

DOI: 10.26693/jmbs06.04.006

УДК 616.9:616-008.9-085

Іваницька Т. А.¹, Казаков Ю. М.¹, Петров Є. Є.¹, Бурмак Ю. Г.²

СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО НАПРЯМІВ ТЕРАПІЇ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І COVID-19 ТА ВИЗНАЧЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ ВІДДАЛЕНИХ УСКЛАДНЕНЬ

¹Полтавський державний медичний університет, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Стаття включає інформацію про дані щодо напрямків терапії пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому та їх ефективності у запобіганні розвитку віддалених ускладнень перенесеного COVID 19.

Пандемія гострого респіраторного синдрому, викликана SARS-CoV-2, вимагає змін в підході до лікування та профілактики метаболічного синдрому та есенціальної гіпертензії, оскільки наявність цієї коморбідності погіршує перебіг та прогноз інфекційного захворювання. Висвітлено окремі патогенетичні зв'язки, що пов'язують ці патологічні стани. Наголошується на ключовій ролі збалансованого та здорового харчування, як складової здорового способу життя, у підтримці оптимального функціонального стану серцево-судинної системи підкреслюються конкретні зміни. Також зазначено, що перебіг інфекційного захворювання викликаного SARS-CoV-2 у хворих, що страждають на метаболічний синдром є тяжчим та частіше призводить до ускладнень. Оскільки COVID-19 визнаний поліорганною хворобою з широким спектром проявів та появою тривалих віддалених симптомів, проаналізовані дані щодо перебігу цього захворювання у пацієнтів з гіпертензією та метаболічним синдромом. Ендотеліальна дисфункція висвітлена як одна із патогенетичних ланок, що поєднує есенціальну гіпертензію, інсулінорезистентність та атеросклероз, та розглянуті варіанти її корекції.

Приведені стандарти терапії есенціальної гіпертензії та метаболічного синдрому з огляду на пандемію COVID-19. Подана інформація про здатність статинів підвищувати глікемію при тривалому вживанні, особливо у пацієнтів з метаболічним синдромом та запропоновано ряд засобів, що володіють антиоксидантним, вазодилататорним та протизапальним та не викликають підвищення глікемії, зокрема кверцетин. Виявлено його позитивний вплив на рівень артеріального тиску, що

передбачає його використання як доповнення до антигіпертензивної терапії. Комбінація кверцетину та вітаміну С розглядається як доповнення до основної терапії при захворюванні COVID-19 та його віддалених ускладнень.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, COVID 19, кверцетин, метаболічний синдром.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики», № державної реєстрації 0119U1028.

Вступ. Відомо, що в структурі загальної захворюваності населення хвороби серцево-судинної системи посідають одне з провідних місць та є основними причинами летальності, левова частина котрої формує есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕГ), котрою страждає понад 1,1 мільярда населення та є тим патологічним станом, що підвищує ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи, головного мозку, нирок та певної кількості інших хвороб. Першопричину розвитку ЕГ на сучасному етапі визначити неможливо, проте наголошується на багатофакторності чинників, серед яких вказано на генетичних та екологічних факторах [1, 2]. Наголошуючи на ключовій ролі збалансованого та здорового харчування, як складової здорового способу життя, у підтримці оптимального функціонального стану серцево-судинної системи підкреслюються конкретні зміни у харчуванні населення, які відбивають наявність

висококалорійного, багатого жирами та вуглеводами харчування із підвищеним споживанням натрію, що за результатами багатьох досліджень асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [3].

Незважаючи на прогрес у розумінні механізмів розвитку та осучаснення фармакотерапії ЕГ, інтервенційні стратегії, що сприяють зниженню рівня артеріального тиску (АТ), ця патологія залишається одним із основних захворювань сьогодення та потребує пошуків нових шляхів у підходах до превенції вказаної патології. В контексті проблеми, що розглядається, слід враховувати дані щодо щорічного зростання кількості пацієнтів з надмірною вагою: за даними ВООЗ у 2016 цей показник становив 1,9 млрд дорослого населення, при цьому більш третини з них (650 млн) мали ожиріння [4].

Зазначимо, що ЕГ і ожиріння, поряд з інсулінорезистентністю (ІР) та порушенням обміну ліпідів, є складовими метаболічного синдрому (МС), відомого як «смертельний квартет», і саме таке поєднання погіршує перебіг і прогноз як його складових, так і такого поєднання загалом. Більш того, це особливо чітко проявилось в умовах наявної пандемії COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, що вимагає пошуку нових підходів до профілактики і лікування ЕГ та компонентів метаболічного синдрому, оскільки простежується як взаємообтяжуючий перебіг цих захворювань, так і погіршення прогнозу загалом.

Метаболічний синдром та ендотеліальна дисфункція

Етіологія метаболічного синдрому достеменно невідома, однак відомі фактори ризику його розвитку, що включають сімейний анамнез, харчування з підвищеним вмістом жирів і простих вуглеводів та зниження фізичної активності. Визначаючи негативний вплив МС на системному і органному рівнях, відмічається, що ІР спричиняє мікроvasкулярні пошкодження, порушення функції ендотелію, запалення судинної стінки, підвищення судинного опору, що певним чином відображується на формуванні атеросклерозу та артеріальної гіпертензії як односпрямованого процесу, а ключова роль у патогенезі цих захворювань належить порушенню структури та функції ендотелію. Пов'язано це із тим, що ендотелій є багатофункціональною, гетерогенною, динамічною, метаболічною та секреторно активною системою, яка відіграє важливу роль у контролі судинного тону, забезпечуючи регуляцію просвіту судини залежно від швидкості кровотоку й тиску крові на судинну стінку та метаболічних потреб відповідної ділянки тканини тощо [5] і саме цим обумовлені багаторічні дослідження та формування показників, які би оптимально відображали функціональний стан ендотелію [6] та

їх оцінку у визначення ендотеліальної дисфункції (ЕД).

Виділяють три основні чинники, що стимулюють ендотеліальні клітини: швидкість кровотоку, циркулюючі та/або «внутрішньостінкові» нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, брадикінін, аденозин, гістамін тощо), чинники тромбоцитарного походження, що виділяються з тромбоцитів при їх активації (серотонін, АДФ, тромбін) [5]. Реакція різних судин на дію різних релаксуючих і скоротливих вазоактивних речовин може повністю або частково залежати від ендотелію, а може бути й повністю незалежною від ендотелію. Ендотеліальні клітини вузькоспеціалізовані для виявлення різноманітних фізичних, хімічних або механічних подразників, таких як пульсаційні зміни напруги зсуву, спричинені кровотоком, що є ключовим для фізіологічної ауторегуляції судинного тону. Крім ключової ролі в регуляції судинного тону, здорові ендотеліальні клітини постійно пристосовуються до місцевих потреб і мають важливе значення для підтримки всього судинного гомеостазу, що включає антиоксидантну, протизапальну, профібринолітичну та антикоагулянтну дію. Крім того, у фізіологічних умовах адгезія і міграція лейкоцитів, міграція та розмноження гладких м'язових клітин, секреція судинозвужувальних факторів, агрегація та адгезія тромбоцитів пригнічуються непошкодженим ендотелієм [7].

Таким чином, ендотелій судин є своєрідним органом-мішенню, оскільки клітини цього шару беруть участь в регуляції судинного тону, гемостазу, імунної відповіді, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів, а також здійснюють бар'єрну функцію.

Атеросклероз і ендотеліальна дисфункція як основна мішень профілактики серцево-судинних захворювань

Враховуючи зв'язок між запаленням та ЕД, що має місце у хворих з атеросклерозом, як складним процесом із множинними факторами ризику, блокування запального процесу може бути одним з напрямів профілактики розвитку та прогресування цього захворювання. Накопичені данні свідчать про те, що дисфункція клітин ендотелію ініціює, прискорює розвиток і прогресування атеросклеротичного процесу та відіграє в ньому ключову роль [8], завдяки чому ЕД і використовувалася як мішень впливу у профілактиці серцево-судинних захворювань. Певну роль в цьому відіграла доведена асоціація між ЕД та запаленням при МС, цукровому діабеті (ЦД), а також запальних захворюваннях кишечника і ЕГ, при цьому запалення і на даний час визначається як незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань та відіграє головну роль у всіх фазах розвитку атеросклерозу [9].

Стратегія протизапального лікування розглядається як така, що може покращити функцію ендотелію та відігравати важливу роль у профілактиці та лікуванні атеросклерозу. В цьому сенсі необхідно зазначити, що статини, поряд із пригніченням атерогенних фракцій ліпопротеїдів у плазмі крові, продемонстрували протизапальну та антиоксидантну активність стосовно клітин ендотелію, що сприяло зниженню темпів атерогенезу та ступеню серцево-судинного ризику як в експериментальних дослідженнях на тваринах, так і в людській популяції [10]. Поряд із тим, на протязі останніх 10 років з'являються повідомлення про підвищення ризику розвитку ЦД 2 типу у пацієнтів з МС при тривалому систематичному лікуванні статинами [10, 11], проте конкретних механізмів його розвитку встановлено не було, хоча й висловлювалась думка щодо можливості порушення чутливості тканин до інсуліну та виникаючих порушень функціонування β -клітин. Окрім того, наголошувалось на можливості прозапального впливу статинів в умовах зрушеного метаболізму [12], проте дослідженнями останніх років доведено, що підвищення рівня глюкози крові спостерігається і у пацієнтів, які не мали ознак МС і це підвищення не залежало ні від часу прийому, ні від типу молекули засобу [13]. Проте, все ж таки, наявність даних епідеміологічних та патофізіологічних досліджень щодо зв'язку між гіперглікемією та збільшенням серцево-судинної або загальної смертності у хворих на ЦД дозволили рекомендувати більш обережний підхід використання статинів через потенційний ризик опосередкованої ними гіперглікемії та можливість розвитку ЦД [14]. Викладене вище, таким чином, передбачає необхідність подальшого пошуку альтернативи у профілактиці атерогенезу із зниженням ризику розвитку гіперглікемії і особливо - у пацієнтів з МС.

Оскільки запальний процес низької інтенсивності сприяє розвитку та прогресуванню атеросклеротичного процесу, ми звернули увагу на окремі засоби, які можуть володіти інтегральним антиатеросклеротичним ефектом і, зокрема, поліфенольні сполуки природного походження, що активують численні механізми протизапальної активності клітин [15]. Поліфеноли є похідними фенілаланіну, що у своїй структурі містять ароматичні кільця і реактивні гідроксильні групи, біодоступність та висока фармакологічна активність цих препаратів пояснюється подібністю їх структури з активними речовинами організму [16].

Поліфеноли - це велике та неоднорідне сімейство біоактивних молекул, які містяться у численних харчових джерелах. Біофлавоноїди зустрічаються у різних видах рослин: таких як яблука, абрикоси, виноград, сливи, чорниця, ожина, смородина,

вишня, цибуля, гострий перець, помідори черрі, шпинат, салат, селера, броколі. Зазначимо, що кількісне підрахування вжитих поліфенолів - доволі складна задача як через сезонну і географічну мінливість поліфенольного складу харчових продуктів, стиглості їжі під час збирання, її зберігання перед споживанням, так і через обмеження даних про поліфенольний склад їжі. Більше того, поліфеноли мають неоднорідний розподіл в харчових продуктах, зазвичай концентруються у зовнішніх шарах і очищення та/або обробка продуктів може також мати суттєвий вплив на вміст у них поліфенолів.

Поліфеноли володіють кількома біологічними ефектами, включаючи протизапальну, протівірусну та протипухлинну активність, гальмування агрегації та адгезії тромбоцитів та вазодилатацію судинної ендотеліальної клітини, що є сприятливими при численних серцево-судинних захворюваннях, в тому числі артеріальній гіпертензії, атеросклерозі та окремих його формах [17]. Показано позитивний вплив дієтичних поліфенолів на маркери факторів серцево-судинного ризику, включаючи рівень АТ, функцію ендотелію і рівень проатерогенних фракцій ліпідів. Висловлено припущення, що позитивний вплив на артеріальну гіпертензію дієтичних поліфенолів опосередковується саме через їх протизапальну та антиоксидантну дію і посилення синтезу оксиду азоту (NO), при цьому протизапальний ефект пов'язаний зі зниженням експресії ядерного фактора- κ B (NF- κ B), тоді як антиоксидантний ефект - з підвищенням ферментативної активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази [18], а зниження АТ при есенціальній гіпертензії опосередковується саме сукупним впливом цих механізмів [19].

COVID-19 та есенціальна гіпертензія

Розвиток пандемії COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, яка вразила сотні мільйонів людей у всьому світі та спричинила мільйони смертей, призвела до найбільшого падіння середньої тривалості життя з часів Другої світової війни. Використання стандартів лікування на основі доказової медицини COVID-19 (антикоагулянти, кортикостероїди, протизапальні препарати, оксигенаційна терапія та вентиляція), здається, позитивно відбилось на отриманих результатах і переважна більшість хворих одужує спонтанно або після лікування гострої фази. В той же час, зростанням кількості пацієнтів, що одужали від COVID-19, формуються питання подальшої стратегії їх ведення, а першорядним стає питання різнонаправленої реабілітації пацієнтів, що перехворіли на це захворювання. В даний час COVID-19 визнаний поліорганною хворобою з широким спектром проявів і подібно до підгострих вірусних синдромів, опи-

саних у тих, хто видужав від інших вірулентних епідемій коронавірусу, кількість повідомлень про стійкі та тривалі ефекти після перенесеного гострого COVID-19 стає все більше, особливо серед пацієнтів, що були госпіталізовані [20, 21]. Точне визначення цих довготривалих ускладнень, а також тривалість хронічних симптомів після першого прояву наразі відсутнє, термін «синдром після гострого COVID-19» або «постковідний» синдром був запропонований для визначення симптомів та відхилень, що зберігаються або спостерігаються після 12 тижнів від початку гострого COVID-19 та не можуть бути віднесені до альтернативних діагнозів, а механізми, що призводять до відстрочених ускладнень COVID-19, залишаються нез'ясованими (хоча, ймовірно, вони є різноманітними та викликають зміни в різних органах і системах). Окрім потенційних наслідків початкових пошкоджень органів слід вирішити питання посилюючих факторів, таких як постійне запалення низького ступеня та дисфункція ендотелію [21].

На даний час представлені результати кількох досліджень, що демонструють різноманітність довгострокових ускладнень COVID-19. Навіть якщо частота цих ускладнень не є високою, наявність величезної кількості людей, що була інфікована SARS-CoV-2 дозволяє припустити, що це буде проблемою громадського здоров'я і що призведе до значного споживання ресурсів охорони здоров'я. Крім того, останні дані свідчать про те, що у значної частини пацієнтів з COVID-19 наявні фактори ризику розвитку атеросклерозу, що включають артеріальну гіпертензію, ожиріння, цукровий діабет, а також куріння. Оскільки важка респіраторна вірусна інфекція індукує гіпоксемію та аномальні зміни гемодинаміки, посилена варіабельність АТ може також спричинити серцево-судинні події у пацієнтів із COVID-19 з факторами ризику розвитку атеросклерозу - ці механізми, ймовірно, діють односпрямовано, викликаючи пошкодження серця і судин, що призводить до серйозних клінічних проявів, таких як гострий інфаркт міокарду (ГІМ), шлуночкові аритмії та застійна серцева недостатність [22].

Виходячи з результатів секвенування генів та подібності білків-шипів на поверхні вірусу, подібних до вірусу ГРВІ, новий коронавірус, як вважають, для проникнення в клітину використовує рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) [23, 24]. З урахуванням означеного вище було доведено потенційну корисність використання у лікуванні хворих на ЕГ та COVID-19 інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину I типу (БРА). Поряд з тим висловлювалась думка, що вплив на ренін-ангіотензинову систему (РАС)

може сприяти посиленню впливу вірусу на організм, проте клінічно значущих даних підвищеного ризику діагностики COVID-19 та/або наслідків госпіталізації, пов'язаних із застосуванням ІАПФ або БРА, не спостерігалось. Це дало змогу припустити, що для лікування відповідних пацієнтів немає потреби припиняти або змінювати лікування для зменшення ризику COVID-19 [25, 26], більше того, припинення використання у лікуванні інгібіторів РАС, включаючи БРА, у пацієнтів з нестабільним клінічним станом (ЕГ, серцева недостатність, ГІМ) може призвести до його погіршення стану та підвищення ризику смерті. Подальшими дослідженнями та проведенням багатофакторного аналізу було показано, що жоден з антигіпертензивних засобів, не асоціювався з підвищеним ризиком інфікування COVID-19. Окрема думка була висловлена відносно використання у лікуванні петльових діуретиків: оскільки у досліджуваній популяції петльові діуретики застосовувались частіше у пацієнтів із COVID-19, ніж у групі контролю, це могло бути відображенням наявності серйозних супутніх захворювань (серцева недостатність, порушення функції нирок), тяжкість яких не була адекватно визначена кількісно [27].

COVID-19 та метаболічний синдром

Існуючими даними у відкритому доступі констатовано, що в структурі хворих на COVID-19 у КНР частка артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань та діабету у пацієнтів із COVID-19 становила 17,1%, 16,4% та 9,7% відповідно, при цьому частота артеріальної гіпертензії, кардіо-цереброваскулярних захворювань та діабету була приблизно вдвічі, втричі та вдвічі (відповідно) вищою у відділеннях інтенсивної терапії, ніж у інших осіб, які не мали важкого перебігу захворювання [28]. Метааналіз останніх досліджень доводить, що МС та його складові суттєво пов'язані зі сприйнятливістю до інфекції SARS-CoV-2 та тяжкістю COVID-19. Посилена експресія ACE2, наявна ЕД та зрушений стан системи коагуляції, викликані порушенням регуляції адипоцитокінів при метаболічному синдромі, можуть відігравати вирішальну роль у розвитку важкого перебігу COVID-19 [28]. Змінена експресія ACE2, високі рівні глікованого гемоглобіну, печінкових ферментів (зокрема, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), інтерлейкіну-6, підвищений рівень гемоглобіну та лімфоцитопенія – все це є клініко-лабораторними проявами, які прогнозують розвиток важкого перебігу COVID-19. Отже, хоча клінічні звіти й демонструють, що у хворих на ЦД, порівняно зі здоровими особами, ризик зараження SARS-CoV-2 не є підвищеним, за наявності їх інфікування частіше розвивається важка форма, а отже й високий ризик можливих ускладнень [29].

Таким чином, враховуючи наслідки перенесеної інфекції SARS-CoV-2 та можливість повторного інфікування з метою запобігання важкого його перебігу нагальною є проблема комплексного підходу до лікування серцево-судинних захворювань та, зокрема, МС і його складових.

Підходи до лікування окремих складових МС

Початкове лікування МС, як відомо, передбачає модифікацію способу життя, включаючи зміни в дієті та підвищення фізичних навантажень. Справді, існують докази, які підтверджують уявлення про те, що дієта, фізичні вправи та фармакологічні втручання можуть гальмувати прогресування МС та ЦД 2 типу. Виходячи з оновлених практичних рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії (International Society of Hypertension) щодо лікування ЕГ, значення цільового артеріального тиску повинно становити менше 140/90 мм рт. ст., а у пацієнтів, що відповідають діагностичним критеріям ЦД, менше 130/80 мм рт. ст. Стратегія лікування повинна включати БРА, БКК та/чи тіазидний діуретик, а терапевтична тактика повинна включати зниження рівня глюкози та ліпідів крові [30]. Наголошується на тому, що якщо у пацієнта рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) становить >70 мг/дл (1,8 ммоль/л), наявне ураження органів-мішеней або ЛПНЩ >100 мг/дл (2,6 ммоль/л), до терапії рекомендовано включати статини як засоби первинної профілактики. Медикаментозна терапія гіперглікемії у пацієнтів з МС, як правило, починається із засобу, який підвищує чутливість до інсуліну (наприклад, представник класу бігуанідів метформін). Обов'язковою є зміна способу життя і особливо дієти, на що наголошувалось вище.

Доведеною є корисність таких продуктів харчування, що містять поліфеноли, і, зокрема, кверцетин, що збільшує біодоступність оксиду азоту [31, 32]. Кверцетин насамперед є скавенджером вільних радикалів та має здатність активувати ферменти власного антиоксидантного захисту організму. Він чинить протизапальну дію, що обумовлено блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Його антиоксидантна дія обумовлена здатністю нейтралізувати гідроксильний та супероксидний радикали, що є продуктами ліпопероксидації, він захищає ліпідний білок клітинних мембран від пошкоджень. Поєднання антиоксидантного та мембраностабілізуючого ефектів кверцетину призводить, таким чином, до зниження проникності та стабілізації капілярної стінки, що в результаті обумовлює підвищення енергетичного забезпечення кардіоміоцитів та кардіопротекторний ефект кверцетина [18]. Одночасно кверцетин інгібує ло-

кальні судинні механізми атерогенезу внаслідок усунення ретракції ендотелію та набряку інтими, що сприяє збільшенню міжэндотеліальних проміжків. Кверцетин властива також вазодилатуюча дія, обумовлена як прямим впливом на утворення ендотеліоцитами оксиду азоту, так і інактивації на рівні ендотелію аденозиндезамінази [16, 34]. Відповідно до даних Управління з контролю за продуктами та ліками США; лише деякі незначні побічні ефекти (головний біль, нудота та поколювання кінцівок) спостерігались при тривалому застосуванні кверцетину в дозі 1000 мг/добу. Європейське управління з безпеки харчових продуктів оприлюднило різноманітні медичні заяви, що лежать в основі захисних ефектів кверцетину проти окисних ушкоджень. Враховуючи сезонність харчових екстрактів флавоноїдів рекомендована дієтична норма загальних флавоноїдів становить від 250 до 400 мг/добу [34], при цьому існують дані, що дози кверцетину більше 500 мг/добу мають більш сприятливий вплив на рівень АТ. Нещодавнє дослідження довело, що звичне споживання флавоноїдів у Європі набагато нижче за кількістю, яка би мала суттєвий вплив на стан здоров'я [35], а також зазначається, що навіть відносно невелика кількість продуктів, багатих флавоноїдами, може бути корисною у зменшенні ризику серцево-судинних захворювань. Необхідно підкреслити, що кверцетин властивий широкий спектр протівірусних властивостей, які можуть впливати на кілька етапів вірулентності збудника - потрапляння вірусу, реплікація вірусу, складання вірусних частинок та модифікація білка, при цьому терапевтичні ефекти кверцетину можуть бути посилені одночасним застосуванням вітаміну С. Завдяки відсутності серйозних побічних ефектів та низьких витрат комбіноване введення цих двох сполук було введено в протоколи як з метою профілактики, так і раннього лікування інфекцій дихальних шляхів і особливо у пацієнтів із COVID-19 [36].

Заключення. Пандемія COVID-19 ще раз нагадала про необхідність вчасного виявлення, комплексного лікування ЕГ та запобігання віддаленим наслідкам при поєднанні обох захворювань, при цьому наявність окремих компонентів МС у хворих на COVID-19 значно погіршує перебіг останнього та прогноз у цілому. Крім стандартної, загальноприйнятої терапії цих захворювань запропоновано ряд засобів, що володіють антиоксидантним, вазодилататорним та протизапальним ефектами і одним із таких засобів є кверцетин, при цьому констатовано його позитивний вплив на рівень артеріального тиску, що передбачає його використання як доповнення до антигіпертензивної терапії.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується з'ясувати клінічну цінність добавок кверцетину в терапії ЕГ, реабілітації пацієнтів після перенесеного COVID 19, стабілізації дисліпідемії та інсулінорезистентності, а також коригування дозування та вивчення можливих лікарських взаємодій між кверцетином та антигіпертензивними препаратами.

References

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017 Jan; 317(2): 165–182. PMID: 28097354. doi: 10.1001/jama.2016.19043
2. WHO. Hypertension. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
3. Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2016 Apr; 67(4): 733-9. PMID: 26902492. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853
4. WHO. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Zahorodnyi MI, Svitsitskiy IA. Endotelialna dysfunktsiia pry arterialnii hipertenzii: suchasni pohliady na prychny y mekhanizmy rozvytku, diahnostyku ta korektsiiu [Endothelial dysfunction for arterial hypertension: modern views on the cause and mechanisms of development, diagnosis and correction]. *Praktykuiuchy likar*. 2013; (2): 17-27. [Ukrainian]
6. Musikhina NA, Gapon LI, Petelina TI, Makhneva EA, Emeneva IV. Features of endothelial dysfunction and heart rate variability in arterial hypertension and coronary heart disease. *Arterial hypertension*. 2016; 22(4): 414-424. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-414-424
7. Radenković M, Stojanović M, Potpara T, Prostran M, Therapeutic Approach in the Improvement of Endothelial Dysfunction: The Current State of the Art. *BioMed Res Int*. 2013; 2013: 252158. PMID: 23509696; PMCID: PMC3581156. doi: 10.1155/2013/252158
8. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2009 Nov; 32 Suppl 2(Suppl 2): S314-21. PMID: 19875572; PMCID: PMC2811443. doi: 10.2337/dc09-S330
9. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 21; 352(16): 1685-95. PMID: 15843671. doi: 10.1056/NEJMra043430
10. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017; 5(1): e000438. PMID: 29081977. PMCID: PMC5652620. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000438
11. Ganda OP. Statin-induced diabetes: incidence, mechanisms, and implications. *F1000Res*. 2016 Jun 24; 5: F1000 Faculty Rev-1499. PMID: 27408693; PMCID: PMC4926726. doi: 10.12688/f1000research.8629.1
12. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 22; 305(24): 2556-64. PMID: 21693744. doi: 10.1001/jama.2011.860
13. Kim J, Lee HS, Lee KY. Effect of statins on fasting glucose in non-diabetic individuals: nationwide population-based health examination in Korea. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Dec 5; 17(1): 155. PMID: 30518364. PMCID: PMC6280428. doi: 10.1186/s12933-018-0799-4
14. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, Chapman MJ, Arca M, Aversa M, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2014 Jun; 15(1): 1-15. PMID: 24840509. doi: 10.1016/j.atherosclerossup.2014.04.001
15. Chekalina NI, Shut' SV, Trybrat TA, Burmak YuH, Petrov YeYe, Manusha Tul, et al. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiad Lek*. 2017; LXX(4): 707-711.
16. Andriantsitohaina R, Auger C, Chataigneau T, Étienne-Selloum N, Li H, Martínez MC, et al. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols. *Br J Nutr*. 2012 Nov 14; 108(9): 1532-49. PMID: 22935143. doi: 10.1017/S0007114512003406
17. Brüll V, Burak C, Stoffel-Wagner B, Wolfram S, Nickenig G, Müller C, et al. Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-) hypertension: a randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *Br J Nutr*. 2015 Oct 28; 114(8): 1263-77. PMID: 26328470; PMCID: PMC4594049. doi: 10.1017/S0007114515002950
18. Chekalina N, Burmak Y, Petrov Y, Borisova Z, Manusha Y, Kazakov Y, et al. Quercetin reduces the transcriptional activity of NF-κB in stable coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2018 Sep-Oct; 70(5): 593-597. PMID: 30392493; PMCID: PMC6204471. doi: 10.1016/j.ihj.2018.04.006

19. Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev.* 2016 Jul; 17(7): 573-86. PMID: 27079631. doi: 10.1111/obr.12409
20. LaVergne SM, Stromberg S, Baxter BA, Webb TL, Dutt TS, Berry K, et al. A longitudinal SARS-CoV-2 biorepository for COVID-19 survivors with and without post-acute sequelae. *BMC Infect Dis.* 2021 Jul 13; 21(1): 677. PMID: 34256735. PMCID: PMC8276222. doi: 10.1186/s12879-021-06359-2
21. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr; 27(4): 601-615. PMID: 33753937. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
22. Shibata S, Arima H, Asayama K, Hoshida S, Ichihara A, Ishimitsu T, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res.* 2020 Oct; 43(10): 1028-1046. PMID: 32737423. PMCID: PMC7393334. doi: 10.1038/s41440-020-0515-0
23. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circulation Res.* 2020; 126: 1456-74. PMID: 32264791; PMCID: PMC7188049. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
24. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA.* 2020 Jun 16; 323(23):2427-2429. PMID: 32432657. PMCID: PMC7240631. doi: 10.1001/jama.2020.8707
25. Morales DR, Conover MM, You SC, Pratt N, Kostka K, et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *Lancet Digit Health.* 2021 Feb; 3(2): e98-e114. PMID: 33342753; PMCID: PMC7834915. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30289-2
26. Soleimani A, Kazemian S, Karbalai SS, Aminorroaya A, Shajari Z, Hadadi A, et al. Effects of Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) on In-Hospital Outcomes of Patients With Hypertension and Confirmed or Clinically Suspected COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020 Dec 31; 33(12): 1102-1111. PMID: 32920644. PMCID: PMC7543264. doi: 10.1093/ajh/hpaa149
27. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18; 382(25): 2441-2448. PMID: 32356628. PMCID: PMC7206932. doi: 10.1056/NEJMoa2008975
28. Yanai H. Metabolic Syndrome and COVID-19. *Cardiol Res.* 2020 Dec; 11(6): 360-365. PMID: 33224380. PMCID: PMC7666594. doi: 10.14740/cr1181
29. Nigro E, Perrotta F, Polito R, D'Agnano V, Scialò F, Bianco A, et al. Metabolic Perturbations and Severe COVID-19 Disease: Implication of Molecular Pathways. *Int J Endocrinol.* 2020 Nov 28; 2020: 8896536. PMID: 33312199. PMCID: PMC7703458. doi: 10.1155/2020/8896536
30. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020 Jun; 75(6): 1334-1357. PMID: 32370572. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
31. Shatylo V, Antoniuk-Shcheglova I, Naskalova S, Bondarenko O, Havalko A, Krasnienkov D, et al. Cardio-metabolic benefits of quercetin in elderly patients with metabolic syndrome. *Pharma Nutrition.* 2021 Mar; 15: 100250. doi: 10.1016/j.phanu.2020.100250
32. Tabrizi R, Tamtaji O R, Mirhosseini N, Lankarani KB, Akbari M, Heydari ST, et al. The effects of quercetin supplementation on lipid profiles and inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 60(11): 1855-1868. PMID: 31017459. doi: 10.1080/10408398.2019.1604491
33. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020 May; 109(5):531-538. PMID: 32161990. PMCID: PMC7087935. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
34. Peluso I, Palmery M. Flavonoids at the pharma-nutrition interface: Is a therapeutic index in demand? *Biomed Pharmacother.* 2015 Apr; 71: 102-7. PMID: 25960223. doi: 10.1016/j.biopha.2015.02.028
35. Serban MC, Sahebkar A, Zanchetti A, Mikhailidis DP, Howard G, Antal D, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of Quercetin on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jul 12; 5(7): e002713. PMID: 27405810. PMCID: PMC5015358. doi: 10.1161/JAHA.115.002713
36. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol.* 2020 Jun 19; 11: 1451. PMID: 32636851. PMCID: PMC7318306. doi: 10.3389/fimmu.2020.01451

УДК 616.9:616-008.9-085

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О НАПРАВЛЕНИЯХ ТЕРАПИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И COVID-19 И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ ОТДАЛЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Иваницкая Т. А., Казаков Ю. М., Петров Е. Е., Бурмак Ю. Г.

Резюме. В статье представлена информация о направлениях терапии пациентов с первичной артериальной гипертензией и проявлениями метаболического синдрома, и их эффективности в предотвращении развития отдаленных осложнений перенесенного COVID 19.

Пандемия острого респираторного синдрома, вызванная SARS-CoV-2, требует изменений в подходе к лечению и профилактике метаболического синдрома и эссенциальной гипертензии, поскольку наличие этой коморбидности ухудшает течение и прогноз инфекционного заболевания. Освещены отдельные патогенетические связи между этими патологическими состояниями. Отмечается ключевая роль сбалансированного и здорового питания как составляющей здорового образа жизни, в поддержании оптимального функционального состояния сердечно-сосудистой системы, подчеркиваются конкретные изменения. Также указано, что течение инфекционного заболевания, вызванного SARS-CoV-2 у больных, страдающих метаболическим синдромом, является тяжелым и чаще приводит к осложнениям. Поскольку COVID-19 признан полиорганной болезнью широким спектром проявлений и появлением длительных отдаленных симптомов, проанализированы данные о ходе этого заболевания у пациентов с эссенциальной гипертензией и метаболическим синдромом. Эндотелиальная дисфункция освещена как одна из патогенетических звеньев, сочетающий эссенциальной гипертензией, инсулинорезистентность и атеросклероз, и рассмотрены варианты ее коррекции. Приведены стандарты терапии эссенциальной гипертензии и метаболического синдрома учитывая пандемию COVID-19.

Представлена информация о способности статинов повышать уровень глюкозы в крови при длительном употреблении, особенно у пациентов с метаболическим синдромом и предложен ряд средств, обладающих антиоксидантным, вазодилаторным и противовоспалительным эффектом и не вызывают повышения гликемии, в частности кверцетин. Выявленное его положительное влияние на уровень артериального давления, предусматривает его использование в качестве дополнения к лечению артериальной гипертензии. Комбинация кверцетина и витамина С рассматривается как дополнение к основной терапии при заболевании COVID-19 и его отдаленных осложнений.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, COVID-19, кверцетин, метаболический синдром.

UDC 616.9:616-008.9-085

Current Data on the Directions of Therapy of Essential Hypertension in Patients with Metabolic Syndrome and COVID-19 and Possibilities for Prevention of Long-Term Complications

Ivanytska T. A., Kazakov Yu. M., Petrov Ye. Ye., Burmak Yu. G.

Abstract. The review article includes information on data on the treatment of patients with essential hypertension and manifestations of metabolic syndrome and their effectiveness in preventing the development of long-term complications of COVID-19.

The pandemic of acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2 requires changes in the approach to the treatment and prevention of metabolic syndrome and essential hypertension, as the presence of these comorbidities worsens the course and prognosis of infectious disease. Some pathogenetic links have been identified that affect these pathological conditions. Emphasis is placed on the key role of a balanced and healthy diet, as a component of a healthy lifestyle, in maintaining the optimal functional state of the cardiovascular system. It is also noted that the course of infectious disease caused by SARS-CoV-2 in patients with metabolic syndrome is more severe and more often leads to complications. Since COVID-19 is recognized as a multi-organ disease with a wide range of manifestations and long-term symptoms, data on the course of this disease in patients with hypertension and metabolic syndrome were analyzed. Endothelial dysfunction is highlighted as one of the pathogenetic links that combines essential hypertension, insulin resistance and atherosclerosis, and options for its correction are considered. Standards for the treatment of essential hypertension and metabolic syndrome in view of the COVID-19 pandemic are presented. Information on the ability of statins to increase glycemia with long-term use, especially in patients with metabolic syndrome, is given.

Conclusion. A number of drugs that have antioxidant, vasodilator and anti-inflammatory properties that do not cause an increase in glycemia, including quercetin, have been proposed. Its positive effect on the level of blood pressure has been revealed, which implies its use as an adjunct to antihypertensive therapy.

The combination of quercetin and vitamin C is considered as an adjunct to basic therapy for COVID-19 disease and its long-term complications.

Further studies are planned to determine the clinical value of quercetin supplements in therapy of essential hypertension, rehabilitation of patients after COVID-19, stabilization of dyslipidemia and insulin resistance, as well as dose adjustment and study of possible drug interactions between quercetin and antihypertensive drugs.

Keywords: essential hypertension, COVID-19, quercetin, metabolic syndrome.

ORCID and contributionship:

Tatiana A. Ivanytska: 0000-0002-2556-7658 ^{C,D,F}

Yurii M. Kazakov: 0000-0003-2224-851X ^A

Yevhen Ye. Petrov: 0000-0003-0151-7696 ^B

Yuri G. Burmak: 0000-0002-2458-6005 ^E

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tatiana A. Ivanytska

Poltava State Medical University

Department of Propaedeutics of Internal Medicine with Patient Care, General Practice (Family Medicine)

10B, Rybalsky Lane, Poltava 36000, Ukraine

tel: +380509498898, e-mail: taivanytskaya@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 10.06.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування