

# Як досягнути цільового рівня артеріального тиску за Європейськими рекомендаціями 2018 року? Резервні можливості фітомолекул

М.М. Долженко<sup>1</sup>, В.А. Несукай<sup>1</sup>, С.А. Бондарчук<sup>1</sup>, О.В. Шершнева<sup>2</sup>, І.В. Чорна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет

У статті висвітлені питання поширеності артеріальної гіпертензії (АГ). Приділена увага питанням класифікації АГ та цільовому рівню артеріального тиску (АТ). Класифікація АГ за рівнем АТ, наявністю факторів кардіоваскулярного ризику, ураженням органів-мішеней та/або наявністю супутніх захворювань сприяє оптимізації індивідуального лікування. Корекція лікування проводиться також залежно від початкового рівня АТ та коморбідної патології. Акцентована увага на необхідності призначення у багатьох випадках одразу комбінованої антигіпертензивної терапії. Такими препаратами, крім багатьох відомих таблетованих лікарських засобів, є препарати рослинного походження. На прикладі препарату рослинного походження Неокарділ з позицій доказовості розглянуто місце флавоноїдів у лікуванні пацієнтів з АГ.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, коморбідні стани, комбінована таблетка, фітомолекули, флавоноїди.

На сьогодні головними причинами смертності є серцево-судинні захворювання, перше місце з яких посідає артеріальна гіпертензія (АГ). За даними EUROASPIRE IV, 58% хворих з підвищеним рівнем артеріального тиску (понад за 140/90 мм рт.ст.) не приймають антигіпертензивні ліки, а серед тих, хто приймає – тільки 62% досягають цільового рівня артеріального тиску (АТ). Як відомо, підвищений рівень АТ є потужним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та гострого інфаркту міокарда (ГІМ). В Україні у

82% хворих з ГІМ була діагностована АГ, причому майже всі хворі мали 2 та 3 стадію АГ [1]. Отже, ми бачимо, що проблема лікування та комплаєнса до антигіпертензивної терапії залишається важливою для пацієнтів з даним захворюванням. Але головним залишається питання: до якого рівня треба знижувати АТ? Який цільовий рівень АТ у 2018 році?

Сьогодні оприлюднені рекомендації ESC/ESH (2018) з ведення хворих на АГ. В європейських рекомендаціях 2018 року цільовим рівнем АТ визначено АТ <130/85 мм рт.ст. [2].

## Класифікація АГ та цільовий рівень АТ залежно від різних методів вимірювання

Також в Європейських рекомендаціях з артеріальної гіпертензії 2018 року залежно від показників АТ визначено ступені АГ. У табл. 1 наведена класифікація АГ розподілена за рівнем АТ, наявністю факторів кардіоваскулярного ризику, ураженням органів-мішеней (гіпертензивного поліорганного ураження) та/або наявності супутніх захворювань [2].

Показники цільового рівня АТ при різних методиках вимірювання наведено у табл. 2.

Подальша стратегія ведення пацієнтів залежить від виявленого рівня АТ, наявності факторів кардіоваскулярного ризику та супутніх захворювань, а також від віку пацієнтів. Європейські рекомендації з ведення пацієнтів з АГ 2018 року передбачають необхідність початку лікування АГ при офісному значенні АТ >140/90 мм рт.ст., крім пацієнтів старше 80 років [2] (табл. 3).

Таблиця 1

**Класифікація АГ за рівнем АТ, наявністю факторів кардіоваскулярного ризику, ураженням органів-мішеней та/або наявністю супутніх захворювань**

Стадії АГ	Інші фактори ризику, ураження органів-мішеней або захворювання	АТ (мм рт. ст.), ступінь			
		Високий нормальний САТ 130–139 ДАТ 85–89	1 ступінь САТ 140–159 ДАТ 90–99	2 ступінь САТ 160–179 ДАТ 100–109	3 ступінь САТ ≥180 ДАТ ≥110
Стадія 1 (неускладнена)	Відсутні фактори ризику	Низький ризик	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	1 або 2 фактори ризику	Низький ризик	Помірний ризик	Помірно високий ризик	Високий ризик
	≥3 факторів ризику	Низький-помірний ризик	Помірно високий ризик	Високий ризик	Високий ризик
Стадія 2 (безсимптомна хвороба)	Ураження органів-мішеней (гіпертензивні поліорганні ураження), ХХН 3 ст. або ЦД без ураження органів	Помірно високий ризик	Високий ризик	Високий ризик	Високий-дуже високий ризик
Стадія 3 (стійка хвороба)	Симптоматичні ССЗ, ХХН ≥4 ст., або ЦД з ураженням органів	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

**Примітки:** САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет; ХХН – хронічна хвороба нирок; ССЗ – серцево-судинні захворювання.

Референтні значення рівня АТ для діагностики АГ при різних методиках вимірювання

Методика вимірювання АТ	САТ та/або ДАТ (мм рт.ст.)
Офісне вимірювання (у клініці)	>140 та/або >90
Домашнє самостійне вимірювання	>135 та/або >85
24-годинне амбулаторне моніторування – ДМАТ (середній добовий АТ)	>130 та/або >80
24-годинне амбулаторне моніторування – ДМАТ (нічний АТ)	>120 та/або >70

Таблиця 3

Порогове значення офісного АТ для початку лікування

Вікові групи	Порогове значення офісного САТ (мм рт.ст.)					Порогове значення ДАТ (мм рт.ст.)
	АГ	+ ЦД	+ ХХН	+ ІХС	+ інсульт / ТІА	
18–65 років	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
65–79 років	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
≥80 років	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Порогове значення ДАТ (мм рт.ст.)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет; ХХН – хронічна хвороба нирок; ІХС – ішемічна хвороба серця; ТІА – транзиторна ішемічна атака.

Таблиця 4

Рівень АТ залежно від коморбідних станів у хворих з АГ

Вікові групи	Цільовий діапазон лікування офісного АТ, мм рт.ст.					Цільовий діастолічний діапазон при лікуванні, мм рт.ст.
	АГ	+ ЦД	+ ХХН	+ ІХС	+ інсульт/ТІА	
18–65 років	Цільове до 130 або нижче, при переносимості Не <120	Цільове до 130 або нижче, при переносимості Не <120	Цільове <40 до 130, при переносимості	Цільове до 130 або нижче, при переносимості Не <120	Цільове до 130 або нижче, при переносимості Не <120	<80 до 70
65–79 років	Цільове <140 до 130, при переносимості	Цільове <140 до 130, при переносимості	Цільове <140 до 130, при переносимості	Цільове <140 до 130, при переносимості	Цільове <140 до 130, при переносимості	<80 до 70
≥80 років	Цільове <140 до 130, при переносимості	Цільове <140 до 130, при переносимості	Цільове <140 до 130, при переносимості	Цільове <140 до 130, при переносимості	Цільове <140 до 130, при переносимості	<80 до 70
Цільовий діастолічний діапазон при лікуванні, мм рт.ст.	<80 до 70	<80 до 70	<80 до 70	<80 до 70	<80 до 70	

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет; ХХН – хронічна хвороба нирок; ІХС – ішемічна хвороба серця; ТІА – транзиторна ішемічна атака.

Особливостями Європейських рекомендацій з ведення пацієнтів з АГ 2018 року є також нові цільові діапазони АТ при лікуванні пацієнтів (табл. 4).

Такі цільові діапазони дають змогу краще ідентифікувати рекомендовану верхню межу АТ та нижню межу безпеки при лікуванні АГ відповідно до віку пацієнта при коморбідних захворюваннях.

#### Яка стратегія призначення лікарських засобів при неускладненій АГ?

1. Призначати в 1 таблетці. Починати лікування комбінацією з двох лікарських засобів(ЛЗ): інгібітор АПФ або БРА + АК або діуретик. Розглянути монотерапію у групі низького ризику АГ 1 ступеня або у пацієнтів літнього віку (>80 років), або ослаблених пацієнтів.

2. Призначати в 1 таблетці. Другий крок. Потрійна комбінація ЛЗ: інгібітор АПФ або БРА + АК + діуретик.

3. Дві таблетки. Третій крок. Потрійна комбінація ЛЗ + спіронолактон або інший ЛЗ. Резистентна АГ. Додати спіронолактон (25–50 мг) або інший діуретик, альфа-блокатор або

бета-блокатор. Розглянути направлення до спеціалізованого центру для подальшого обстеження [2].

#### Яка стратегія призначення лікарських засобів при АГ у поєднанні з ІХС?

1. Призначати в 1 таблетці. Починати лікування комбінацією з двох ЛЗ: інгібітор АПФ або БРА + АК або бета-блокатор, або бета-блокатор + діуретик. Розглянути монотерапію у групі низького ризику АГ 1 ступеня або у пацієнтів літнього віку (>80 років), або ослаблених пацієнтів.

2. Призначати в 1 таблетці. Другий крок. Потрійна комбінація ЛЗ (див. зазначене вище). Розглянути початок терапії, коли систолічний АТ ≥130 мм рт.ст. у пацієнтів з високим ризиком виникнення серцево-судинних захворювань.

3. Дві таблетки. Третій крок. Потрійна комбінація ЛЗ + спіронолактон або інший ЛЗ. Резистентна АГ. Додати спіронолактон (25–50 мг) або інший діуретик, альфа-блокатор, або бета-блокатор. Розглянути направлення до спеціалізованого центру для подальшого обстеження.

**Яка стратегія призначення лікарських засобів при АГ у поєднанні з тахікардією та зниженою фракцією викиду?**

1. Початок терапії. Інгібітор АПФ або БРА + діуретик (або петлевий діуретик) + бета-блокатор.
2. Крок 2. Інгібітор АПМ або БРА + діуретик (або петлевий діуретик) + бета-блокатор + антагоніст мінерало-кортикоїдних рецепторів.

**Яка стратегія призначення лікарських засобів при АГ у поєднанні з фібриляцією передсердь?**

1. Починати лікування комбінацією з двох ЛЗ: інгібітор АПФ або БРА + бета-блокатор або недигідропіридиновий АК. Або бета-блокатор + АК.
2. Крок 2. Потрійна терапія. Інгібітор АПФ або БРА + бета-блокатор + дигідропіридиновий АК або діуретик. Або бета-блокатор + дигідропіридиновий АК + діуретик [2].

**Яка стратегія призначення лікарських засобів при АГ у поєднанні з хворобою нирок?**

1. Призначати в 1 таблетці. Починати лікування комбінацією з двох ЛЗ: інгібітор АПФ або БРА + АК. Або інгібітор АПФ або БРА + діуретик (або петлевий діуретик). Розглянути бета-блокатори на будь-якому етапі, коли є певні критерії для їх використання, наприклад, серцева недостатність, стенокардія, перенесений ІМ, фібриляція передсердь або жінки молодого віку, які мають або планують вагітність.
2. Призначати в 1 таблетці. Другий крок. Потрійна комбінація ЛЗ: інгібітор АПФ або БРА + АК + діуретик (або петлевий діуретик).
3. Дві таблетки. Третій крок. Потрійна комбінація ЛЗ + спіронолактон або інший ЛЗ. Резистентна АГ. Додати спіронолактон (25–50 мг) або інший діуретик, альфа-блокатор або бета-блокатор [2].

**Комбінована пігулка: за чи проти?**

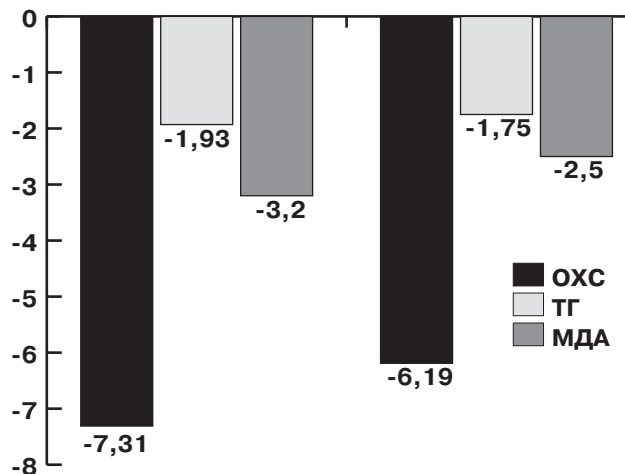
Слід відзначити, що в Європейських рекомендаціях з ведення пацієнтів з АГ 2018 року перевага надається поєднанню кількох лікарських засобів в одній таблетці [2]. Такий підхід передбачає:

- переважне застосування комбінованої терапії двома препаратами на початку лікування, яке рекомендується для більшості пацієнтів з АГ;
- стратегію лікування однією пігулкою при АГ з бажаним використання комбінації ЛЗ для більшості пацієнтів;
- спрощені алгоритми лікування ЛЗ з переважним використанням інгібіторів АПФ або БРА у поєднанні з АК та тіазидними / тіазидоподібними діуретиками як основна стратегія лікування для більшості пацієнтів та з використанням бета-блокаторів за конкретних показань [2].

**Які класи антигіпертензивних препаратів рекомендовано застосовувати для лікування АГ?**

Як зазначалось вище, під час лікування АГ в арсеналі лікаря залишаються усі попередні класи ЛЗ, оскільки вони довели здатність знижувати АТ, зменшувати кількість кардіоваскулярних подій у плацебо-контрольованих дослідженнях, їм притаманна достатня еквівалентність щодо зниження рівня кардіоваскулярної та загальної захворюваності/смертності. Крім того доведено, що позитивні зміни пов'язані переважно з безпосереднім зниженням АТ. Ці висновки були оголошені у попередніх рекомендаціях і за останній час були знову підтверджені проведеними мета-аналізами.

- Отже, існує 5 основних класів антигіпертензивних препаратів:
- блокатори РААС (інгібітори АПФ та БРА);
  - дигідропіридинові антагоністи кальцію;
  - тіазидові діуретики;
  - тіазидоподібні діуретики;
  - бета-адреноблокатори.



**Малюнок. Вплив Неокарділу на дисліпидемію та ПОЛ**

При цьому зазначається, що бета-адреноблокатори повинні призначатись при певних клінічних ситуаціях, а комбінація двох блокаторів РААС (інгібітору АПФ та БРА) шкідлива.

У разі недостатнього контролю або недосягненні цільового рівня АГ можна додатково призначати інші антигіпертензивні ЛЗ, зокрема антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон), альфа-адреноблокатори (доксазозин), антигіпертензивні препарати центральної дії (моксонідин), антигіпертензивні препарати з комбінованим механізмом дії (урапідил) [2].

**Чи є місце фітомолекулам у лікуванні АГ у доказовій медицині?**

Селективні фітомолекули – сучасна генерація високотехнологічних сполук рослинного походження.

Селективні фітомолекули є результатом екологічно сприятливих умов культивування рослин, науково обґрунтованої якісної селекції певних фітохімічних фракцій, їх стандартизації та клінічно доведеної ефективності. Які переваги сучасних фітомолекул? На відміну від синтетичних засобів сучасні фітомолекули мають малу кількість побічних реакцій, навіть у разі тривалого застосування за ефективністю не поступаються синтетично синтезованим речовинам та використовуються як альтернатива або доповнення до синтетичних препаратів [3].

За результатами численних клінічних досліджень *in vivo*, на відміну від синтетичних препаратів фітомолекули мають високий ступінь очищення фітохімічних фракцій, ефективність і безпеку фракцій.

Сучасним препаратом, в якому застосовуються фітомолекули, є препарат Неокардил (Valartin pharma), до складу якого входять флавоноїди: 150 мг листя і квіток глоду, 50 мг листя гінко білоба, 50 мг екстракт коренів, пуерарії лопатевої [4, 5].

**Доказова база застосування флавоноїдів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями**

У Cochrane database Syst Rew 2008 року представлено мета-аналіз 14 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень хворих, які мали хронічну серцеву недостатність (885 пацієнтів із ХСН, класи за NYHA I–III). Дослідження довели, що застосування екстракту глоду збільшує показники максимального навантаження, толерантності до фізичного навантаження та зменшує задишку [6]. За кінцевими точками максимального рівня навантаження застосування екстракту глоду у пацієнтів з ХСН достовірно було значно успішнішим, ніж плацебо (середня різниця 7 Вт, 95% довірчий інтервал,  $p < 0,01$ ;  $n = 311$ ) [6].

В іншому дослідженні регулярне вживання флавоноїдів знижує ризик смерті від ІХС у чоловіків похилого віку [7].

Крім того, ще у 1995 році було доведено, що вживання екстракту глуду протягом 1 міс значно знижує рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів [8] (малюнок).

Результати останніх досліджень довели, що глід зменшує рівень ХС, ЛПНЩ, ТГ, а також збільшує витривалість навантаження у пацієнтів із СН НУНА ІІ ФК [9].

Відносно пуерарії та її глікозидів доведено, що вони мають біологічно активні ізофлаваноїди, які чинять антиоксидантну та гіпохолестеринемічну дію [10].

Доведено, що пуерарин пригнічує активність AR (альдоз-редуктази), блокує експресію фібронектину, альфа-В-кристаліни, TGF-бета-2, перешкоджаючи розвитку ускладнень цукрового діабету (у тому числі катаракти) [11].

Спостерігається антитромботичний ефект пуерарії. Так, антиагрегаційна активність пуерарії не поступається ефектом до аспірину [12].

Відомо, що гінка білоба покращує реологічну властивість крові, зменшує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, знижує тромбоутворення. Відомі такі властивості цієї рослини, як антиоксидантна та протизапальна.

#### Який ефект комбінації флаваноїдів, які містяться у препараті Неокардил?

У дослідженні препарату Неокардил у 102 хворих на АГ було виявлено статистично достовірно більше пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ при домашньому та офісному вимірюванні АТ протягом 2 міс спостереження при застосуванні Неокардилу. Так, у групі Неокардилу 82% хворих досягли рівня АТ 140/90 мм рт.ст. порівняно із 60% хворих контрольної групи ( $p=0,0076$ ) при домашньому вимірюванні, при офісному вимірюванні – 78% і 56% відповідно ( $p=0,0093$ ) [3].

#### Как достичь целевого уровня артериального давления с учетом Европейских рекомендаций 2018 года? Резервные возможности фитомолекулы М.Н. Долженко, В.А. Несукай, С.А. Бондарчук, О.В. Шершнева, И.В. Черная

В статье освещены вопросы распространенности артериальной гипертензии (АГ). Уделено внимание вопросам классификации АГ и целевому уровню артериального давления (АД). Классификация АГ по уровню АД, наличием факторов кардиоваскулярного риска, поражению органов-мишеней и/или наличию сопутствующих заболеваний способствует оптимизации индивидуального лечения. Коррекция лечения проводится также в зависимости от начального уровня АД и коморбидной патологии. Акцентировано внимание на необходимости назначения во многих случаях сразу комбинированной антигипертензивной терапии. Такими препаратами, кроме многих известных таблетированных лекарств, являются также препараты растительного происхождения. На примере препарата растительного происхождения Неокардил с позиций доказательности рассмотрено место флавоноидов в лечении пациентов с АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, коморбидные состояния, комбинированная таблетка, фитомолекулы, флавоноиды.

Крім того, у хворих, які отримували Неокардил протягом перших 2 міс спостереження, фіксували статистично достовірне зниження рівня загального холестерину (ЗХ) –  $5,9\pm 1,3$  порівняно з  $5,01\pm 1,12$ ;  $p=0,0001$ , ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) –  $3,5\pm 1,12$  порівняно з  $3,0\pm 1,22$ ;  $p=0,0029$ , тригліцеридів (ТГ) –  $2,0\pm 0,4$  порівняно з  $1,6\pm 0,56$ ;  $p=0,0001$ , але рівень ліпопротеїдів високої щільності залишався без змін.

Крім того, спостерігалася достовірна різниця між групами після лікування щодо рівня ЗХ, ЛПНЩ та ТГ:  $5,01\pm 1,12$  у групі Неокардилу проти  $5,65\pm 1,21$  у контрольній групі ( $p=0,0001$ );  $3,0\pm 1,22$  проти  $3,64\pm 1,13$  ( $p=0,0001$ ) та  $1,6\pm 0,56$  проти  $1,97\pm 0,51$  відповідно ( $p=0,0001$ ) [3].

Слід відзначити вплив гіпоглікемічної, гіполіпідемічної дієти та фізичного навантаження на рівень глюкози венозної крові натщесерце та глікозильованого гемоглобіну (Hb1Ac) у досліджуваних хворих. Так, в обох групах спостерігалася достовірне зниження рівня глюкози ( $6,5\pm 1,6$  проти  $5,1\pm 1,78$ ;  $p<0,0001$  та  $6,5\pm 1,41$  проти  $5,6\pm 1,2$ ;  $p=0,0001$  відповідно) та Hb1Ac ( $6,5\pm 1,4$  проти  $5,8\pm 1,1$ ;  $p=0,001$  та  $6,4\pm 1,3$  проти  $5,9\pm 1,2$ ;  $p=0,0050$ ). Але у хворих, які отримували Неокардил, зниження рівня глюкози було більш вираженим через достовірну різницю між групами після лікування ( $5,1\pm 1,78$  у групі Неокардилу проти  $5,6\pm 1,2$  у контрольній групі;  $p=0,0234$ ).

#### ВИСНОВКИ

Отже, можна зробити висновок, що цільовий рівень артеріального тиску (АТ) сьогодні становить 130/80 мм рт.ст. та для його досягнення треба застосовувати комбіновану антигіпертензивну терапію в одній таблетці. Крім того, базуючись на даних доказової медицини, застосування сучасних фітомолекул, таких, як Неокардил, допомагає досягнути цільового рівня АТ 130/80 мм рт.ст.

#### How to reach the target blood pressure level according to the 2018 European recommendations? Reserve possibilities of phytomolecules. M. M. Dolzhenko, V.A. Nesukai, S.A. Bondarchuk, O.V. Shershneva, I.V. Chorna

The article highlights the prevalence of arterial hypertension (AH). Attention is paid to the classification of hypertension and target blood pressure (BP). The classification of hypertension according to the level of blood pressure, the presence of cardiovascular risk factors, target organ damage and / or the presence of associated diseases helps to optimize individual treatment. Correction of treatment is also carried out depending on the initial level of blood pressure and comorbid pathology. Attention is focused on the need for the appointment in many cases, immediately combined antihypertensive therapy. Such drugs, in addition to many well-known tableted drugs, are also drugs of plant origin. On the example of the herbal preparation Neocardil, from the standpoint of evidence, the place of flavonoids in the treatment of patients with hypertension is considered.

**Key words:** arterial hypertension, comorbid conditions, combined tablet, phytomolecules, flavonoids. **Key words:** arterial hypertension, comorbid states, phyto-molecule, flavonoids.

#### Сведения об авторах

**Долженко Марина Николаевна** – Кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Несукай Виталий Анатольевич** – Кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Бондарчук Сергей Анатольевич** – Кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Шершнева Оксана Владимировна** – Кафедра семейной медицины Запорожского государственного медицинского университета, 69063 г. Запорожье, ул. Академика Амосова, 83

**Черная Инна Владимировна** – Кафедра внутренних болезней № 2 Запорожского государственного медицинского университета, 69118, г. Запорожье, ул. Привокзальная, 9; тел.: (061) 289-62-77

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Европейское исследование профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета EUROASPIRE IV: результаты госпитального этапа в Украине. Коваленко В.Н., Долженко М.Н., Несукай Е.Г. от группы исследователей EUROASPIRE IV в Украине / УЖЖ. – 2016. – № 4.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
3. Эффективность применения препарата Неокардил для регуляции когнитивной дисфункции у больных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний /М.М. Долженко, О.О. Нудченко, С.З. Лурье, Я.С. Дьяченко, К.С. Фарадж, К.А. Каминская, А.Я. Базилевич // Семейная медицина. – 2016. – № 2 (64). – С. 71–76.
4. Оцінювання ефективності застосування препарату Неокардил для зменшення факторів ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи при первинній профілактиці / М.М. Долженко, О.О. Нудченко, С.З. Лур'є, Х.А. Камінська, А.Я. Базилевич, І.В. Філімонова // Семейная медицина. – 2014. – № 6. – С. 45–50.
5. Применение Неокардила в лечении вегето-сосудистой дистонии //М.Н. Долженко, А.И. Фролов, О.И. Гай// НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ. – 2012. – № 8 (410).
6. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure// Cochrane datebase Syst Rev. – 2008. – Jan № 23 (1).
7. Hertog M.G.L., Feskens E.G.M., Kronhout d. Dietary antioxidants flavonoids and risk of cardiovascular disease:the Zutphen Erderly Stydy// The Lancet. – 1993. – V. 342. – Issue 8878. – P. 1008–1011.
8. Chen JD, Wu YZ, Tao ZL et al. Hawthorn (Shan Zha) drink and its lowering affect on blood lipids level in humans and rats. World Rev Nutr Diet. – 1995. – № 77. – P. 147–154.
9. Zapato J.M. Selections from current literature: effects of Hawthorn on th cardiovascular system/ Family Practice. – 1999. – Oxford University Press. – Vol. 16, № 5.
10. Chung Mi Ja, Sung Nak-Ju, Park Ch. et al. Antioxidative and hypocholesterolemic activites of water-soluble pueratin glycosides in HepG2 cells and C57 BL/6J mice//European Journal of Pharmacology. – 2008. – Vol. 578. – Issues 2–3. – P. 159–170.
11. Kim Y.S., Kim N.H., Jung D.H.et al. Genistein inhibits aldose reductase activity and high induced TGF-β2 expression in human lens epithelial cells//European Journal of Farmacology. – 2008. – Vol. 594. – Issues 1–3. – P. 18–25.
12. Biol. Pharm.Bull. Volume 5(10) 2002, Pages 1328–1332.

Статья поступила в редакцию 21.11.2018