОВОДИМОЙ В ИССЛЕДОВАНИИ**5.1 Динамика показателей КЖ по SF-36 больных ГБ II стадии при проведении комбинированной АГФТ и включении кверцетина / дигидрокверцетина**

Анализ показателей КЖ по SF-36 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», а также «Рольевые ограничения вследствие физических 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.

Результаты показателей КЖ больных, полученные через 12 недель лечения, продемонстрировали (табл. 5.1), что у больных всех групп отмечался прирост показателей КЖ по всем 8 категориям. У всего больного 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 ($p<0,05$).

Таблица 5.1 – Динамика показателей КЖ по SF-36 больных ГБ II стадии при проведении комбинированной АГФТ и включении кверцетина / дигидрокверцетина

Период лечения, недели	Статистический показатель	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
Физическое функционирование по SF-36				
0 неделя	М	62,2	62,1	61,9
	Me	62,6	61,9	62,4
	25%	58,2	57,8	58,3
	75%	66,7	66,1	66,8
	m	4,3	4,2	4,1
12 неделя	М	65,1	66,0	65,9
	Me	64,5	66,5	66,3
	25%	61,6	62,1	62,1
	75%	65,3	71,1	71,2
	m	3,9	4,1	4,2
Рольевые ограничения вследствие физических проблем по SF-36				
0 неделя	М	52,1	52,2	52,1
	Me	52,4	51,9	52,3
	25%	49,3	49,2	48,9
	75%	55,9	56,1	56,1
	m	3,3	3,4	3,2
12 неделя	М	57,3*	61,4*	61,9*
	Me	58,8*	61,8*	62,1*
	25%	56,1	57,4	58,9
	75%	60,9	65,8	66,3
	m	3,7	4,1	4,2

Продолжение таблицы 5.1

Физические боли по SF-36				
0 неделя	М	64,2	64,0	64,1
	Ме	63,8	64,1	64,8
	25%	58,7	59,5	60,3
	75%	68,1	69,8	68,4
	m	4,6	4,5	4,4
12 неделя	М	64,9	66,2	66,7
	Ме	65,2	65,4	65,8
	25%	61,3	60,3	61,2
	75%	71,1	70,3	71,2
	m	4,8	5,1	4,9
Восприятие общего состояния здоровья по SF-36				
0 неделя	М	57,7	56,8	57,1
	Ме	56,9	57,2	57,4
	25%	52,4	53,7	53,2
	75%	59,8	60,5	61,3
	m	3,7	3,5	3,6
12 неделя	М	62,3	63,0	63,7
	Ме	61,9	59,2	64,1
	25%	58,6	55,3	60,9
	75%	66,1	64,3	69,1
	m	4,3	4,5	4,5
Энергичность / жизнеспособность по SF-36				
0 неделя	М	57,0	55,7	56,7
	Ме	56,2	56,1	57,1
	25%	53,1	52,9	54,2
	75%	60,9	59,3	60,3
	m	3,3	3,1	3,2

Продолжение таблицы 5.1

12 неделя	М	61,6	63,6	63,9
	Me	62,1	63,9	64,3
	25%	63,2	59,1	59,8
	75%	66,5	68,1	69,2
	m	4,2	4,6	4,6
Социальное функционирование по SF-36				
0 неделя	М	52,8	53,2	52,4
	Me	51,9	52,8	51,9
	25%	48,2	49,1	58,9
	75%	55,2	56,2	55,8
	m	3,1	3,2	3,2
12 неделя	М	60,9*	65,5*	65,9*
	Me	61,2*	64,9*	66,0*
	25%	59,8	60,9	61,9
	75%	66,2	69,9	70,1
	m	4,4	4,8	4,9
Ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем по SF-36				
0 неделя	М	52,0	53,8	53,2
	Me	51,8	52,4	52,8
	25%	49,1	49,4	49,7
	75%	54,8	55,1	55,4
	m	2,9	3,1	3,1
12 неделя	М	58,7	59,8	59,2
	Me	57,9	58,5	58,9
	25%	54,2	55,4	54,1
	75%	61,5	61,3	61,8
	m	3,6	3,4	3,7

Окончание таблицы 5.1

Психическое здоровье по SF-36				
0 неделя	М	56,2	58,6	59,4
	Me	56,4	57,9	58,9
	25%	54,2	53,2	55,1
	75%	60,8	62,1	62,4
	m	3,6	3,8	3,9
12 неделя	М	60,2	61,6	62,1
	Me	59,8	62,1	61,7
	25%	55,1	58,3	57,8
	75%	63,8	66,5	66,1
	m	4,2	4,4	4,6

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 лечения.

Менее значимые изменения показателей КЖ отмечались у больных 1-ой группы, которые получали стандартную антигипертензивную фармакотерапию. 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 (табл. 5.1).

5.2 Безопасность и переносимость включения кверцетина / дигидрокверцетина в состав комбинированной АГФТ у больных ГБ II стадии

Безопасность фармакотерапии терапии, использованной в исследовании, оценивалась на основании данных лабораторных показателей. Исходные значения гематологических, биохимических показателей крови, а также показателей минерального обмена оценивались в неделю 0 (табл.5.2). В дальнейшем оценка безопасности и переносимости у больных осуществлялась на 12-ой неделе.

У больных всех групп количество эритроцитов до начала исследования находилось на уровне 4,51 Т/л и практически не изменялось в течение всего периода исследования. К моменту окончания лечения (12-ая неделя) этот показатель статистически значимо не изменился ($p > 0,05$) и находился на уровне от 4,31 до 4,42Т/л (табл. 5.2).

Таблица 5.2 – Динамика лабораторных показателей у больных ГБ II стадии при проведении комбинированной АГФТ и включении кверцетина / дигидрокверцетина

Период лечения, недели	Статистический показатель	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
Эритроциты (Т/л)				
0 неделя	М	4,51	4,52	4,51
	Me	4,21	4,38	4,49
	25%	3,98	4,12	4,28
	75%	4,43	4,51	4,58
	m	0,2	0,2	0,2
12 неделя	М	4,38	4,42	4,31
	Me	4,41	4,51	4,13
	25%	4,13	4,23	3,98
	75%	4,63	4,62	4,29

Продолжение таблицы 5.2

	m	0,3	0,2	0,2
Гемоглобин (г/л)				
0 неделя	M	134,6	134,9	134,6
	Me	131,7	136,1	133,9
	25%	126,4	128,4	126,1
	75%	139,1	143,5	140,6
	m	7,3	8,0	7,3
12 неделя	M	135,4	133,9	134,6
	Me	133,2	135,2	132,9
	25%	127,5	124,4	125,3
	75%	140,1	141,4	140,5
	m	7,2	8,1	7,5
Лейкоциты (Г/л)				
0 неделя	M	6,42	6,40	6,43
	Me	6,21	6,51	6,48
	25%	5,97	6,15	5,95
	75%	6,71	6,91	6,86
	m	0,4	0,4	0,5
12 неделя	M	6,44	6,39	6,42
	Me	6,26	6,41	6,47
	25%	5,98	6,25	5,94
	75%	6,74	6,73	6,87
	m	0,5	0,38	0,4
СОЭ, мм/час				
0 неделя	M	5,72	5,74	5,74
	Me	5,76	5,81	5,69
	25%	4,91	5,11	4,93
	75%	6,23	6,42	6,48

Продолжение таблицы 5.2

	m	0,8	0,7	0,8
12 неделя	M	5,81	5,77	5,78
	Me	5,78	5,71	5,67
	25%	4,89	5,22	4,92
	75%	6,34	6,45	6,47
	m	0,7	0,8	0,7
Билирубин (ммоль/л)				
0 неделя	M	7,06	7,05	7,05
	Me	6,98	6,99	7,04
	25%	6,47	6,37	6,51
	75%	7,42	7,58	7,6
	m	0,5	0,6	0,5
12 неделя	M	7,16	7,1	7,05
	Me	7,05	6,97	6,92
	25%	6,52	6,34	6,43
	75%	7,52	7,59	7,41
	m	0,4	0,5	0,6
Креатинин (мкмоль/л)				
0 неделя	M	77,52	77,94	78,11
	Me	78,31	77,82	79,12
	25%	74,29	73,12	75,23
	75%	82,12	81,21	83,41
	m	3,7	3,9	4,1
12 неделя	M	78,51	77,96	77,13
	Me	78,45	78,22	78,22
	25%	74,32	74,32	75,44
	75%	82,36	81,28	82,35
	m	3,9	3,7	3,9

Продолжение таблицы 5.2

Щелочная фосфатаза (Ед/л)				
0 неделя	М	102,01	100,08	98,32
	Ме	101,05	100,05	99,89
	25%	95,69	94,06	93,24
	75%	107,23	106,05	105,1
	m	6,1	5,8	5,9
12 неделя	М	101,03	101,08	101,23
	Ме	102,03	99,85	100,79
	25%	96,79	94,03	93,33
	75%	108,22	106,31	106,2
	m	6,2	6,1	7,1
АсАТ (Ед/л)				
0 неделя	М	21,73	23,96	23,34
	Ме	22,13	24,54	24,42
	25%	20,98	22,36	23,38
	75%	23,12	26,21	25,61
	m	1,1	1,7	1,2
12 неделя	М	22,82	24,11	24,12
	Ме	22,05	21,41	23,32
	25%	20,87	19,24	21,81
	75%	23,78	23,31	24,91
	m	2,1	1,9	1,7
АлАТ (Ед/л)				
0 неделя	М	21,83	23,06	21,73
	Ме	21,86	22,89	22,76
	25%	19,52	21,41	21,24
	75%	23,21	23,89	24,12
	m	1,5	1,4	1,2

Продолжение таблицы 5.2

12 неделя	М	22,36	22,94	23,31
	Ме	23,48	21,68	23,17
	25%	22,12	21,58	21,98
	75%	24,32	23,46	24,59
	m	1,4	1,5	1,3
Натрий (ммоль/л)				
0 неделя	М	141,62	142,46	142,44
	Ме	140,31	143,24	142,12
	25%	137,41	139,12	139,89
	75%	143,27	146,21	145,54
	m	3,4	3,2	3,4
12 неделя	М	140,22	141,14	143,12
	Ме	140,61	143,02	142,75
	25%	138,49	138,89	137,99
	75%	143,28	146,41	144,95
	m	3,6	3,4	3,5
Калий (ммоль/л)				
0 неделя	М	3,76	3,80	3,79
	Ме	3,69	3,76	3,95
	25%	3,46	3,58	3,79
	75%	3,79	3,86	4,01
	m	0,18	0,19	0,18
12 неделя	М	3,68	3,79	3,82
	Ме	3,67	3,74	3,89
	25%	3,54	3,46	3,89
	75%	3,82	3,92	3,98
	m	0,17	0,18	0,19

Окончание таблицы 5.2

Кальций (ммоль/л)				
0 неделя	М	2,27	2,31	2,28
	Ме	2,36	2,29	2,32
	25%	2,21	2,19	2,19
	75%	2,41	2,39	2,39
	m	0,13	0,14	0,13
12 неделя	М	2,31	2,28	2,31
	Ме	2,29	2,32	2,29
	25%	2,25	2,14	2,14
	75%	2,39	2,42	2,36
	m	0,12	0,15	0,12
Хлор (мкмоль/л)				
0 неделя	М	102,1	100,9	101,8
	Ме	100,8	99,8	100,9
	25%	96,5	95,5	96,4
	75%	105,3	104,9	104,6
	m	5,9	5,7	5,5
12 неделя	М	101,2	102,8	100,7
	Ме	101,7	100,7	100,6
	25%	96,4	96,3	96,4
	75%	106,2	105,3	105,2
	m	6,1	5,9	5,8

Примечание. М – среднее значение; Ме – медиана; 25% – нижний квартиль; 75% – верхний квартиль; m – ошибка медианы.

Недостовверными были также изменения ($p > 0,05$) со стороны уровня гемоглобина. Так, у пациентов исходно (неделя 0) среднее значение

показателя гемоглобина составляло 134,6 г/л, к концу 12-ой недели исследования, соответственно 135,4 г/л ($p>0,05$) (табл. 5.2).

Не было достоверных изменений и со стороны количества лейкоцитов у больных в течение всего периода лечения. Колебания среднего значения этого показателя находилось в пределах от 6,39 г/л до 6,44 г/л, что свидетельствует об отсутствии влияния фармакотерапии, проводимой в исследовании, на лейкоцитарную формулу. Также не наблюдалось достоверных изменений со стороны показателя СОЭ, этот показатель у больных находился в пределах физиологической нормы, а именно в диапазоне от 5,77 мм/час до 5,81 мм/час (см. табл. 5.2).

Анализируя динамику изменений со стороны биохимических показателей крови (содержание общего билирубина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и креатинина) у больных ГБ II стадии при проведении стандартной антигипертензивной фармакотерапии и включении кверцетина / дигидрокверцетина, можно отметить, что они не оказывают на эти показатели существенного влияния (см.табл. 5.2).

Анализ лабораторных данных не выявил существенного влияния проводимого лечения на показатели минерального обмена. Так, исходно уровни натрия, калия, кальция и хлора находились в диапазоне физиологических норм для данных показателей. Весь период исследования и к окончанию 12-ой недели все изменения уровней натрия, калия, кальция и хлора были недостоверными ($p>0,05$) (табл. 5.2).

Как видно из таблиц 5.3, 5.4 и 5.5, у больных 1-ой, 2-ой и 3-ей групп при длительном приёме (12 недель) комбинированной АГФТ, а также 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. Анализируя данные таблиц 5.3, 5.4 и 5.5, можно заключить, что большинство больных оценивали переносимость лечения «отлично»: 46,3% (1-ая группа),

47,5% (2-ая группа) и 47,6% (3-я группа), а также «хорошо» – 41,5%; 47,5% и 50,0% 1-ая, 2-ая и 3-я группы соответственно.

Таблица 5.3 – Оценка переносимости больными ГБ II стадии комбинированной АГФТ в ходе исследования (1-ая группа, n=41), абс., (%)

Период лечения				
Исходно (неделя 0)	2 неделя	4 неделя	8 неделя	12 неделя
Оценка переносимости «отлично»				
-	18 (43,9%)	19 (46,3%)	18 (43,9%)	18 (43,9%)
Оценка переносимости «хорошо»				
-	16 (39,0%)	15 (36,6%)	16 (39,0%)	17 (41,5%)
Оценка переносимости «удовлетворительно»				
-	7 (17,1%)	7 (17,1%)	7 (17,1%)	6 (14,6%)
Оценка переносимости «неудовлетворительно»				
-	-	-	-	-

Таблица 5.4 – Оценка переносимости больными ГБ II стадии комбинированной АГФТ + кверцетин в ходе исследования (2-ая группа, n=40), абс., (%)

Период лечения				
Исходно (неделя 0)	2 неделя	4 неделя	8 неделя	12 неделя
Оценка переносимости «отлично»				
-	17 (42,5%)	18 (45,0%)	19 (47,5%)	19 (47,5%)
Оценка переносимости «хорошо»				
-	18 (45,0%)	19 (47,5%)	19 (47,5%)	19 (47,5%)
Оценка переносимости «удовлетворительно»				
-	5 (12,5%)	3 (7,5%)	2 (5,0%)	2 (5,0%)
Оценка переносимости «неудовлетворительно»				
-	-	-	-	-

Таблица 5.5 – Оценка переносимости больными ГБ II стадии комбинированной АГФТ + дигидрокверцетин в ходе исследования (3-ая группа, n=42), абс., (%)

Период лечения				
Исходно (неделя 0)	2 неделя	4 неделя	8 неделя	12 неделя
Оценка переносимости «отлично»				
-	19 (45,2%)	20 (47,6%)	20 (47,6%)	20 (47,6%)
Оценка переносимости «хорошо»				
-	20 (47,6%)	21 (50,0%)	21 (50,0%)	21 (50,0%)
Оценка переносимости «удовлетворительно»				
-	3 (7,2%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)
Оценка переносимости «неудовлетворительно»				
-	-	-	-	-

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 (табл. 5.3, 5.4 и 5.5).

ГЛАВА 6

ОЦЕНКА РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОСТИ И МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ КВЕРЦЕТИН / ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН, У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

Нами была проведена оценка риска неэффективности комбинированной АГФТ, которая осуществлялась по показателям офисного САД и ДАД в 3-ех группах больных ГБ II стадии. До проведения лечения все пациенты 1-ой, 2-ой и 3-ей групп имели повышенные показатели САД. Из представленных данных видно, что если на 2-й неделе лечения, во всех группах произошло статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателей офисного САД (разница между группами не является статистически значимой, $p > 0,05$), то на четвертой неделе у пациентов 3-ей группы значение показателя САД было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов 1-ой и 2-й групп.

До начала (неделя 0) лечения у пациентов 3-ех групп наблюдается повышенное значение показателя офисного ДАД. В процессе лечения во всех группах происходило его снижение ($p < 0,05$). К концу четвертой недели лечения у пациентов 3-ей группы значение показателя офисного ДАД было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов 1-ой и 2-ой групп.

На рисунке 6.1 приведена динамика снижения САД в 3-ех группах лечения (за повышенное давление избран, САД которое было 130 мм рт ст и выше). При проведении анализа установлено, что если на четвертой неделе повышенное давление в 1-ой группе имели 81,2%, 2-й группе – 51,6%, то в 3-й группе – 25,3%, различие между группами статистически значимо ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении риска повышенного показателя офисного САД, ОШ= 0,38 (95% ДИ 0,22-0,68).

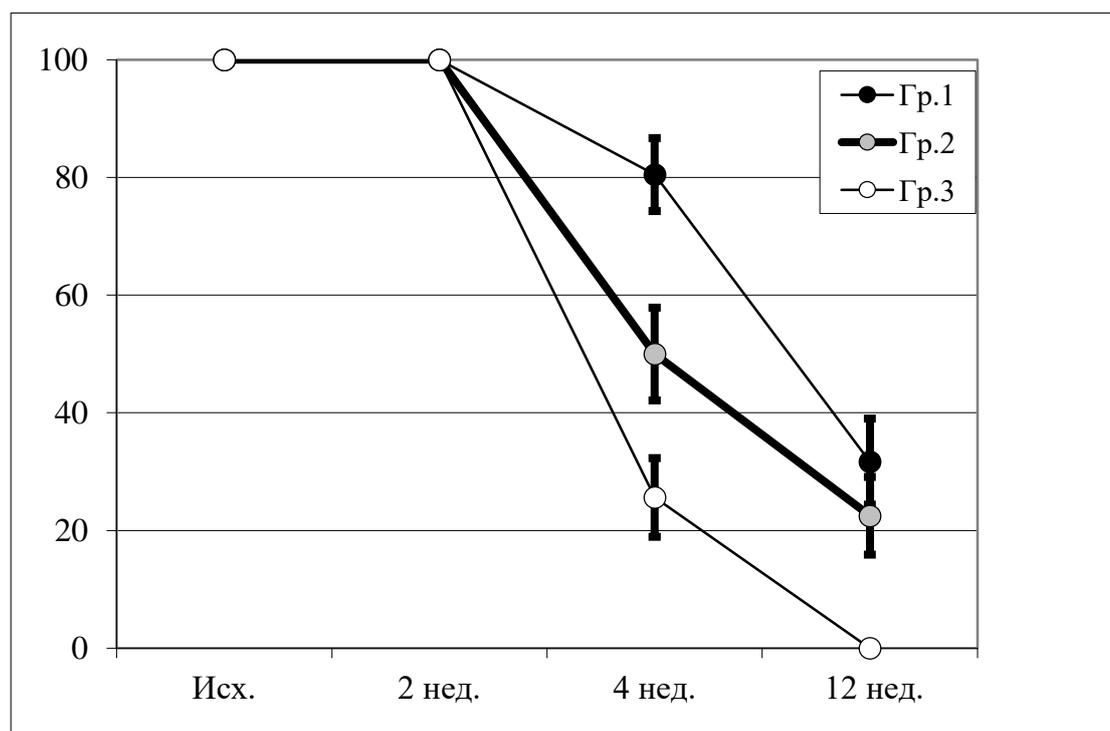


Рисунок 6.1 – Динамика снижения САД в группах лечения (указан % пациентов, САД \geq 130 мм рт. ст. и стандартная ошибка)

На рисунке 6.2 приведена динамика снижения ДАД в 3-ех группах лечения (за повышенное давление избран, ДАД, которое было выше 80 мм рт. ст. и выше). При проведении анализа установлено, что если на четвертой неделе лечения повышенное ДАД в 1-й группе имели 19,6%, 2-й группе – 92,4%, то в 3-й группе – таких пациентов не было, разница между показателями в группах статистически значима ($p < 0,001$), что свидетельствует о снижении риска повышенного показателя офисного ДАД, ОР=55,6% (95% ДИ 42,0%-65,9%).

Таким образом, комбинированная АГФТ (1-я группа), а также АГФТ, включающая кверцетин (2-я группа), у больных ГБ II стадии обеспечивают снижение ($p < 0,001$) показателей офисного САД и ДАД до нормотонических значений к концу 4-ой недели лечения. Повышение эффективности лечения больных ГБ II стадии обеспечивает включение в комбинированную АГФТ дигидрокверцетина (3-ья группа), которая эффективно снижает ($p < 0,001$)

показатели офисного САД и ДАД до нормотонических значений в конце 2-й недели лечения.

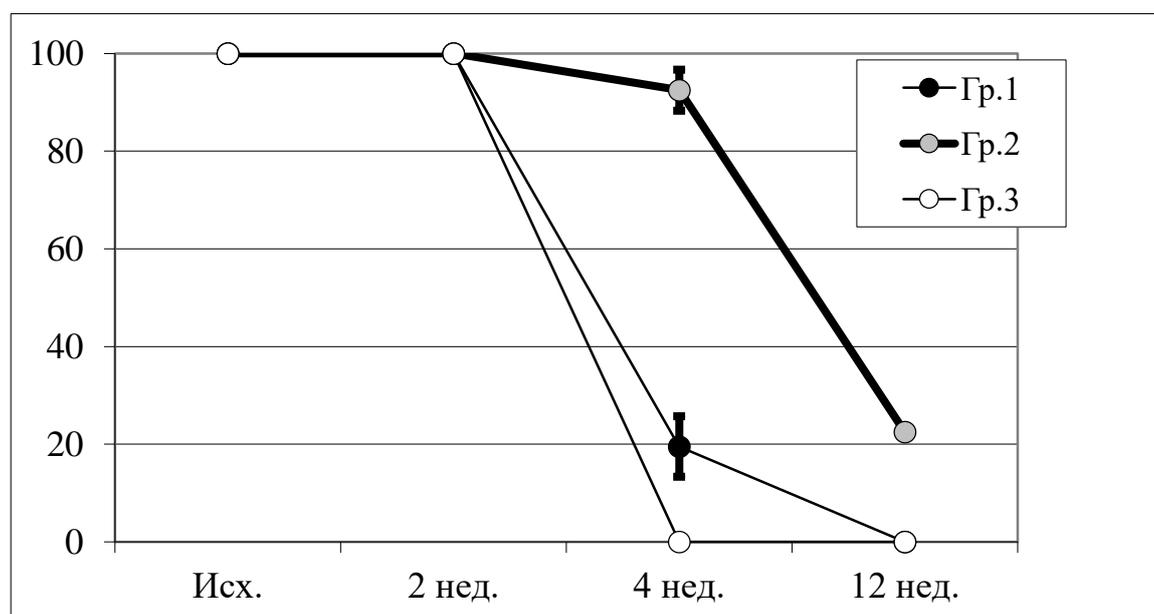


Рисунок 6.2 – Динамика снижения ДАД в группах лечения (указан % пациентов, ДАД \geq 85 мм рт. ст. и стандартная ошибка)

Для оценки эффективности АГФТ больных ГБ II стадии и выявления факторов риска ее неэффективности был использован метод построения и анализа логистических моделей регрессии.

В качестве результирующего признака рассматривалось состояние АД больного после двух недель проведения фармакотерапии. 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 терапии (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 терапии (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 (рис. 6.3).

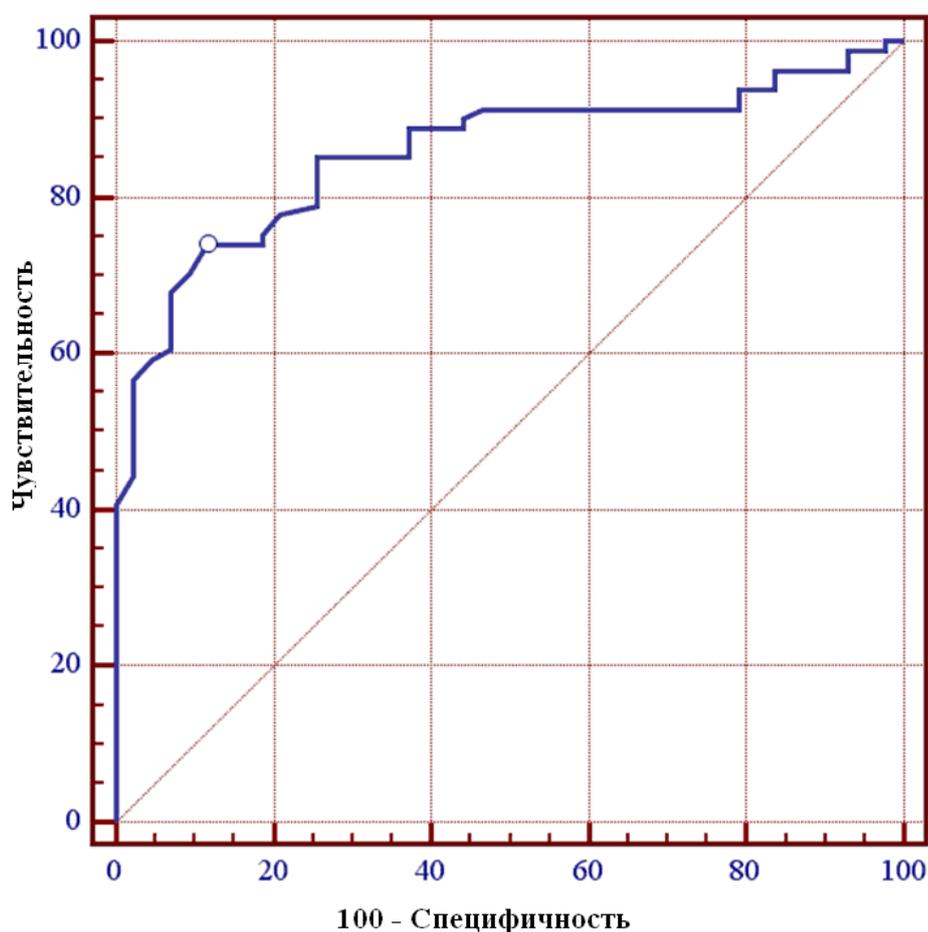


Рисунок 6.3 – ROC-кривая модели прогнозирования риска неэффективности комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин больных ГБ II стадии

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.

Результаты анализа коэффициентов модели приведены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Коэффициенты трёх-факторной модели прогнозирования риска неэффективности АГФТ (логистическая регрессионная модель)

Факторный признак	Значения коэффициента прогнозирования $b\pm m$	Уровень значимости отличия 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)

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что риск неэффективности АГФТ статистически значимо ($p<0,001$) повышается при повышении значения офисного САД больного до проведения лечения, ОШ=1,7 (95% ДИ 1,3-2,2) на каждый мм рт.ст.

повышения САД. Выявлено также повышение ($p=0,01$) риска неэффективности лечения при повышении значения ДАД больного до проведения лечения, 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 дигидрокверцетин, позволяет снизить ($p=0,04$) риск неэффективности лечения, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) по сравнению с использованием только комбинированной АГФТ.

Таким образом, выделено 3 факторных признака: метод АГФТ, начальное значение САД, начальное значение ДАД, – связанных с риском неэффективности лечения, 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).

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

ГЛАВА 7

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОМБИНИРОВАННОЙ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКО-ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ
КВЕРЦЕТИН / ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН, У БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНической БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ**

Данные, представленные в таблице 7.1, демонстрируют, что 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 (за один день лечения).

Таблица 7.1 – Характеристика препаратов, используемых больными ГБ II стадии в ходе исследования

Действующее вещество, доза	Торговое название препарата	Производитель, количество таблеток в упаковке	Цена (рублей)
Эналаприл, 20 мг	Эналаприл	Озон-Россия, №20	15,96
	Энап	КРКА-Словения, №20	124,04
Лизиноприл, 20 мг	Лизиноприл	Пранафарм ООО-Россия, №30	49,58
	Диротон	"ГедеонРихтер", Венгрия, №56	736,63
Индапамид, 2,5 мг	Индапамид	Озон-Россия, №30	26,14
	Арифон	Лабор.Сервье-Франция, №30	338,3
Торасемид, 5 мг	Торасемид Канон	КанонфармаПродакшн ЗАО-Россия, №20	113,56
	Бритомар	ФеррерИнтернациональ Испания, №30	337,43
Бисопролол, 10 мг	Бисопролол	Озон-Россия, №50	63,25
	Конкор	Мерк КГаА-Германия, №50	462,95
Небиволол, 5 мг	Небилет	Берлин Хеми, Германия, №28	864,96

Продолжение таблицы 7.1

Амлодипин, 10 мг	Амлодипин	Озон-Россия, №30	21,15
	Норваск	Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия, №30	870,41
Валсартан, 80 мг	Валсартан	Озон-Россия, №30	98,27
Лозартан, 50 мг	Лозартан	Озон-Россия, №30	46,36
	Лозап	Sanesa Pharmaceutical, №30, Словакия	273,03
Кверцетин, гранулы 2 г	Кверцетин	Борщаговский ХФЗ-Украина, в стиках	38,00
Дигидрокверце- тин, 25 мг	Дигидроквер- цетин	Квадрат-С-Россия, №50	144,00

Как видно из таблицы 7.2, все больные ГБ II стадии получали комбинированную (два препарата) АГФТ, что соответствует современным рекомендациям лечения ГБ.

Таблица 7.2 – Фармакоэкономическая оценка «затраты на лечение» (росс. руб.) при использовании комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии (за период 12 недель, 84 дня)

Стоимость лечения Комбинации препаратов	1 группа (комбинирован- ная АГФТ)	2 группа (комбинирован- ная АГФТ + кверцетин)	3 группа (комбинированная АГФТ + дигидрокверце- тин)
Эналаприл + Торасемид Канон	535,92	2131,92	1039,92
Лизиноприл + Индапамид	249,48	1845,48	753,48
Бисопролол + Амлодипин	173,88	1769,88	677,88
Валсартан + Индапамид	404,88	2000,88	908,88

Продолжение таблицы 7.2

Лозартан + Торасемид Канон	666,12	2262,12	1170,12
Энап + Ариффон	1501,92	3097,92	2005,92
Диротон + Бритомар	2104,20	3700,20	2608,20
Конкор + Норваск	3298,68	4894,68	3802,68
Небилет + Норваск	5031,60	6627,6	5535,60
Лозап + Бритомар	1955,52	3551,52	2459,52

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 (табл. 7.2). В тоже время самой дорогостоящей комбинацией АГЛС была комбинация небилет + норваск (5031,60 рублей). При этом наиболее доступной комбинацией АГЛС, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, была комбинация бисопролол + амлодипин, стоимость которых за 12 недель (84 дня) составила 1769,88 и 677,88 рублей соответственно (табл. 7.2).

Анализ показателей ГВИ (%) свидетельствует о том (табл.7.3), что у больных всех групп до начала лечения наблюдается достаточно высокая доля измерений дневного АД, превышающих норму, что свидетельствует о перегрузке организма давлением.

Таблица 7.3 – Показатели ГВИ САД и ГВИ ДАД у больных ГБ II стадии в ходе исследования, М (SD)

ГВИ САД (%)			
исходно	71,5 (3,3)	69,5 (2,7)	70,2 (3,1)
12 неделя	59,0 (3,4)	50,5 (2,2)	29,7 (1,2)
ГВИ ДАД (%)			
исходно	62,9 (2,7)	61,5 (1,8)	63,5 (2,2)
12 неделя	55,4 (2,2)	38,8 (2,0)	28,4 (2,3)

«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 (2,7) до 71,5 (3,3); для ДАД от 61,5 (1,8) до 63,5 (2,7).

В процессе лечения наблюдалось снижение ($p < 0,05$) показателей ГВИ у всех больных (табл. 6.3). 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 (1,2) % для САД и 28,4 (2,3) % 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 [12]. 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 (0,8) % для САД и на 11,1 (0,7) % для ДАД к концу 12-й недели отмечено в 1.1 группе пациентов, которая получала только комбинированную АГФТ. Это свидетельствует о том, что добавление к комбинированной АГФТ кверцетина или дигидрокверцетина способствует более значимому повышению эффективности АГФТ, а также, возможно, что для достижения желаемого результата необходимо более длительное использование изучаемых флавоноидов.

При сравнении коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ САД (рис. 7.1) видно, что в 3-ей группе больных отмечаются самые низкие его значения практически для всех комбинаций АГЛС, за исключением лизиноприл + индапамид + дигидрокверцетин и бисопролол + амлодипин + дигидрокверцетин. Это говорит и том, что проводимая комбинированная

АГФТ, включающая дигидрохверцетин, 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. 7.2) ситуация аналогичная. Только две комбинации менее выгодны с фармакоэкономической точки зрения: лизиноприл + индапамид и бисопролол + амлодипин. Во всех остальных случаях комбинированная АГФТ + дигидрохверцетин (3-я группа) имеет наименьший показатель коэффициента «затраты–эффективность».

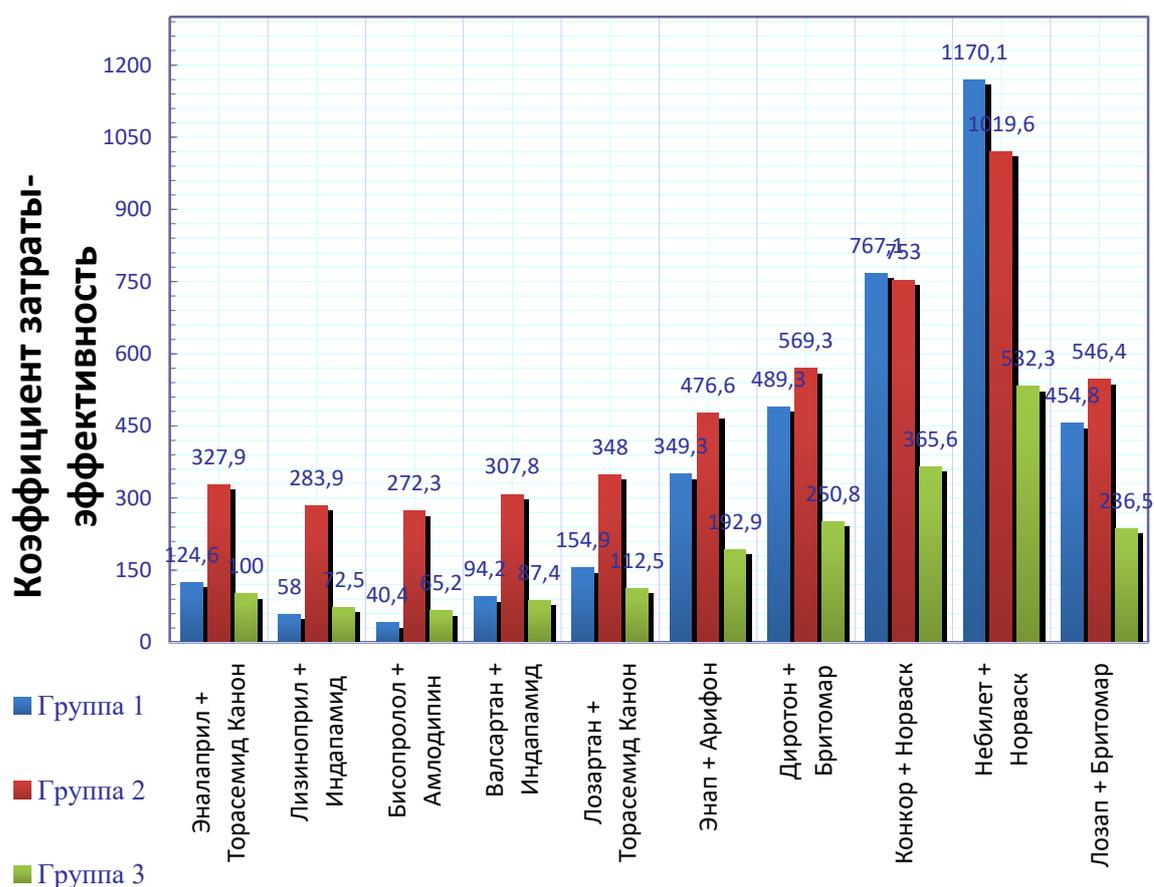


Рисунок 7.1 – Значения коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ САД при использовании комбинированной АГФТ, а также включающей хверцетин / дигидрохверцетин, у больных ГБ II стадии

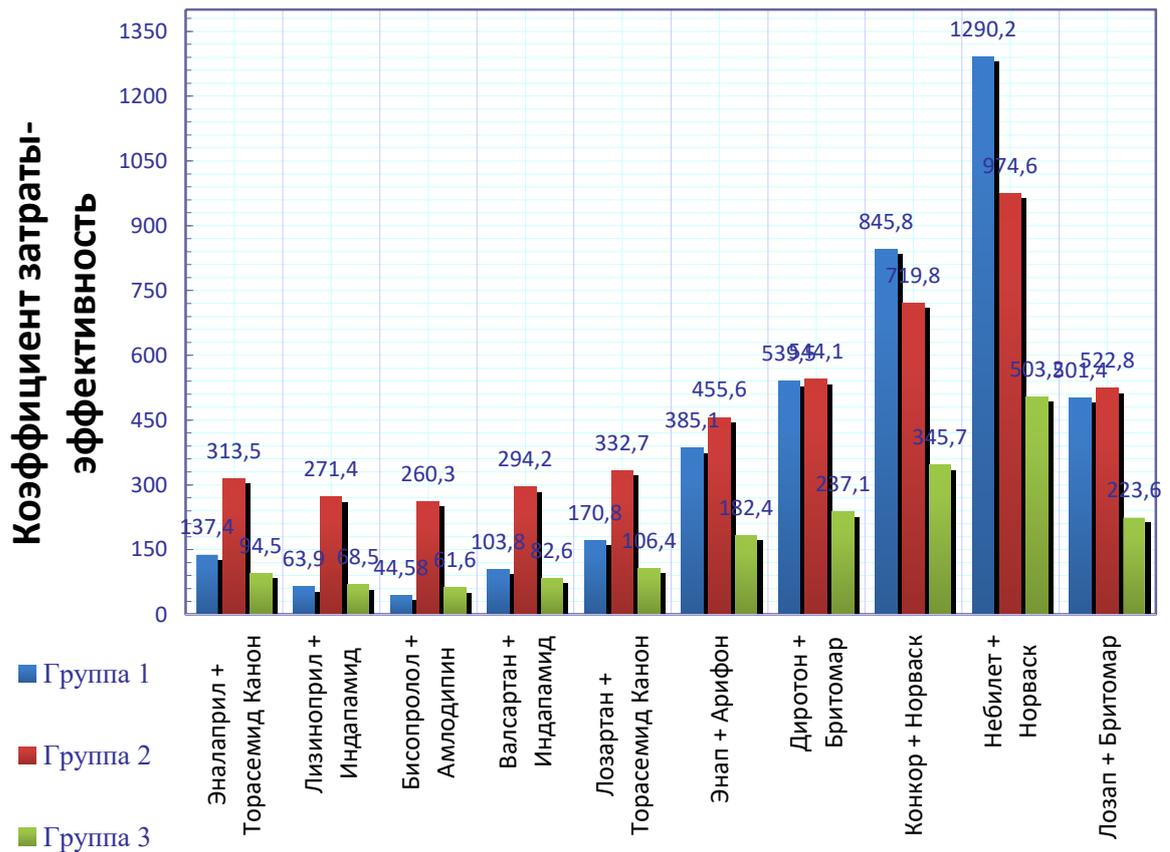


Рисунок 7.2 – Значения коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ ДАД при использовании комбинированной АГФТ, а также включающей кварцетин / дигидрокварцетин, у больных ГБ II стадии

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

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Более полувека АГ определяет структуру ССЗ и смертности. Тяжёлые осложнения АГ, а именно, инфаркт миокарда, мозговые инсульты могут быть фатальными. По данным многих эпидемиологических исследований, распространенность АГ среди взрослого населения 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 ГБ [2; 8; 10; 11; 62; 110; 131].

На сегодняшний день существует пять основных групп препаратов для достижения антигипертензивного эффекта. При этом комбинированная АГФТ включает лекарственные препараты, влияющие на разные патогенетические механизмы повышения АД, в частности, на РААС – ИАПФ / БРА (сартаны); сосудистый тонус и ОПСС – БКК и/или САС и увеличением сердечного выброса АБ, а также снижающие ОЦК за счёт выведения Na^+ и воды (тиазидные и тиазидоподобные диуретики) [53; 106; 107]. Можно заключить, АГЛС, оказывающих прямой ангиопротекторный эффект этот перечень, не содержит. Перспективным направление в последние время с целью коррекции ДЭ, в том числе в комплексном лечении COVID-19, стало использование флавоноидов (кверцетина / дигидрокверцетина) [50; 87; 138; 177; 186; 187]. Основные клинические эффекты кверцетина / дигидрокверцетина связаны с антиоксидантной, антипролиферативной, противовоспалительной и ангиопротекторной активностью [12; 25; 26; 32; 49].

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 длительного их применения. Отсутствует фармакоэкономический анализ включения

биофлавоноидов в АГФТ, что очень важно в связи с необходимостью постоянных затрат на неё.

В соответствии с поставленной целью и задачами была разработана программа исследования, которая включала два этапа. Дизайн настоящего исследования представляет собой проспективное сравнительное исследование в трёх параллельных группах.

На I этапе (неделя 0) проводилось скрининговое обследование больных с АГ с целью выявления 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 назначенную ранее АГФТ, которая была проанализирована и откорректирована в соответствии с клиническим статусом больного; 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. У всех больных исключали симптоматических характер АГ. Больные с симптоматической (вторичной) АГ в исследование не включались.

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

Во II этап исследования было включено 123 больных ГБ II стадии, (табл. 2.1). Все больные были распределены на 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-ех группах ни по возрасту ($p=0,82$), ни по полу ($p=0,91$).

Данные, представленные в таблице 2.2, свидетельствуют о том, что 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.). Также показатели уровня ДАД больных всех групп были выше показателя физиологической нормы (89 мм рт.ст.). Статистически значимого различия между группами по показателям САД и ДАД не выявлено ($p>0,05$).

Результаты, приведенные в таблице 2.3, свидетельствуют о том, что у больных 3-х групп, а также в контрольной в группе скорость кровотока в плечевой артерии после внешней окклюзии увеличивалась, эти различия статистически значимы ($p<0,05$).

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).

Анализ показателей СМАД (табл. 2.4) демонстрирует, 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 относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД $<10\%$). Лишь 2,3% от общего количества больных, которым осуществлялось СМАД, принадлежало к категории «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СНС АД – 10-20%), что находится в пределах статистической погрешности.

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 (табл. 2.5). 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.

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 показателем до лечения. В тоже время нет различий между показателями 1-й и 2-й групп к концу 2-й и 4-й недели.

Как видно из данных, представленных в таблицах 3.1 и 3.2, 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 рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, а также Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертонии [130; 131; 132; 133].

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.

В процессе лечения показатели АД (для среднего суточного САД и ДАД), ИП, ГВИ (как САД, так и ДАД) снижались ($p < 0,05$) во всех группах больных (табл. 3.3). 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 (табл. 3.3), которые в составе комбинированной АГФТ получали дигидрокверцетин. Показатели СНС (%) для САД и ДАД у больных 3.1 группы составляли 17,1% и 17,95 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 (табл. 3.3).

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. 3.3).

Анализ показателей ГВИ (%) свидетельствует о том (табл.3.3), 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. 3.3). 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 начений 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 [132]. 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 стандартную антигипертензивную фармакотерапию. Это свидетельствует о том, что добавление к комбинированной АГФТ кверцетина или дигидрокверцетина способствует более значимому повышению эффективности комбинированной 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. 3.3). 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 (среднего САД и ДАД 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 стандартную терапию обеспечивало наиболее существенное улучшение таких интегральных показателей, как ГВИ и ИП, что подтверждает важность его использования для лечения больных ГБ (возможно более длительные сроки).

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 Крускалла-Уоллиса). После окклюзии средние значения диаметра плечевой артерии отличались ($p < 0,05$), причем, не выявлено статистически значимых различий между группами 1.1 (0,592 см) и 2.1 (0,609 см), $p > 0,05$. Таким образом, лечение, включающее комбинированную АГФТ, а также комбинированную АГФТ + кверцетин (1 гр. 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. 4.2).

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.4.2).

Данные, представленные в таблице 4.3, свидетельствуют о том, что в ответ на прием нитроглицерина у всех больных ГБ II стадии и группе контроля, возникает естественная реакция – вазодилатация, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов экзогенные нитраты, например нитроглицерин, во всех случаях вызывают эндотелийнезависимую вазодилатацию. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нормальная сосудорасширяющая реакция у всех обследованных исключает возможность дисфункции гладкомышечных клеток артерии. Таким образом, выявленные нарушения регуляции сосудистого тонуса у больных обеих групп в начале наблюдения обусловлены изменением функционального состояния эндотелия сосудов.

Таким образом, установлено, что в 3-ей группе больных ГБ II стадии преодоление ДЭ наблюдается после 12-ти недель комплексного лечения, включающего комбинированную 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-ей группе больных после 12 недель лечения аналогично изменению диаметра у здоровых добровольцев.

Результаты показателей КЖ больных, полученные через 12 недель лечения, продемонстрировали (табл. 5.1), что у больных всех групп отмечался прирост показателей КЖ 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 (табл. 5.1).

У больных всех групп количество эритроцитов до начала исследования находилось на уровне 4,51 Т/л и практически не изменялось в течение всего периода исследования. К моменту окончания лечения (12-ая неделя) этот показатель статистически значимо не изменился ($p > 0,05$) и находился на уровне от 4,31 до 4,42Т/л (табл. 5.2).

Недостовверными были также изменения ($p > 0,05$) со стороны уровня гемоглобина. Так, у пациентов исходно (неделя 0) среднее значение показателя гемоглобина составляло 134,6 г/л, к концу 12-ой недели исследования, соответственно 135,4 г/л ($p > 0,05$) (табл. 5.2).

Не было достоверных изменений и со стороны количества лейкоцитов у больных в течение всего периода лечения. Колебания среднего значения этого показателя находилось в пределах от 6,39 г/л до 6,44 г/л, что свидетельствует об отсутствии влияния фармакотерапии, проводимой в исследовании, на лейкоцитарную формулу. Также не наблюдалось достоверных изменений со стороны показателя СОЭ, этот показатель у больных находился в пределах физиологической нормы, а именно в диапазоне от 5,77 мм/час до 5,81 мм/час (см. табл. 5.2).

Анализируя динамику изменений со стороны биохимических показателей крови (содержание общего билирубина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и креатинина) у больных ГБ II стадии при проведении стандартной АГФТ и включении кверцетина / дигидрокверцетина, можно отметить, что они не оказывают на эти показатели существенного влияния (см.табл. 5.2).

Анализ лабораторных данных не выявил существенного влияния проводимого лечения на показатели минерального обмена. Так, исходно уровни натрия, калия, кальция и хлора находились в диапазоне физиологических норм для данных показателей. Весь период исследования и к окончанию 12-ой недели все изменения уровней натрия, калия, кальция и хлора были недостоверными ($p > 0,05$) (табл. 5.2).

Как видно из таблиц 5.3, 5.4 и 5.5, у больных 1-ой, 2-ой и 3-ей групп при длительном приёме (12 недель) комбинированной АГФТ, а также 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. Анализируя данные таблиц 5.3, 5.4 и 5.5, можно заключить, что 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 (табл. 5.3, 5.4 и 5.5).

Была проведена оценка риска неэффективности комбинированной АГФТ, которая осуществлялась по показателям офисного САД и ДАД в 3-ех группах больных ГБ II стадии. До проведения лечения все пациенты 1-ой, 2-ой и 3-ей групп имели повышенные показатели САД. Из представленных данных видно, что если на 2-й неделе лечения, во всех группах произошло статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателей офисного САД (разница между группами не является статистически значимой, $p > 0,05$), то на четвертой неделе у пациентов 3-ей группы значение показателя САД было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов 1-ой и 2-й групп.

До начала (неделя 0) лечения у пациентов 3-ех групп наблюдается повышенное значение показателя офисного ДАД. В процессе лечения во всех группах происходило его снижение ($p < 0,05$). К концу четвертой недели лечения у пациентов 3-ей группы значение показателя офисного ДАД было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов 1-ой и 2-ой групп.

На рисунке 6.1 приведена динамика снижения САД в 3-ех группах лечения (за повышенное давление избран, САД которое было 130 мм рт ст и выше). При проведении анализа установлено, что если на четвертой неделе повышенное давление в 1-ой группе имели 81,2%, 2-й группе – 51,6%, то в 3-й группе – 25,3%, различие между группами статистически значимо ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении риска повышенного показателя офисного САД, ОШ= 0,38 (95% ДИ 0,22-0,68).

На рисунке 6.2 приведена динамика снижения ДАД в 3-ех группах лечения (за повышенное давление избран, ДАД, которое было выше 80 мм

рт. ст. и выше). При проведении анализа установлено, что если на четвертой неделе лечения повышенное ДАД в 1-й группе имели 19,6%, 2-й группе – 92,4%, то в 3-й группе – таких пациентов не было, разница между показателями в группах статистически значима ($p < 0,001$), что свидетельствует о снижении риска повышенного показателя офисного ДАД, ОР=55,6% (95% ДИ 42,0%-65,9%).

Таким образом, комбинированная АГФТ (1-я группа), а также АГФТ, включающая кварцетин (2-я группа), у больных ГБ II стадии обеспечивают снижение ($p < 0,001$) показателей офисного САД и ДАД до нормотонических значений к концу 4-ой недели лечения. Повышение эффективности лечения больных ГБ II стадии обеспечивает включение в комбинированную АГФТ дигидрокварцетина (3-я группа), которая эффективно снижает ($p < 0,001$) показатели офисного САД и ДАД до нормотонических значений в конце 2-й недели лечения.

Для оценки эффективности АГФТ больных ГБ II стадии и выявления факторов риска ее неэффективности был использован метод построения и анализа логистических моделей регрессии.

В качестве результирующего признака рассматривалось состояние АД больного после двух недель проведения фармакотерапии. 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 терапии (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 терапии (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 (рис. 6.3).

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.

Результаты анализа коэффициентов модели приведены в таблице 6.1. Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что риск неэффективности АГФТ статистически значимо ($p < 0,001$) повышается при повышении значения офисного САД больного до проведения лечения, ОШ=1,7 (95% ДИ 1,3-2,2) на каждый мм рт.ст. повышения САД. Выявлено также повышение ($p=0,01$) риска неэффективности лечения при повышении значения ДАД больного до проведения лечения, 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 дигидрокверцетин, позволяет снизить ($p=0,04$) риск неэффективности лечения, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) по сравнению с использованием только комбинированной АГФТ.

Таким образом, выделено 3 факторных признака: метод АГФТ, начальное значение САД, начальное значение ДАД, – связанных с риском неэффективности лечения, 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).

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

Данные, представленные в таблице 7.1, демонстрируют, что 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 (за один день лечения).

Как видно из таблицы 7.2, 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 (табл. 7.2). В тоже время самой дорогостоящей комбинацией АГЛС была комбинация небилет + норваск (5031,60 рублей). При этом наиболее доступной комбинацией АГЛС, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, была комбинация бисопролол + амлодипин, стоимость которых за 12 недель (84 дня) составила 1769,88 и 677,88 рублей соответственно (табл. 7.2).

Анализ показателей ГВИ (%) свидетельствует о том (табл.7.3), что у больных всех групп до начала лечения наблюдается достаточно высокая доля измерений дневного АД, превышающих 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 (2,7) до 71,5 (3,3); для ДАД от 61,5 (1,8) до 63,5 (2,7).

В процессе лечения наблюдалось снижение ($p < 0,05$) показателей ГВИ у всех больных (табл. 7.3). 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 (1,2) % для САД и 28,4 (2,3) % 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 [132]. 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 (0,8) % для САД и на 11,1 (0,7) % для ДАД к концу 12-й недели отмечено в 1.1 группе пациентов, которая получала только комбинированную АГФТ. Это свидетельствует о том, что добавление к комбинированной АГФТ кверцетина или дигидрокверцетина способствует более значимому повышению эффективности АГФТ, а также, возможно, что для достижения желаемого результата необходимо более длительное использование изучаемых флавоноидов.

При сравнении коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ САД (рис. 7.1) видно, что в 3-ей группе больных отмечаются самые низкие его значения практически для всех комбинаций АГЛС, 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. 7.2) ситуация аналогичная. Только две комбинации менее выгодны с фармакоэкономической точки зрения: лизиноприл + индапамид и бисопролол + амлодипин. Во всех остальных случаях комбинированная 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.

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 повышает 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, обеспечивает улучшение показателей СМАД, что проявляется:

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

2. Включение дигидрокверцетина в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии на протяжении 12 недель способствует устранению дисфункции эндотелия сосудов, что проявляется 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), обеспечивает 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, 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), переносится больными преимущественно на «хорошо» и «отлично».

4. Установлено, что риск неэффективности лечения статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивается 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. Установлено, что при стандартизации по факторам риска использования при проведении АГФТ, включающей дигидрокверцетин, позволяет 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 демонстрирует наименьший, по сравнению с комбинированная 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 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 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АБ – β_1 – адреноблокаторы;
- АГ – артериальная гипертензия;
- АГЛС – антигипертензивные лекарственные средства;
- АГФТ – антигипертензивная фармакотерапия;
- АД – артериальное давление;
- АДд – артериальное давление днем;
- АДн – артериальное давление ночью;
- АДФ – аденозиндифосфат;
- АЛАТ – аланинаминотрансфераза;
- АНА – American Heart Association;
- АсАТ – аспартатаминотрансфераза;
- АСС – American College of Cardiology;
- БКК – блокаторы кальциевых каналов;
- БТШ – белков теплового шока;
- ГБ – гипертоническая болезнь;
- ГВИ – гипертонический временной индекс;
- ДАД – диастолическое артериальное давление;
- ДАДср. – среднее диастолическое артериальное давление;
- ДИ – доверительный интервал;
- ДЭ – дисфункция эндотелия;
- ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- ИП – индекс площади;
- КЖ – качество жизни;
- ЛС – лекарственное средство;
- ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов;
- ОЦК – объём циркулирующей крови;
- ОШ – отношение шансов;
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система;

- САД – систолическое артериальное давление;
- САД_{ср.} – среднее систолическое артериальное давление;
- САС – симпатоадреналовая система;
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления;
- СНС – степень ночного снижения;
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
- ССС – сердечно-сосудистая система;
- УЗИ – ультразвуковое исследование;
- ЭКГ – электрокардиография;
- Эхо-КГ – эхокардиография;
- LR – Likelihood Ratios;
- AUC – Area Under Curve;
- eNOS – эндотелиальная NO-синтаза;
- NO – оксида азота;
- NOS - NO-синтаза;
- SF-36 – The Short Form-36.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрашина, И. В. Биоактивность нативных флавоноидов на примере кверцетина и дигидрокверцетина [Текст] / И. В. Абрашина, Л. В. Зотова, Е. Н. Коваленко // Научное обозрение. Международный научно-практический журнал. – 2019. – № 2. – С. 1.
2. Айбаш, Ф. Термины и определения гипертонической болезни [Текст] / Ф. Айбаш // Вестник научных конференций. – 2021. – № 6-1 (70). – С. 9–17.
3. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк : Изд-во ДонНМУ, 2006. – 214 с.
4. Ангиопротективная терапия пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и гипертонической болезнью [Текст] / О. Титова [и др.] // Врач. – 2016. – № 7. – С. 41–45.
5. Антиокислительная активность экстрактов из корневищ и корней *RhodiolaRosea* L. и *R. Iremelica* Boriss [Текст] / Г. Г. Гарифуллина [и др.] // Растительные ресурсы. – 1998. – Т. 34, №3. – С. 69–73.
6. Антиоксидантное действие природных полифенолов на митохондрии печени крыс с токсическим гепатитом [Текст] / Д. И. Дергачева [и др.] // Рецепторы и внутриклеточная сигнализация : сборник статей / Институт биофизики клетки Российской академии наук. – Пущино, 2019. – С. 606–611.
7. Антипролиферативная и антиоксидантная активность новых производных дигидрокверцетина [Текст] / В. С. Роговской [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 9. – С. 39–42.
8. Артериальная гипертензия [Текст] : учебное пособие / Е. Н. Романова [и др.]. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2017. – 111 с.

9. Артериальная гипертензия с осложненным течением и её влияние на адаптационные способности и качество жизни пациентов [Текст] / Ю. И. Коршун [и др.] // Молодой ученый. – 2018. – № 15. – С. 162–166.
10. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786.
11. Асомов, М. И. Исследование факторов риска гипертонической болезни (ГБ) в возрастном аспекте [Текст] / М. И. Асомов, Г. Г. Кадирова // Молодой ученый. – 2015. – № 21. – С. 247–249.
12. Бабкин, В. А. Экстрактивные вещества древесины лиственницы: химический состав, биологическая активность, перспективы практического использования [Текст] / В. А. Бабкин // Инноватика и экспертиза: научные труды. – 2017. – № 2 (20). – С. 210–224.
13. Балицкая, О. П. Методика определения оценки качества жизни больных на артериальную гипертензию [Текст] / О. П. Балицкая, М. А. Артемчук, А. И. Коваль // Национальная Ассоциация Ученых. – 2016. – № 9 (25). – С. 49–51.
14. Безопасность и переносимость больными стабильной ишемической болезнью сердца, сочетанной с расстройством адаптации, длительного применения L-аргинина [Текст] / О. С. Налётова [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 30, № 3. – С. 240–244.
15. Белая, Н. И. Синергическое действие композиций кверцетина с алифатическими аминокислотами [Текст] / Н. И. Белая, А. В. Белый // Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности : материалы I Международной научной конференции / под общей редакцией С. В. Беспаловой. – Донецк, 2016. – С. 55–58.
16. Белоусов, Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии.

Методы коррекции [Текст] / Ю. Б. Белоусов, Ж. Н. Намсараев // Фарматека. – 2004. – № 6 (84). – С. 62–72.

17. Борисов, Н. В. Фармакоэкономика лечения артериальной гипертензии [Текст] / Н. В. Борисов, Е. С. Груздева, С. Т. Тевосян // Молодой ученый. – 2019. – № 6. – С. 43–44.

18. Бурлова, Н. Г. Персонализированный подход к оценке риска развития гипертонической болезни [Текст] / Н. Г. Бурлова, Л. А. Карасева // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 3. – С. 281–289.

19. Васина, Л. В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) [Текст] / Л. В. Васина, Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102>.

20. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры [Текст] / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>.

21. Взаимосвязь ситуационной депрессии и нейротизма с расстройством адаптации у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, проживающих на донбассе. Перспективные пути коррекции [Текст] / О. С. Налётова [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 131–136.

22. Визир, В. А. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения [Текст] / В. А. Визир, А. Е. Березин // Украинский медицинский часопис. – 2000. – № 4. – С. 23–33.

23. Вклад дисфункции эндотелия в повреждение центральной нервной системы при сахарном диабете 2 типа [Текст] / А. В. Симаненкова [и др.] // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 4. – С. 195–197.

24. Власов, Т. Д. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? [Текст] / Т. Д. Власов, И. И. Нестерович, Д. А. Шиманьски // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27.

25. Влияние дигидрокверцетина на артериальное давление и гемореологические параметры крыс SHR в периоды развития и стабильной артериальной гипертензии [Текст] / М. Б. Плотников [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 3. – С. 126–130.

26. Влияние кверцетина на динамику сывороточных концентраций неспецифических протеиназ и их ингибиторов у больных острым инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию [Текст] / О. В. Солдатова [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 51–60.

27. Воронин, К. С. Флавоноиды сучковой зоны древесины лиственницы [Текст] / Воронин К.С., Фенин А.А., Селиванова И.А. // Вестник фармации.– 2021. – № 4 (94). – С. 5-9.

28. Гаевский, И. Н. Эффективность антигипертензивных средств в зависимости от воздействия модифицируемых факторов риска [Текст] / И. Н. Гаевский, В.А. Семёнова, А.С. Несеймук // Молодой ученый. – 2018. – № 16. – С. 19–21.

29. Генетические аспекты дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью [Текст] / Т. В. Калинкина [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 7–11.

30. Гипертоническая болезнь, сочетанная с расстройством адаптации: клиника, диагностика и лечение [Текст] / ред. О. С. Налётова; ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Донецк: НОУЛІДЖ, 2019. – 222 с.

31. Головченко, Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции [Текст] / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // *Consil. Med. Ukraina.* – 2010. – № 11. – С. 38–39.
32. Горанский, Ю. И. Опыт применения кверцетина при ишемии / реперфузии в комплексном лечении пациентов с ишемическим инсультом в острый период [Текст] / Ю. И. Горанский, В. В. Добровольский, И. В. Хубетова // *Украинский неврологический журнал.* – 2016. – № 1 (38). – С. 102–106.
33. Гуревич, М. А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитрата и проблемы цитопротекции [Текст] / М. А. Гуревич, И. В. Стуров // *Трудный пациент.* – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 30–33.
34. Дигидрокверцетин (таксифолин) и другие флавоноиды как ингибиторы образования свободных радикалов на ключевых стадиях апоптоза [Текст] / Ю. А. Владимиров [и др.] // *Биохимия.* – 2009. – Т. 74, № 3. – С. 372–379.
35. Динамика показателей качества жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при включении в стандартную терапию инновационных методов лечения [Текст] / О. С. Налётова [и др.] // *Университетская клиника.* – 2021. – № 3 (40). – С. 48–53.
36. Додонова, Н. А. Дигидрокверцетин - новый пищевой ингредиент [Текст] / Н. А. Додонова, М. А. Зяблицева // *Качество продукции, технологий и образования : материалы XVI Международной научно-практической конференции.* – Магнитогорск, 2021. – С. 64–67.
37. Дремина, Н. Н. Эндотелины в норме и патологии [Текст] / Н. Н. Дремина, М. Г. Шурыгин, И. А. Шурыгина // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 210–214.
38. Дыбин, А. С. Оценка влияния гипертонической болезни на качество жизни военнослужащих в районах арктической зоны [Текст] / А. С.

Дыбин, Л. И. Меньшикова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 4. – С. 82–92.

39. Еремеев, А. Г. Психосоматические аспекты гипертонической болезни [Текст] / А. Г. Еремеев // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 22–27.

40. Жумамуратова, Н. С. Взаимосвязь психоэмоционального статуса и течение болезни у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца [Текст] / Н. С. Жумамуратова // Архивь внутренней медицины. – 2016. – Т. 6, № S1. – С. 50–51.

41. Загоскина, Н. В. Активные формы кислорода и антиоксидантная система растений [Текст] / Н. В. Загоскина, Л. В. Назаренко // Вестник МГПУ. Серия: Естественные науки. – 2016. – № 2 (22). – С. 9–23.

42. Зайратьянц, О. В. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас [Текст] / О. В. Зайратьянц, М. В. Самсонова, Л. М. Михалева. – Москва : ГБУ «НИИ-ОЗММДЗМ», 2020. – 140 с.

43. Зверев, Я. Ф. Антитромбоцитарная активность флавоноидов [Текст] / Я. Ф. Зверев // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 6. – С. 6–20.

44. Зимницкая, О. В. Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни [Текст] / О. В. Зимницкая, М. М. Петрова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 3 (378). – С. 29–33.

45. Зиновьева, В. Н. Коррекция мутагенного действия кверцетина природными и синтетическими фенолсодержащими антиоксидантами [Текст] / В. Н. Зиновьева, А. А. Спасов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2005. – № 1. – С. 45–47.

46. Ибатов, А. Д. Влияние психоэмоционального статуса больных гипертонической болезнью на качество жизни [Текст] / А. Д. Ибатов, И. В. Морозова // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 103–106.

47. Игнатенко, Г. А. Эффективность антигипертензивной терапии в сочетании с психотерапевтическим воздействием на ситуационную

депрессию и жизненное истощение, и медикаментозной коррекцией дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью [Текст] / Г. А. Игнатенко, О. С. Налётова // Университетская клиника. – 2018. – № 1 (26). – С. 65–71.

48. Изменение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов под влиянием кверцетина у больных инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию [Текст] / О. В. Солдатова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2-1. – С. 119–127.

49. Изучение биологической активности природных антиоксидантов [Текст] / А. В. Милованова [и др.] // Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных и онкологических заболеваний : сборник трудов пяти конференций молодых ученых. – Москва, 2019. – С. 69–75.

50. Индуцированная COVID-19 дисфункция эндотелия и возможные пути фармакологической коррекции [Текст] / С. В. Налётов [и др.] // Университетская клиника. – 2021. – № 4 (41). – С. 117–123.

51. Качество жизни с учетом приверженности к лечению больных с артериальной гипертензией [Текст] / Г. Г. Кадирова [и др.] // Молодой ученый. – 2018. – № 28. – С. 15–18.

52. Квантово-химическое моделирование электронной структуры кверцетина и ингибирование кверцетином и комплексом кверцетин-гидроксипропил- β -циклодекстрин перекисного окисления липидов в митохондриях и эритроцитах крыс [Текст] / А. Г. Вейко [и др.] Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 500–512.

53. Клинико-фармакологические подходы лечения гипертонической болезни [Текст] / Г. А. Жумаева [и др.] // Новый день в медицине. – 2020. – № 1 (29). – С. 26–29.

54. Количественное изучение антиокислительной активности этилацетатного экстракта коры лиственницы сибирской и отдельных его компонентов [Текст] / В. Р. Хайруллина [и др.] // Химия природных соединений. – 2006. – № 2. – С. 131.

55. Кондратьева, Л. М. Анализ образца дигидрокверцетина на содержание примесей [Текст] / Л. М. Кондратьева, О. Л. Свердлов, Н. Н. Добрынина // Современные технологии и научно-технический прогресс. – 2021. – № 8. – С. 33–34.

56. Кузьмина, Н. Н. Перспективы применения дигидрокверцетина в лечебно-профилактическом питании [Текст] / Н. Н. Кузьмина // Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства. – 2019. – № 21. – С. 285–288.

57. Кузьмина, Н. Н. Влияние антиоксиданта дигидрокверцетина на окислительные изменения коллагенсодержащего сырья птицепереработки [Текст] / Н.Н. Кузьмина // Мясная индустрия. - 2017. - № 3. - С. 50 – 52.

58. Кушхова, Р. Р. Резистентная артериальная гипертензия: осведомленность врачей и эффективность комбинированной терапии [Текст] / Р. Р. Кушхова, А. Г. Автандилов, А. А. Пухаева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 176–179.

59. Лешкевич, И. А. Структура смертности от заболеваний, вызванных атеросклерозом и артериальной гипертензией / И. А. Лешкевич // Медицина: вызовы сегодняшнего дня : материалы IV Международной научной конференции. – Москва, 2017. – С. 46–48.

60. Литюшкина, М. И. Анализ результатов СМАД у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью [Текст] / М. И. Литюшкина, В. С. Сулягина // Дневник казанской медицинской школы. – 2016. – № 4 (14). – С. 35–39.

61. Маммаев, С. Н. Гендерные особенности эндотелия у больных гипертонической болезнью [Текст] / С. Н. Маммаев, Х. И. Ибрагимова, С. С. Заглиева // Экологическая медицина. – 2019. – Т. 2, № 2. – С. 3–11.

62. Мансимова, О. В. Анализ факторов риска развития гипертонической болезни [Текст] / О. В. Мансимова, А. М. Смахина, А. В. Гуреева // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2020. – Т. 2. – С. 54–57.
63. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней [Текст] / Ю. С. Мельникова, Т.П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665.
64. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции [Текст] / А. Н. Иванов [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 4 (52). – С. 4–11.
65. Минчуков, А. Л. Сравнение антиоксидантной активности кверцетина и рутина [Текст] / А. Л. Минчуков // III Гаммермановские чтения : сборник научных трудов научно-методической конференции. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 79–81.
66. Мирошниченко, Ю. В. Обоснование и разработка модели рационального лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан в рамках военного и гражданского здравоохранения / Ю. В. Мирошниченко, М. П. Щерба, Р. А. Голубенко // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 60.
67. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [Текст] / Л. М. Макаров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – N 2 (106). – С. 6–71.
68. Недосугова, Л. В. Антиоксидантные эффекты биофлавоноида диквертина в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 [Текст] / Л. В. Недосугова // Врач. – 2006. – № 7. – С. 42–46.
69. Новый подход к хроматографическому определению растворимости кверцетина в воде [Текст] / И. Г. Зенкевич [и др.] // Аналитика и контроль. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 386–392.

70. Окислительные процессы в системе дигидрокверцетин - изопропанол - вода, инициируемые ионами кальция [Текст] / А. Т. Телешев [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2016. – Т. 46, № 5. – С. 74–79.

71. Олифирова, О. С. Способ оптимизации лечения ран различного генеза [Текст] / О. С. Олифирова, А. А. Козка // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 2 (76). – С. 80–83.

72. Оценка антиоксидантной и антитоксической эффективности природного флавоноида дигидрокверцетина [Текст] / Л. В. Кравченко [и др.] // Токсикологический вестник. – 2005. – № 1. – С. 14–20.

73. Оценка растворимости дигидрокверцетина в нейтральных и слабокислых растворах [Текст] / В. Л. Бутуханов [и др.] // Символ науки: международный научный журнал. – 2016. – № 8-2 (20). – С. 41–45.

74. Патент на изобретение 2745123 С1 Российская Федерация, МПК С08В37/08 А61К8/73. Биоактивная композиция на основе сшитой соли гиалуроновой кислоты, содержащая кверцетин, и способ ее получения [Текст] / В. Н. Хабаров, Иванов П.Л., заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью "МедикалСайнс". – № 2020121972 ; заявл. 02.07.2020 ; опубл. 22.03.2021.

75. Патент на изобретение RU 2014841 С1 Российская Федерация, МПКА61К35/78. Антиоксидантное, капилляропротекторное, противовоспалительное и антигистаминное средство [Текст] / Соколов С. Я., Тюкавкина Н. А., Колхир В. К., Колесник Ю. А., Арзамасцев А. П., Глазова Н. Г., Зюзин В. А., Багинская А. И., Бабкин В. А., Остроухова Л. А. ; заявитель и патентообладатель Международная ассоциация фитотерапии и традиционной медицины "Фитосан-Интер". – № 5048842/14 ; заявл. 23.06.1992 ; опубл. 30.06.1994.

76. Патент на изобретение RU 2588969 С2 Российская Федерация, МПК А61К 31/353. Способ получения таксифолина из древесины [Текст] /

Висбек Ф., заявитель и патентообладатель ЛДА АГ (СН). – № 2014135572/15 ; заявл. 02.02.2012 ; опубл. 10.07.2016.

77. Патент на изобретение RU 2603458 С1 Российская Федерация, МПКА61К35/00. Способ получения нанокапсул кверцетина и дигидрокверцетина [Текст] / Кролевец А. А. ; заявитель и патентообладатель Кролевец А. А. – № 2015130121/15 ; заявл. 21.07.2015 ; опубл. 27.11.2016.

78. Патент на изобретение RU 2637440С1 Российская Федерация, А61К 31/352. Средство для лечения ран и ожогов [Текст] / Костыро Я.А., Гоголь Е.С., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Трофимова Н.Н., Столповская Е.В., Бабкин В.А., заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской Академии Наук (ИрИХ СО РАН), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Иркутский научный центр хирургии и травматологии" (ИНЦХТ). – № 2016140984 ; заявл. 18.10.2016 ; опубл. 04.12.2017.

79. Патент на изобретение RU 2642230 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/352. Способ получения нанокапсул кверцетина или дигидрокверцетина в каррагинане [Текст] / Кролевец А. А. ; заявитель и патентообладатель Кролевец А. А. – № 2016130814 ; заявл. 26.07. 2016; опубл. 24.01.2018.

80. Патент на изобретение RU 2642983 С2 Россиская Федераци, МПК А61К31/352. Способ лечения тромботических нарушений с применением композиций, содержащих кверцетин [Текст] / Лайнс Т. К., заявитель и патентообладатель Кверсиджен фармасьютикалз ЭлЭлСи. – № 2014118761 ; заявл. 09.10.2012 ; опубл. 29.01.2018.

81. Плотников, М. Б. Лекарственные препараты на основе диквертина [Текст] / М. Б. Плотников, Н. А. Тюкавина, Т. М. Плотникова. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2005. – 228 с.

82. Получение кверцетина из древесины лиственницы сибирской в условиях «взрывного» автогидролиза в присутствии сернистокислового натрия

[Текст] / Б. Н. Кузнецов [и др.] // Химия растительного сырья. – 2003. – № 4. – С. 37–41.

83. Потапович, А. И. Сравнительное исследование антиоксидантных свойств и цитопротекторной активности флавоноидов [Текст] / А. И. Потапович, В. А. Костюк // Биохимия. – 2003. — Т. 68, № 5. – С. 632–638.

84. Применение дигидрокверцетина в комплексном лечении гипертонической болезни [Текст] / А. В. Шакула [и др.] // Врач. – 2008. – № 4. – С. 42–46.

85. Прокопив, М. М. Эффективность применения кверцетина у пациентов с ишемическим инсультом и коморбидной патологией [Текст] / М.М. Прокопив, С. В. Рогоза, М. В. Поливода // Международный неврологический журнал. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 30–35.

86. Ранозаживляющие и иммуномодулирующие свойства наноконплекса кверцетина с гидроксипропил- β -циклодекстрином [Текст] / А. А. Бакунович [и др.] // Кислород и свободные радикалы : сборник материалов международной научно-практической конференции / под редакцией В. В. Зинчука. – Гродно, 2018. – С. 10–12.

87. Рекомендации МГНОТ по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких / под ред. проф. Воробьева П. А. и проф. Елыкомова В. А. [Текст] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2020. – № 5-6.

88. Ресурсосберегающая и экологически безопасная переработка древесины и коры лиственницы [Текст] / В. А. Бабкин [и др.] // Наука – производству. – 2004. – №1. – С. 52–58.

89. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / В. Н. Ельский [и др.] // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 51–62.

90. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза [Текст] / Е. Н. Воробьева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5 (6). – С. 129–136.
91. Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Васина Л. В. и др. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелиопротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / А. В. Симаненкова [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 120–128.
92. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19 [Текст] / П. А. Воробьев [и др.] // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 5. – С. 25–34.
93. Сеница, Ю. П. Оценка влияния кверцетина на течение артериальной гипертензии у больных подагрой [Текст] / Ю. П. Сеница // Украинский научно-медицинский молодежный журнал. – 2016. – № 4 (98). – С. 54–58.
94. Синтез 3-ацилпроизводных дигидрокверцетина [Текст] / М. П. Коротеев [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2016. – Т. 48, № 11. – С. 12–17.
95. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине [Текст] / А. В. Шабров [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733–742.
96. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине [Текст] / А. В. Шабров [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиол. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733–742.
97. Согласованное заключение экспертов ISHNE-HRS 2017 по амбулаторному мониторингованию ЭКГ и наружному мониторингованию деятельности сердца/телеметрии [Текст] / Д. В. Дуплков [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – N 1. – С 16–64.

98. Суточное мониторирование АД при антигипертензивной терапии у больных с различным психоэмоциональным фоном [Текст] / В. Р. Вебер [и др.]; М-во образования и науки РФ, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого». – Великий Новгород, 2016. – 146 с.

99. Тараховский, Ю. С. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Тараховский Ю. С., Ким Ю. А., Абдрасилов Б. С., Музафаров Е. Н.; [отв. ред. Е.И. Маевский] – Пушино: Synchronobook, 2013. – 310 с.

100. Терапевтическая эффективность кверцетина у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом [Текст] / А.Н. Беловол [и др.] // West Kazakhstan Medical Journal. – 2021. – № 2 (63). – С. 56–62.

101. Тухтаева, Ф. Ш. Антирадикальная активность кверцетина и дигидрокверцетина [Текст] / Ф. Ш. Тухтаева, З. А. Маматова, У. Г. Гайибов // Universum: химия и биология. – 2019. – № 11-1 (65). – С. 42–46.

102. Тюкавкина, Н. А. Современные тенденции создания лекарственных средств на основе флавоноидов [Текст] / Н. А. Тюкавкина, И. А. Селиванова, Р. П. Терехов // Фенольные соединения: свойства, активность, инновации : сборник научных статей по материалам X Международного симпозиума / отв. Н. В. Загоскина. – Москва, 2018. – С. 526–532.

103. Уровень исходного систолического артериального давления, как фактор эффективности лечения больных гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации [Текст] / О. С. Налётова [и др.] // Университетская клиника. – 2020. – № 3 (36). – С. 24–27.

104. Ускорение фибриллообразования и температурная стабилизация фибрилл коллагена в присутствии таксифолина (дигидрокверцетина) [Текст] / Ю. С. Тараховский [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 12. – С. 640–643.

105. Факторы риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / О. С. Павлова [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 32–38.
106. Фармакология [Текст] : учебное пособие / ред. С. В. Налётов, И. И. Абрамец ; Донецкий мед. ун-т. – Донецк : Вебер, 2015. – 298 с.
107. Фармакотерапия. Доклинические и клинические исследования [Текст] / С. В. Налетов [и др.] – Донецк : Цифровая типография ФЛП Артамонов Д.А., 2018. – 219 с.
108. Фармакоэкономический анализ как важное направление деятельности клинического фармаколога [Текст] / С. В. Налётов [и др.] // Университетская клиника. — 2021. – № 2 (39). – С. 134–138.
109. Фармакоэкономический анализ как способ оценки терапии больных с артериальной гипертензией в стационарных условиях [Текст] / О. В. Белоусова [и др.] // Молодой ученый. – 2017. – № 8. – С. 121–124.
110. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии взрослого населения города Донецка [Текст] / О. С. Налётова [и др.] // Университетская клиника. – 2021. – № 4 (41). – С. 16–20.
111. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III) [Текст] / М. В. Леонова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 88, № 2. – С. 9–16.
112. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика антигипертензивных препаратов. Антагонисты кальция [Текст] / В. И. Петров [и др.] // Экономический вестник фармации. – 2003. – № 6. – С. 49–56.
113. Фелодипин в амбулаторной практике: что может влиять на эффективность лечения и приверженность к терапии больных артериальной гипертензией [Текст] / Т. В. Фофанова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 5 (344). – С. 392–396.
114. Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертензией: внимание на скрытую неэффективность

антигипертензивной терапии. Часть 2. Основные маркеры [Текст] / М. И. Смирнова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 736–745.

115. Фенотипы нарушений суточного профиля артериального давления и их ассоциации с воспалением и артериальной ригидностью у пациентов с ревматоидным артритом // Е.А. Троицкая, С.В. Вельмакин, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава / Артериальная гипертензия. – 2019. – 25(4). – С. 324-336.

116. Физико-химические особенности и биоактивность нативных флавоноидов на примере кверцетина и дигидрокверцетина [Текст] / И. В. Абрашина [и др.] // XLVII Огарёвские чтения : материалы научной конференции: в 3 частях. – Москва, 2019. – С. 323–330.

117. Фирсова, Д. М. Дигидрокверцетин - общее понятие, назначение и применение [Текст] / Д. М. Фирсова, Н. В. Кенийз // Colloquium journal. – 2019. – № 6-2 (30). – С. 51-52.

118. Фирсова, Д. М. Дигидрокверцетин. его содержание в растениях и влияние на человеческий организм [Текст] / Д. М. Фирсова, Н. В. Кенийз // Современные аспекты производства и переработки сельскохозяйственной продукции : сборник статей по материалам V Международной научно-практической конференции, посвященной 15-летию кафедры технологии хранения и переработки животноводческой продукции Кубанского ГАУ / отв. за вып. А. А. Нестеренко. – Краснодар, 2019. – С. 48–51.

119. Фитотерапия гипертонической болезни в терапевтической практике [Текст] / Г. М. Сахаутдинова [и др.] // Практическая фитотерапия. – 2018. – № 1. – С. 11–19.

120. Флавоноид дигидрокверцетин в отличие от кверцетина не ингибирует экспрессию белка теплового шока в условиях клеточного стресса [Текст] / К.Р. Будагова [и др.] // Биохимия. – 2003. – Т. 68, № 9. – С. 1287–1294.

121. Хайруллина, В. Р. Изучение ингибирующей эффективности экстрактов растений сем. Geraniaceae, Rosaceae на примере модельной реакции окисления изопропилового спирта [Текст] / В. Р. Хайруллина, Г. Г. Гарифуллина, А. Я. Герчиков // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, № 3. – С. 103–105.

122. Харкевич, Д. А. Фармакология [Текст] : учебник / Д. А. Харкевич. – 12-е изд., испр., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-МЕДиа, 2017. – 760 с.

123. Чазова, И. Е. Артериальная гипертензия у взрослых : клинические рекомендации [Текст] / И. Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149–218.

124. Чалданбаева, А. К. Оценка углеводного и липидного обмена у людей с гипертонической болезнью [Текст] / А. К. Чалданбаева, Л. Г. Гайнатулина // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, № 6. – С. 92–102.

125. Шубик, Ю. В. Рекомендации по холтеровскому мониторингованию электрокардиограмм: прошлое, настоящее, будущее [Текст] / Ю. В. Шубик, М. А. Батурова, А. В. Трегубов // Вестник аритмологии. – 2018. – № 94. – С. 57-67.

126. Эмоциональный статус пациентов с контролируемой гипертонической болезнью [Текст] / И. А. Макарова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 1-2. – С. 82–87.

127. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы [Текст] / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Вестник Нац. медико-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 9–15.

128. Эффективность влияния комбинированной антигипертензивной терапии на качество жизни у больных гипертонической болезнью [Текст] / И. Р. Агабабян [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S1. – С. 83.

129. Яковишин, Л. А. Взаимодействие кверцетина с холестерином [Текст] / Л. А. Яковишин, Е. Н. Корж, В. И. Гришковец // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2018. – Т. 4 (70), № 4. – С. 328–336.

130. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry [Text] / J. S. Steinberg [et al.] // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14. – P. e55–e96.

131. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology [Text] / P. K. Whelton [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. e13–115.

132. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice [Text] / T. Unger, C. Borghi, F. Charchar [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol. 75, № 6. – P. 1334–1357.

133. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. Consensus Document on behalf of the European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability [Text] / G. S. Stergioua [et al.] // Hypertension. – 2021. – Vol. 39, N 7. – P. 1293–1302

134. 3D Raman imaging of systemic endothelial dysfunction in the murine model of metastatic breast cancer [Text] / M. Z. Pacia [et al.] // Ann. Bioanal. Chem. – 2016. – Vol. 408, № 13. – P. 3381–3387.

135. A diabetes mellitus influences the expression of NPY and VEGF in neurons of rat trigeminal ganglion [Text] / M. Jerić [et al.] // Neuropeptides. – 2017. – Vol. 62. – P. 57–64.

136. A plasminogen activator inhibitor 1 as a poor prognostic indicator in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma [Text] / W. J. Liu [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). – 2018. – Vol. 131, № 24. – P. 2947–2952.

137. A Therapeutic and Prophylactic Potential of Quercetin against COVID-19: An Outlook on the Clinical Studies, Inventive Compositions, and Patent Literature / Mohd Imran [et al.] // *Antioxidants* (Basel). – 2022. – № 11(5). – P. 876.

138. A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Text] / G. Derosa [et al.] // *Res.* – 2021. – Vol. 35, N 3. – P. 1230-1236.

139. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) [Text] / M. H. Crawford [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 912-948.

140. Al Suwaidi, J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome [Text] / J. Al Suwaidi // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2005. – № 1. – P. 183-198.

141. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque [Text] / C. Camaré [et al.] // *Redox Biol.* – 2017. – № 12. – P. 18-34.

142. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy [Text] / N. Tang [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 5. – P. 1094-1099.

143. Arterial hypertension is characterized by imbalance of pro-angiogenic versus anti-angiogenic Factors [Text] / N. Marek-Trzonkowska [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. e0126190.

144. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy [Text] / H. A. Hadi [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1654-1660.

145. Bleakley, C. Endothelial function in hypertension: victim or culprit? [Text] / Bleakley C., Hamilton P.K., Pumb R., Harbinson M., McVeigh G.E. // *J. Clin. Hypertens.* – 2015. – Vol. 17, № 8. – P. 651-654.

146. Bonetti, P. O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk [Text] / P. O. Bonetti, L. O. Lerman, A. Lerman // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – C. 168-175.

147. Cardioprotective effects of dihydroquercetin against ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via the PI3K/Akt pathway [Text] / Z. Shu [et al.] // *Food Funct.* – 2019. – № 10. – P. 203-215.

148. Chen, Y. Comparison of quercetin and dihydroquercetin: antioxidant-independent actions on erythrocyte and platelet membrane [Text] / Y. Chen, P. Deuster // *Chem. Biol. Interact.* – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 7-12.

149. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis [Text] / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, Suppl. 1. – P. 11127–11132.

150. Deregulation of soluble adhesion molecules in resistant hypertension and its role in cardiovascular remodeling [Text] / A.P. De Faria [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 80, № 5. – P.1196-1201.

151. Differential effects of dietary flavonoids on reactive oxygen and nitrogen species generation and changes in antioxidant enzyme expression induced by proinflammatory cytokines in Chang Liver cells [Text] / I. Crespo [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2008. – Vol. 46, № 5. – P. 1555-1569.

152. Effects of phytochemicals on thyroid function and their possible role in thyroid disease [Text] / F.Pistollato [et al.] // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 2019. – № 1433. – P. 3-9.

153. Emerging Roles for von Willebrand Factor in Cancer Cell Biology [Text] / J. M. O'Sullivan [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 159-166.

154. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases [Text] / Y. Higashi [et al.] // *Circulation J.* – 2009. – № 3. – P. 411-415.

155. Endothelin-1 (ET-1) induces resistance to bortezomib in human multiple myeloma cells via a pathway involving the ETB receptor and upregulation

of proteasomal activity [Text] / M. Vaiou [et al.] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 142, № 10. – P. 2141-2158.

156. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension [Text] / D. Versari [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 157, № 4. – P. 527-536.

157. E-selectin-targeting delivery of microRNAs by microparticles ameliorates endothelial inflammation and atherosclerosis [Text] / S. Ma [et al.] // Sci Rep. – 2016. – № 6. – P. 22910.

158. Essential role of ICAM-1 in aldosterone-induced atherosclerosis [Text] / V. Marzolla [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 232. – P. 233-242.

159. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring [Text] / G. Parati [et al.] // J. Hypertens. – 2014. – Vol. 32, № 7. – P. 1359-1366.

160. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis [Text] / K. G. Reddy [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1994. – Vol. 23. – P. 833-843.

161. EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol. Developed and updated by Paul Marik, MD Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine Eastern Virginia Medical School [Text] / edit. P. Maric. – Norfolk, 2020. – 18 p.

162. Fibrinolysis inhibitors in plaque stability: a morphological association of PAI-1 and TAFI in advanced carotid plaque [Text] / A. C. J. Rylander [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2017. – Vol. 15, № 4. – P. 758-769.

163. Giannis, D. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past [Text] / D. Giannis, I. A. Ziogas, P. Gianni // J. Clin. Virol. – 2020. – Vol.127. – P. 104362.

164. Gimbrone, M. A. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [Text] / M. A. Gimbrone, G. García-Cardena // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118, № 4. – P. 620-636.

165. Guo, W. Quercetin actions on lipid profiles in overweight and obese individuals: a systematic review and meta-analysis [Text] / W.Guo, X. Gong, M. Li // *Curr. Pharm. Des.* – 2019. – Vol. 25. – P. 3087-3095.

166. Haemostatic markers are associated with measures of vascular disease in adults with hypertension [Text] / M. Khaleghi [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – Vol. 23, № 8. – P.530-537.

167. IFN- α negatively regulates the expression of endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide production: implications for systemic lupus erythematosus [Text] / J. J. Buie [et al.] // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 199, № 6. – P. 1979-1988.

168. Impaired vasodilation in the pathogenesis of hypertension: focus on nitric oxide, endothelial-derived hyperpolarizing factors, and prostaglandins [Text] / T. D. Giles [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 198-205.

169. In vitro anti-inflammatory and anti-lipid accumulation properties of taxifolin-rich extract from the Japanese larch, *Larix kaempferi* [Text] / D. Muramatsu [et al.] // *Heliyon.* – 2020. – Vol. 6, № 12. – P. e05505.

170. Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase and microsomal triglyceride transfer protein by the flavonoid taxifolin, in HepG2 cells: potential role in the regulation of apolipoprotein B secretion [Text] / A. Casaschi [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol. 176, № 2. – P. 247-253.

171. Isoquercetin ameliorates myocardial infarction through anti-inflammation and anti-apoptosis factor and regulating TLR4-NF-kappaB signal pathway [Text] / C. Ma [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 17. – P. 6675-6680.

172. Istvan, E. S. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase [Text] / E. S.Istvan, J. Deisenhofer // *Science.* – 2001. – Vol. 292. – P. 1160-1164.

173. Kaur, R. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies [Text] / R. Kaur, M. Kaur, J. Singh // *J. Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 121.

174. Klinger, J. R. The Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Vascular Disease [Text] / J. R. Klinger, P. J. Kadowitz // *Amer. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 120, № 8 (Suppl). – P. S71-S79.

175. Konukoglu, D. Endothelial dysfunction and hypertension [Text] / D. Konukoglu, H. Uzun // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 956. – P. 511–540.

176. Leineweber, K. Genetics of NO Deficiency [Text] / K. Leineweber, S. Moosmang, D. Paulson // *Amer. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 120, № 8 (Suppl). – P. S80–S88.

177. Levi, M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation [Text] / M. Levi // *Blood Adv.* – 2020. – Vol. 4, № 12. – P. 2850.

178. Lillicrap, D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia [Text] / D.Lillicrap // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, N 4. – P. 786–787. doi: 10.1111/jth.14781

179. Makris T. White coat hypertension and haemostatic/fibrinolytic balance disorders [Text] / Makris T. [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – Vol. 17, № 2. – P.137-141.

180. Małyszko, J. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with essential arterial hypertension [Text] / J. Małyszko, J. Tymcio // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2008. – Vol.118, № 1-2. – P. 36-41.

181. Mechanisms of VEGF-Inhibitor Associated Hypertension and Vascular Disease [Text] / A.K. Pandey [et al.] // *Hypertension.* – 2018. – Vol.71, № 2. – P. e1-e8.

182. Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid [Text] / A. Teriault [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2000. – Vol. 41, № 12. – P. 1969–1979.

183. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [Text] / D. S. Celermajer [et al.] // *Lancet.* –1992. – Vol.340. – P. 1111-1115.

184. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries [Text] / P. L. Ludmer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315. – P. 1046-1051.

185. Pharmacological basis and new insights of taxifolin: A comprehensive review [Text] / A. Das [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2021. – Vol. 142. – P. 112004.

186. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19 [Text] / X.Liu [et al.] // *Acta Pharm. Sin B.* – 2020. – Vol. 10, № 7. – P. 1205-1215.

187. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection [Text] / H. Han [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 58, № 7. – P. 1116-1120.

188. Quantifying the relationship between inhibition of VEGF receptor 2, drug-induced blood pressure elevation and hypertension [Text] / T. Collins [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175, № 4. – P.618-630.

189. Quercetin postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats through the PI3K/Akt pathway [Text] / Y. Wang [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2013. – Vol. 46. – P. 861-867.

190. Randi, A. M. Endothelial dysfunction in von Willebrand disease: angiogenesis and angiodysplasia [Text] / A. M. Randi // *Thromb. Res.* – 2016. – Vol. 141, Suppl. 2. – P. S55-S58.

191. Salimian Rizi, B. Nitric Oxide: The Forgotten Child of Tumor Metabolism [Text] / B. Salimian Rizi, A. Achreja, D. Nagrath // *Trends Cancer.* – 2017. – Vol. 3, № 9. – P. 659-672.

192. Schoeler, M. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism [Text] / M. Schoeler, R. Caesar // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2019. – Vol. 20. – P. 461-472.

193. The association between soya consumption and serum thyroid-stimulating hormone in the Adventist Health Study-2 [Text] / S. Tonstad [et al.] // *Public Health Nutr.* – 2016. – Vol. 19. – P. 1464-1470.

194. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants: a systematic review [Text] / Y. Kandasamy [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 101, № 1. – P. 21-24.

195. The Effects of Arterial Blood Pressure Reduction on Endocan and Soluble Endothelial Cell Adhesion Molecules (CAMs) and CAMs Ligands Expression in Hypertensive Patients on Ca-Channel Blocker Therapy [Text] / R. Tadzic [et al.] // Kidney Blood Press. Res. – 2013. - Vol.37. – P.103-115.

196. The endothelium in sepsis [Text] / C. Ince [et al.] // Shock. – 2016. – Vol. 45, № 3. – P. 259-270.

197. The roles of nitric oxide and hydrogen sulfide in the anti-atherosclerotic effect of atorvastatin [Text] / X. Liu [et al.] // J. Cardiovasc. Med. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 22-28.

198. Torimoto, K. Type 2 Diabetes and Vascular Endothelial Dysfunction [Text] / K. Torimoto, Y. Okada, Y. Tanaka // J. UOEH. – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 65-75.

199. Von Willebrand's disease: case report and review of literature [Text] / H. Echahdi [et al.] // Pan. Afr. Med. J. – 2017. – Vol. 27. – P. 147.

200. Willams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] / B. Willams, G. Mancia // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104.

201. Yukihiro, H. Assessment of endothelial function history, methodological aspects, and clinical perspectives [Text] / H. Yukihiro // Int. Heart J. – 2015. – Vol. 56, № 2. – P. 125–134.