УДК 616.12-008.46+616.127-005.8:615.27

<https://doi.org/10.30702/card:sp.2020.10.039/0380726>

Батушкін В. В., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх та професійних хвороб, завідувач кардіологічного відділення для хворих з інфарктом міокарда з блоком інтенсивної терапії

ВПНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Київська міська клінічна лікарня № 5, м. Київ, Україна

Можливості кардіопротекторної терапії в лікуванні та профілактиці серцевої недостатності в післяінфарктному періоді

Резюме. Останнім часом накопичені численні і досить переконливі дані ефективності та безпеки гіполіпемічних засобів, бета-адреноблокаторів, антитромбоцитарних і гіпотензивних препаратів у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) залежно від генезу останньої. Лікарям-практикам пропонується використовувати одночасно кілька медикаментів різних класів для зниження серцево-судинної смертності, а також ризику повторного інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. При ХСН метаболізм кардіоміоцитів може змінюватися залежно від стадії хвороби. Зміни, які виникають у постінфарктному періоді, мають компенсаторний характер, що сприяє частковому поліпшенню порушеного метаболізму, інші, навпаки, ще більше пригнічують процеси утворення енергії в міокарді.

У нашій статті ми обговоримо деякі можливості метаболічної терапії ХСН та перспективи в лікуванні й профілактиці за допомогою екстракту глоду, проаналізуємо особливості взаємодії деяких відомих кардіопротекторних препаратів з тривалою антитромбоцитарною терапією в післяінфарктному періоді. Призначення нового препарату додатково до лікування клопідогрелем, наприклад триметазидину, може негативно впливати на антитромбоцитарну активність клопідогрелю (дослідження TRACER, 2019). Як компроміс можливе використання деяких кардіопротективних препаратів рослинного походження.

Препарати глоду, що містять вазо- та кардіоактивні речовини, мають значний потенціал у лікуванні серцево-судинних захворювань. Різноманітний механізм дії глоду справляє значний вплив на різні ланки серцево-судинної системи.

Клінічні дослідження понад 4000 пацієнтів підтверджують, що стандартизовані екстракти глоду, ефективні як додаткова терапія при лікуванні ХСН I–III стадії за NYHA. Основні дворічні результати когортного дослідження WISO показали, що три кардинальні симптоми серцевої недостатності – втома ($p = 0,036$), стресове диспноє ($p = 0,020$) та серцебиття ($p = 0,048$) – були значно менш помітні після лікування у групі глоду, ніж у порівняльній групі. Кокранівський аналіз (2009) досліджень, присвячених екстракту глоду, включав 14 досліджень, де глід застосовували переважно як доповнення до звичайного лікування. Толерантність до фізичних навантажень упродовж лікування екстрактом глоду достовірно зростала. Так, виражена різниця середніх показників подвійного множення під час ВЕМ становила 122,76 Вт/хв. Тоді

як кінцево-діастолічний тиск у правому шлуночку та показник споживання кисню міокардом зменшувалися при лікуванні глодом (виважена різниця середніх 19,22 мм рт. ст. за 1 хв). Зафіксовані побічні явища були нечасті, легкі та швидкоминучі.

Спеціальний екстракт глоду показаний для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю II стадії за NYHA як альтернатива та доповнення до стандартних препаратів доказової медицини. Сприятливий вплив на клінічні симптоми дав змогу пацієнтам у групі Кратаегуса зменшити вживання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з 54 до 36 % ($p = 0,004$), серцевих глікозидів із 37 до 18 % ($p = 0,001$), діуретиків із 61 до 49 % ($p = 0,061$), бета-адrenoблокаторів із 33 до 22 % ($p = 0,052$).

Водночас дослідження SPICE, HERB CHF вказують на більшу ефективність препаратів Кратаегуса у лікуванні серцевої недостатності легкого і середнього ступеня тяжкості (I–II стадія за NYHA). Для тяжко хворого пацієнта можуть знадобитися вищі дози (1800 мг) для досягнення стійкого покращання результату. Аналіз даних, відомих на сьогодні, подає надію, але свідчить про необхідність більш цілеспрямованого підходу щодо дозування, відповідно до тяжкості захворювання.

Ключові слова: серцева недостатність у післяінфарктному періоді, профілактика, клопідогрель у поєднанні з триметазидином, препарати глоду в лікуванні серцевої недостатності.

Незважаючи на безсумнівні успіхи в організації допомоги пацієнтам з гострим інфарктом міокарда як на госпітальному, так і на амбулаторному етапах, смертність від хронічної серцевої недостатності (ХСН), що розвивається і прогресує в постінфарктному періоді, залишається серйозною невирішеною проблемою [1–3].

Згідно зі статистикою Центру з контролю і профілактики захворювань у США 2020 року (Center for Disease Control and Prevention), близько 5,7 млн дорослих американців страждають від ХСН і близько половини людей, у яких розвивається це захворювання, помирають протягом 5 років після встановлення діагнозу [4]. Наразі відомо, що гостра серцева недостатність у госпітальну фазу гострого інфаркту міокарда збільшує імовірність летального результату в 5,9 раза у жінок і в 5 разів у чоловіків, а відносний ризик смерті в стаціонарі для чоловіків майже втричі перевищує такий у жінок. З розвитком ХСН пов'язані такі показники, як вік, частота серцевих скорочень і рівень глікозильованого гемоглобіну [5].

За даними вчених зі Школи медицини Північно-Західного університету ім. Файнберга в Чикаго (Northwestern University Feinberg School of Medicine), останніми роками в США зросла кількість смертей від ХСН [6]. Дослідники представили дані про рівень смертності від ХСН серед 47,7 млн дорослих людей віком 35–84 років у період з 1999 по 2017 рік. З 1999 по 2012 рік рівень смертності від ХСН знизився з 78,7 до 53,7 на 100 тис. населення. Однак до кінця періоду дослідження (2018 рік) цей показник зріс до 59,3 смертельних випадки на кожні 100 тис. населення.

Сучасні рекомендації європейських і вітчизняних експертів чітко окреслюють коло лікарських засобів, що належать до стандартних у лікуванні ХСН [7]. Водночас у літературі неодноразово звертали увагу на невідповідність між рекомендаціями і вибором лікарських препаратів у клінічній практиці [8].

Нині накопичені численні і досить переконливі дані щодо ефективності та безпеки гіполіпідемічних засобів, бета-адреноблокаторів, антитромбоцитарних і гіпотензивних препаратів у хворих із ХСН залежно від генезу останньої [1, 7, 9]. Лікаря-практику пропонується використовувати одночасно кілька медикаментів різних класів для зниження серцево-судинної смертності, а також ризику повторного інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. Представники кожної з рекомендованих сучасними настановами груп препаратів здатні істотно змінити прогноз, але майже не дають симптоматичних ефектів, тобто негайно не покращують самопочуття хворого і, як правило, не полегшують наявні прояви ХСН [8].

У нашій статті ми обговоримо нові можливості метаболічної терапії в лікуванні та профілактиці ХСН за допомогою додавання екстракту глоду і особливості взаємодії деяких відомих кардіопротекторних препаратів з тривалою антитромбоцитарною терапією в післяінфарктному періоді.

Останні рекомендації щодо широкого використання аспірину в первинній профілактиці кардіоваскулярних подій піддаються суворій критиці. У дослідженні ASPREE (2018), що включало 19 114 осіб віком понад 65 років, було продемонстровано відсутність ефекту 100 мг аспірину у запобіганні кардіоваскулярним подіям [10]. Водночас кількість великих кровотеч зростала на 38 % ($p = 0,001$). Цікаво, що загальна смертність протягом 7 років спостереження також зростала в групі аспірину – на 14 % ($p < 0,05$), у тому числі від пухлин на 10 %. Останні дані відкидають судження про ефективну профілактику онкологічних захворювань в разі тривалого вживання низьких доз аспірину і зокрема колоноректального раку. В іншому дослідженні ARRIVE (2018) випробувалася спроможність 100 мг аспірину в первинній профілактиці кардіоваскулярних подій у 12 546 хворих віком 50–60 років середнього кардіоваскулярного ризику [11]. Автори знову не отримали переваги у призначенні аспірину, однак кількість кровотеч (шлунково-кишкових) зростала в 2,11 раза ($p = 0,007$). Велику крапку у визначенні ефективності в первинній профілактиці кардіоваскулярних подій за допомогою аспірину було поставлено дослідженням ASCEND (2018), в якому брало участь 15 480 хворих з цукровим діабетом віком понад 40 років. Протягом 7,3 року спостереження вдалося знизити кількість судинних подій на 12 % ($p = 0,01$), тоді як кількість кардіоваскулярних подій майже не змінилася. І знову автори наголошують на ризику зростання великих кровотеч (29 %; $p = 0,03$).

Найвагомішим був факт підвищення інтракраніальних (на 22 %) та гастроудоденальних (37 %) кровотеч. Слід також зазначити, що останніми десятиліттями зберігається проблема резистентності хворих до аспірину (нездатність аспірину пригнічувати синтез тромбоксану A2 або агрегацію тромбоцитів у цілому), частота якої коливається в широкіх межах від 1 до 61 % [13, 14], проте надійних тестів для виявлення аспіринорезистентності немає [14].

З огляду на високу геморагічну дію, широта використання аспірину у вторинній профілактиці кардіоваскулярних ускладнень постійно обмежується. Наразі дискутується питання щодо скорочення тривалості використання аспірину в складі подвійної антитромбоцитарної терапії при гострому коронарному синдромі (ГКС) після стентування з 1 року до кількох місяців. Деякі дослідження пропонують замінити аспірин на пероральні антикоагулянти в комбінації з клопідогрелем для певної групи хворих із ІХС з ознаками ХСН, периферичним атеросклерозом, цукровим діабетом тощо [15, 16].

Рисунк 1. Деякі симптоматичні ефекти клопідогрелю при ГКС у дослідженні CURE (The CURE investigators. New Engl J Med 2001; 345: 4944502) [20]

Примітка: * – значення p між групами = 0,026; ** – значення p = 0,007; *** – p = 0,003.

На відміну від аспірину клопідогрель залишається потужним антитромботичним засобом у тривалому лікуванні хворих з інфарктом міокарда. Ефективність і безпеку клопідогрелю підтверджено в багатьох великих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях та метааналізах [17–19]. За рахунок своїх властивостей він зменшує частоту повторного інфаркту, інсульту, необхідність додаткової реваскуляризації у хворих з гострим інфарктом міокарда.

З позицій доказової медицини, клопідогрель є одним з найбільш вивчених антитромбоцитарних препаратів, який у прогностичному плані зменшує розвиток тяжкої та рефрактерної до стандартної терапії післяінфарктної ішемії [20]. Важливо, що він достовірно на 16 % зменшує розвиток ХСН, тим самим запобігаючи негативному прогнозу перебігу гострого інфаркту міокарда (рисунк 1).

За сучасними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, клопідогрель слід призначати разом з аспірином негайно після встановлення діагнозу гострого інфаркту міокарда на догоспітальному етапі [21]. У 1-й день навантажувальна доза становить 300 мг, надалі – по 75 мг щодня протягом 9–12 міс. У разі виникнення потреби в проведенні аорто-коронарного шунтування, клопідогрель слід відмінити за 5 днів до операції [22]. Таким чином, у клінічних дослідженнях CURE, CAPRIE, CREDO та інших були отримані докази того, що клопідогрель є ефективним і безпечним засобом вторинної профілактики тромботичних ускладнень ГКС. Клопідогрель визнаний обов'язковим елементом антитромботичного лікування при стентуванні коронарних артерій. Дані досліджень COMMIT і CLARITY (50 тис. пацієнтів) з використанням стентування вказують на необхідність початку лікування клопідогрелем не менше, ніж за 6 годин до внутрішньокоронарного втручання. Причому навантажувальна доза клопідогрелю перед стентуванням має становити 600 мг [22, 23].

На сьогодні на Українському фармацевтичному ринку зареєстровано близько 30 препаратів клопідогрелю. Генерики хімічно еквівалентні оригінальним препаратам за активним компонентом, але можуть відрізнятися за такими характеристиками, як колір або розмір таблеток, інертна пов'язуюча речовина і наповнювачі, а також особливостями технологічного процесу виготовлення [24]. Відповідно до чинних правил для підтвердження безпеки й ефективності застосування генериків достатньо підтвердження їх біоеквівалентності [33]. Уперше такий порядок схвалення застосування генериків був закріплений у США законом Hatch – Waxman (1984) [25]. Біоеквівалентність може бути встановлена на підставі оцінювання максимальної концентрації препарату в крові, часу досягнення максимальної концентрації, а також за площею під кривою, що відбиває зміну концентрації в крові залежно від часу [26].

Одним із широко відомих генериків клопідогрелю є препарат Клодія, (компанія «Алвоген ІПКО»), який активно використовується в Україні, докази фармакокінетичної біоеквівалентності оригіналу якого були отримані в наукових установах Греції. Клодія випускається в таблетках по 75 мг. Препарат добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту незалежно від споживання їжі. Гальмування агрегації тромбоцитів спостерігається через 2 години після вживання навантажувальної дози (300 мг), максимальний ефект розвивається через

4–7 днів постійного приймання в дозі 75 мг/добу. Застосування Клодії показано у хворих з ГКС (у комбінації з аспірином) і у хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, із синдромом переміжної кульгавості. Препарат має добру переносимість. Подібно до інших антитромбоцитарних препаратів, Клодію слід з обережністю призначати хворим з підвищеним ризиком кровотечі. Його призначення протипоказане при гострій кровотечі, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки в стадії загострення, вагітності, тяжкій печінковій недостатності. Перед оперативним втручанням застосування Клодії слід припинити за 5–7 днів.

Поглиблений аналіз кількох великих досліджень засвідчив, що клопідогрель не завжди працює як ідеальний антиагрегант [15, 17, 21]. Приблизно у 30 % хворих, які приймають препарат, не відзначається достатнього пригнічення залежної від рецепторів P2Y₁₂ функції активованих тромбоцитів. Такі випадки позначаються як толерантність (нечутливість) до дії клопідогрелю, яка переважно пов'язана з нульовими мутаціями генів P450 (CYP) [15], здатних посилювати небажану взаємодію з лікарськими засобами, які часто використовують. Десять років тому був описаний негативний вплив блокатора протонної помпи омепразолу на зменшення антитромбоцитарної активності клопідогрелю *in vitro* [27]. Результати нещодавно опублікованого дослідження TRACER (2019) показали істотне погіршення антитромбоцитарного потенціалу клопідогрелю в разі додавання триметазидину [28]. Останній вважається препаратом метаболічної дії, який в умовах ішемії пригнічує активність 3-кетацил-коензим-А-тіолази в клітинах міокарда [29]. За рахунок цього препарат активує гліколіз та окиснювальне декарбоксилювання. За даними деяких авторів, використання триметазидину перешкоджає виснаженню джерел енергії (зокрема глікогену) в міокарді, накопиченню вільних радикалів та недоокиснених продуктів обміну. Під час лікування триметазидином значно зменшується клітинний ацидоз, знижується вміст іонів натрію та кальцію в кардіоміоцитах. За рахунок стабілізації фосфогліканів клітинної оболонки, препарат запобігає погіршенню функціонального стану еритроцитарних мембран, призводить до підвищення толерантності міокардіоцитів до гіпоксії, оскільки сприяє адекватному переносу кисню до мітохондрій кардіоміоцитів. У клінічних дослідженнях триметазидин покращує скоротливу здатність міокарда, підвищуючи фракцію викиду лівого шлуночка і запобігаючи розвитку серцевої недостатності [30, 31].

За даними Рекомендацій Європейського товариства кардіологів, триметазидин – єдиний метаболічний препарат, дозволений у гострому періоді інфаркту міокарда [1].

Лікар-практик за чинними стандартами лікування більшості хворим після перенесеного інфаркту міокарда з або без проведення черезко-

ну терапію та триметазидин. Однак останні роботи Seecheran N., Seebalack V., Seecheran R. et al. (2019), присвячені поєднаному лікуванню цими препаратами, показали певні обмеження. Досліджуваним хворим зі стабільною стенокардією високих градацій та які очікували на транскутанну коронарну реваскуляризацію автори призначали стандартну терапію з використанням інгібіторів АПФ, бета-адреноблокаторів і статинів високої інтенсивності. Як антитромбоцитарну терапію їм було призначено аспірин у дозі 81 мг на добу та клопидогрель 75 мг на добу. Усім хворим на вихідному етапі проведено дослідження АДФ-залежної агрегації тромбоцитів. Хоча у чверті пацієнтів остання була початково високою (рівень реактивності тромбоцитів (PRU) більше 208), при додаванні триметазидину тромбоцитарна активність навіть зростала у більшості хворих. Сумарний показник PRU, який визначали за допомогою Verify Now P2Y12, після лікування триметазидином був значно вищим, ніж до призначення препарату в середньому на 29 % ($p = 0,005$). Серйозних несприятливих подій автори не спостерігали, можливо, через невелику кількість досліджуваних хворих або незначний загальний час спостереження, однак цьому негативному факту медикаментозної взаємодії слід приділяти більше уваги з боку широкої медичної спільноти.

Препарати глоду посідають вагоме місце в лікуванні серцево-судинної патології [32]. За рахунок присутності олігопроціанідів, глід володіє багатьма позитивними властивостями, зокрема справляє антиоксидантну, антиатеросклеротичну, вазодилатаційну та цитопротекторну дію на серцево-судинну систему (рисунк 2) [33–37]. Поєднання флавоноїдів та проціанідинів у препаратах глоду продемонстрували високу антиоксидантну активність *in vitro* [38]. Антипроліферативний ефект пов'язують з опосередкованою регуляцією каспаз сигнального шляху, що впливають на гальмування апоптозу ендотеліальних і міокардіальних клітин [33, 36].

Найбільш досліджений компонент глоду – WS 1442 – являє собою сухий екстракт листя глоду з квітами (співвідношення 4–6,6 : 1), з доведеним умістом 17,3–20,1 % олігомерних проціанідинів. Новітні дослідження підтвердили, що дійсно WS 1442 – спеціальний екстракт *Crataegus oxycantha* – викликає ендотелій-залежну NO-опосередковану вазорелаксацію (за допомогою фосфорилляції eNOS серину 1177) в ізольованих фрагментах артерій [35].

Клінічні випробування з лікування ХСН препаратами глоду розпочалися на початку нинішнього тисячоліття [39–41]. У 2002 році Schroder D., Weiser M., Klein P. призначали гомеопатичний препарат глоду кралонін 218 хворим з ХСН легкого ступеня (II функціонального класу (ФК) за NYHA), що продемонстрував позитивний ремоделюючий ефект на параметри лівого шлуночка не гірший, ніж у інгібіторів АПФ. Однак гіпотензивний ефект глоду на відміну від каптопри-

Рисунок 2. Загальна схема основних механізмів дії олігопроціанідів, що містяться в екстрактах глоду, на серцево-судинну систему (за Zorniak M., Szydło B., Krzeminski T. F., 2017) [42]

лу був значно меншим [43]. На думку Furey A., Tassell M. (2008), тривалість дослідження Schroder (8 тижнів), можливо, не була достатньою, щоб гіпотензивні ефекти лікування глодом були очевидними [44]. Вони посилалися на дослідження Asgary S., Naderi G. H., Sadeghi M. et al. (2004), в якому стійкі гіпотензивні ефекти визначалися тільки після 3-го місяця лікування [45]. Схожі результати отримали Walker A. F., Marakis G., Simpson E., Hope J. L. (2006) при лікуванні гіпертонії хворих із супутнім цукровим діабетом [46]. Однак при аналізі літератури, присвяченої продуктам глоду, більшість авторів вважає найціннішим саме кардіопротекторні властивості препаратів цієї рослини [47–50].

Одним з піонерських досліджень у лікуванні ХСН препаратами глоду вважають роботу Degenring F. H., Suter A., Weber M. (2003), які у рандомізованому мультицентровому плацебо-контрольованому дослідженні призначали стандартизований екстракт свіжих ягід (*Crataegus* 143) хворим із ХСН III ФК за NYHA на відносно нетривалий час (8 тижнів) і побачили достовірне покращення клінічної картини захворювання – зменшення задишки, втомлюваності [51]. Хоча показники подвійного множення при навантаженні 50 Вт між групами лікування та плацебо були схожими, автори визначали збільшення потужності середнього навантаження на 8,3 Вт ($p = 0,045$) на користь екстракту глоду.

На сьогодні проведено 2 відносно великих рандомізованих дослідження, присвячених визначенню впливу екстракту глоду на перебіг ХСН, результати яких викликали запеклі дискусії.

Дослідження SPICE (2008), проведене Holubarsch C. J., Colucci W. S., Meinertz T., не змогло встановити істотних відмінностей у показниках серцевої смертності, нефатального інфаркту міокарда і госпіталізації між групами лікування глодом і контрольною, але висунуло на перший план потенційні переваги цього засобу при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю в групі ризику раптової серцевої смерті [52]. Інше випробування – HERB CHF (2008) – перевірило ефективність лікування екстрактом глоду хворих із ХСН (доза 450 мг двічі на день тривалістю 6 місяців) шляхом проведення парних тестів 6-хвилинної ходьби та субмаксимального навантаження і також не продемонструвало достовірних переваг у додаванні глоду [53].

На відміну від попередніх досліджень, Tachert M. (2002) спостерігав 209 пацієнтів із ХСН, які були рандомізовані для лікування екстрактом глоду WS 1442 (extract of hawthorn standardised to 18.75 % oligomeric procyanidins) 900 мг, 1800 мг або плацебо [54]. Після 16 тижнів терапії вищий показник максимально виконаного навантаження під час велоергометрії був отриманий у групі хворих, яким призначали екстракт глоду WS 1442 у дозі 1800 мг двічі на день (рисунок 3). Важливо наголосити, що максимальний приріст толерантності до фізичного навантаження почав проявлятися тільки після перших 8 тижнів лікування.

Рисунок 3. Максимально виконане навантаження залежно від дози препарату глоду [54]

Водночас додавання препарату глоду WS 1442 у дозі 900 мг на добу не показало достовірної переваги перед стандартною терапією ХСН у прирості навантаження під час велоергометрії.

Високі результати були отримані під час оцінювання динаміки клінічного стану пацієнтів під впливом лікування екстрактом глоду (рисунки 4 та 5). Автори використовували опитувальник фон Зерссена (Zerssen's list of complains) [55].

З рисунку 4 можна побачити, що серед хворих із ХСН, які приймали екстракт глоду в дозі 1800 мг двічі на добу курсом 16 тижнів, відмінний або хороший ефект лікування, за рішенням лікарів, спостерігався у 100 % хворих, у дозі 900 мг двічі на добу – у 86,1 % хворих і тільки у 67,6 % хворих групи базової терапії. Схожі позитивні результати автори продемонстрували при оцінюванні переносимості терапії екстракту глоду (рисунок 5).

Рисунок 4. Ефективність курсового лікування екстрактом глоду WS 1442 хворих із серцевою недостатністю II ФК за NYHA залежно від дози препарату

Рисунок 5. Переносимість курсового лікування екстрактом глоду WS 1442 хворих із ХСН II ФК за NYHA залежно від дози препарату

Як видно з рисунку 5, екстракт глоду після 16-тижневого курсового використання дуже добре переносився незалежно від дози. Більш того, додавання глоду до широко рекомендованої стандартної терапії ХСН покращувало переносимість останньої у 14,7 % хворих. Побічні явища визначалися у 10 % хворих групи плацебо, 4,3 % з групи екстракту глоду 900 мг на добу та лише у 1,4 % у групі глоду 1800 мг на добу. У більшості випадків це було запаморочення або потьмарення свідомості.

Висновки Tauchert M. (2002) свідчать про дозозалежне покращення клінічних ознак і симптомів у поєднанні з поліпшенням толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів із ХСН і може вказувати на необхідність призначення вищих доз при більшому ступені ХСН III ФК за NYHA, як більш бажаних. У цьому дослідженні було наголошено на значному покращенні результатів при вищому дозуванні – 1800 мг на день, на відміну від 900 мг на день, використаних у дослідженнях HERB CHF і SPICE.

На нашу думку, ліки на основі глоду можна призначати у разі серцевої недостатності легкого та середнього ступеня тяжкості. У хворих з тяжкою формою ХСН (III ФК і більше за NYHA) результати лікування екстрактом глоду менш значущі. Тому неоднозначні результати Holubarsch C. J. et al. (2000) щодо переваги препарату глоду в досягненні первинної кінцевої точки можуть частково залежати від низького дозування препарату, використаного у цієї групи пацієнтів. Іншим вагомим аргументом може вважатися тяжкий стан пацієнтів, у переважної більшості яких діагностовано серцеву недостатність III ФК за NYHA [56, 57].

З позиції лікаря-практика, при аналізі результатів лікування ХСН компонентами глоду, дуже цікавим можна вважати дослідження Habs M. (2004) [58]. У дворічному проспективному когортному дослідженні WISO (2004) хворим із серцевою недостатністю II стадії за NYHA до препаратів доказової медицини додавали спеціальний екстракт глоду WS 1442 (Crataegutt novo 450). На відміну від клінічних випробувань пацієнти в когортних дослідженнях явно не рандомізовані, і відповідальний лікар самостійно обирає одну зі стратегій лікування. Відповідно, таке порівняльне (когортне) спостереження дає обґрунтовані докази «ефективності в реальному світі» випробуваного препарату. Зокрема 952 пацієнти з ХСН середнього ступеня тяжкості (II ФК за NYHA) були включені у вищезазначене дослідження під контролем 217 лікарів загальної практики. 588 пацієнтів отримували спеціальний екстракт глоду WS 1442 або як додаткову терапію, або як монотерапію (група Crataegus), а 364 пацієнти отримували терапію без глоду (порівняльна група). Обидві групи мали однакові показання для призначення досліджуваного препарату (серцева недостатність II ФК за NYHA), але дещо відрізнялися за статтю, віком та частотою супутніх захворювань.

Рисунок 6. Клінічна ефективність лікування екстрактом глоду WS 1442 як доповнення до звичайної терапії або монотерапії. Основні дворічні результати когортного дослідження WISO. На графіку показана частота поліпшення симптомів порівняно з вихідним станом

Високий ступінь достовірності забезпечувався за допомогою методики зіставлення пар, що замінило процедуру рандомізації, яку зазвичай застосовують у клінічних дослідженнях. У статистичний аналіз було включено 130 пар пацієнтів, створених за допомогою цієї методики. Через 2 роки спостереження, у групі глоду клінічні симптоми серцевої недостатності та динаміка інструментальних досліджень показали більш істотні зміни (рисунок 6). Зокрема три кардинальні симптоми серцевої недостатності – втома ($p = 0,036$), стресове диспноє ($p = 0,020$) та серцебиття ($p = 0,048$) – були значно менш помітні після лікування у групі глоду, ніж у порівняльній групі.

Наприкінці дослідження, пацієнти в групі Кратегуса отримували помітно менше базових препаратів, ніж пацієнти порівняльної групи (інгібітори АПФ: 36 проти 54 %, $p = 0,004$; серцеві глікозиди: 18 проти 37 %, $p = 0,001$; діуретики: 49 проти 61 %, $p = 0,061$; бета-адреноблокатори: 22 проти 33 %, $p = 0,052$). Отримані авторами дані показують явну клінічну користь для пацієнтів із серцевою недостатністю II стадії за NYHA, які отримували лікування WS 1442, і зменшення фінансових витрат.

Кокранівський аналіз наукових досліджень, присвячених екстракту глоду і проведений Guo R., Pittler M. H., Ernst E. у 2009 році, включав 14 досліджень, у більшості яких глід застосовували як доповнення до звичайного лікування [59]. Десять випробувань, включаючи 855 пацієнтів з ХСН I–III ФК за NYHA (Нью-Йоркська асоціація серця), дали дані, які були придатні для метааналізу. Клінічні результати під впли-

вом курсового лікування екстрактом глоду, визначені у 380 хворих із серцевою недостатністю II–III ФК за NYHA, показали сумарне підвищення максимального навантаження під час ВЕМ. Виважена різниця середніх значень (показник, що описує розмір ефекту втручання в тих випадках, коли аналізуються безперервні, а не дихотомічні дані) порівняно з плацебо становила 5,35 Вт ($p < 0,02$). Відомо, що середні відмінності параметрів, на підставі яких судять про клінічні результати в порівнюваних групах, оцінюють з урахуванням різного розміру вибірки і методологічної якості окремих досліджень. Толерантність до фізичних навантажень протягом лікування екстрактом глоду достовірно зростала. Так, виважена різниця середніх показників подвійного множення під час ВЕМ становила 122,76 Вт/хв. Тоді як кінцево-діастолічний тиск у правому шлуночку та показник споживання кисню міокардом зменшувалися при лікуванні глодом (виважена різниця середніх 19,22 мм рт. ст. за 1 хв).

Такі симптоми, як задишка і втома після лікування глодом спостерігалися в 3,8 раза рідше порівняно з плацебо. Жодних даних щодо зростання смертності та захворюваності не було. Зафіксовані побічні явища були нечасті, легкі та швидкоминучі й включали запаморочення, нудоту тощо.

Відзначають зростання кількості лікарських засобів і немедикаментозних втручань, які отримали доведену ефективність і володіють прийнятною безпекою в профілактиці та лікуванні ХСН ішемічного генезу. У післяінфарктному періоді найбільш обґрунтованим вважають використання комбінації клопідогрелю і аспіріну незалежно від того, чи було проведене черезшкірне коронарне втручання, чи ні. Очевидно, що клопідогрель буде як і раніше широко використовуватися в лікуванні хворих з ГК та інфарктом міокарда. Опосередкована ефективність клопідогрелю в профілактиці ХСН при тривалій терапії вивчена значно краще, ніж така при використанні інших антиагрегантів. А можливість зниження вартості терапії за рахунок використання менш дорогих генериків клопідогрелю широко обговорюється провідними кардіологами. Призначення нового препарату додатково до лікування клопідогрелем, наприклад триметазидину, може негативно впливати на антитромбоцитарну активність клопідогрелю. Як компроміс можливе використання деяких кардіопротективних препаратів рослинного походження.

Препарати глоду мають значний потенціал у лікуванні серцево-судинних захворювань. Різні механізми його дії справляють значний вплив на різні ланки серцево-судинної системи. Ці ефекти включають гіпотензивну активність через вазорелаксацію, зумовлену стимуляцією закису азоту, значну антиоксидантну активність за рахунок зв'язування та виведення токсичних вільних радикалів і пригнічення активності нейтрофільної еластази в тканині серця в умовах хронічної ішемії.

Рандомізовані контрольовані випробування у пацієнтів із ХСН продемонстрували, що спеціальний екстракт глоду WS 1442 високоефективний у лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості II стадії за NYHA як альтернатива і як доповнення до застосування препаратів, рекомендованих Європейським товариством кардіологів. Однак сприятливий достовірний вплив на клінічні симптоми може бути досягнутий лише при тривалому лікуванні. Чудовий профіль безпеки цього лікарського засобу в поєднанні з відсутністю взаємодій з базовими препаратами доказової медицини, досліджені в численних клінічних випробуваннях, сприятимуть його включенню в практичні стратегії лікування серцево-судинних захворювань, особливо на ранніх стадіях їх прогресування.

Batushkin V. V.

Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

Kyiv City Clinical Hospital No. 5, Kyiv, Ukraine

Capabilities of Cardioprotective Therapy in the Treatment and Prevention of Heart Failure in the Postinfarction Period

Abstract. Recently, numerous and quite convincing data has been accumulated on the effectiveness and safety of lipid-lowering drugs, beta-blockers, antiplatelet and antihypertensive drugs in patients with chronic heart failure (CHF), depending on the origin of the latter. The practitioner is suggested to use several drugs of different classes at the same time in order to reduce cardiovascular mortality, as well as the risk of recurrent myocardial infarction and ischemic stroke. In CHF, metabolism in cardiomyocytes varies depending on the stage of the disease. The changes that occur in the postinfarction period are compensatory in nature, which contributes to the partial improvement of impaired metabolism, while others, on the contrary, further inhibit the processes of energy production in the myocardium.

In our research paper we will discuss some capabilities of metabolic therapy of CHF and prospects in the treatment and prevention using hawthorn extract; analyze the features of interaction of some well-known cardioprotective drugs with long-term antiplatelet therapy in the postinfarction period. Initiation of therapy with a new drug in addition to clopidogrel, such as trimetazidine, may adversely affect antiplatelet activity of clopidogrel (TRACER study, 2019). As a compromise, some herbal cardioprotective drugs may be used.

Hawthorn preparations containing vaso- and cardioactive substances have significant potential in the treatment of cardiovascular diseases. Diversified mechanism of action of hawthorn has a significant impact on various parts of the cardiovascular system.

Clinical trials of more than 4,000 patients confirm that standardized hawthorn extracts are effective as adjunctive therapy in the treatment of NYHA stage I–III CHF. The main two-year results of the WISO cohort study showed that the three pivotal symptoms of heart failure —

fatigue ($p = 0.036$), stress dyspnea ($p = 0.020$) and palpitations ($p = 0.048$) – were significantly less marked after treatment in the hawthorn group versus comparative group. Cochrane analysis (2009) of studies investigating hawthorn extract included 14 studies where hawthorn was used primarily as an adjunct to conventional treatment. Exercise tolerance increased significantly during the treatment with hawthorn extract. Thus, the weighted difference between the average double multiplication rates during cardiac stress test (CST) was 122.76 W/min, whereas end-diastolic pressure in the right ventricle and myocardial oxygen consumption decreased with hawthorn treatment (a weighted mean difference was 19.22 mmHg per 1 min). The reported side effects were infrequent, mild and transient.

A special hawthorn extract is indicated for the treatment of patients with NYHA stage II heart failure as an alternative and supplement to the standard evidence-based drug therapy. The beneficial effect on clinical symptoms allowed patients in the Crataegus group to reduce the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors from 54 to 36% ($p = 0.004$), cardiac glycosides from 37 to 18% ($p = 0.001$), diuretics from 61 to 49% ($p = 0.061$), beta-blockers from 33 to 22% ($p = 0.052$).

At the same time, SPICE and HERB CHF studies show greater efficacy of Crataegus preparations in the treatment of mild to moderate heart failure (NYHA stage I–II). Higher doses (1800 mg) may be required for critically ill patients in order to achieve sustained improvement. Analysis of the data available to date is promising but suggests the need for a more focused approach to dosing based on the disease severity.

Keywords: heart failure in the postinfarction period, prevention, clopidogrel in combination with trimetazidine, hawthorn preparations in the treatment of heart failure.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
2. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1>
3. Батушкин ВВ. Модифицируемые причины недостаточной эффективности лечения острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе и после выписки из стационара. Пути интенсификации лечения. Анализ менеджмента острого инфаркта миокарда за 2010–2014 годы в одном из районов Киева. *Кардиология: от науки к практике*. 2015;2(15):97-110.
4. Batushkin VV. [Modifiable causes of insufficient effectiveness the treatment of acute myocardial infarction in the prehospital phase and after discharge from the hospital. Ways of intensification of treatment. Analysis of the management of AMI for the years 2010–2014 in one of the districts of Kyiv]. *Kardiologiya: vid nauky do praktyky*. 2015;2(15):97-110. Russian.
4. Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta; c2020 [cited 2020 Feb 27]. 2020 News Releases; [about 1 screen]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/archives.html>

5. Гендлин ГЕ, Сторожаков ГИ, Рулева ЕВ, Ускова ОВ. Закономерности развития хронической сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Российский медицинский журнал. 2005;2:13-16.
- Gendlin GE, Storozhakov GI, Ruleva EV, Uskova OV. [The Regularities of Development of Chronic Cardiac Insufficiency after Myocardial Infarction]. Medical Journal of the Russian Federation. 2005;2:13-16. Russian.
6. Medvestnik [Internet]. Moscow; c2020 [cited 2020 Feb 27]. [Deaths from heart failure increased in the USA]; [about 1 screen]. Available from: <https://medvestnik.ru/content/news/V-SShA-vyrosla-smertnost-ot-serdechnoi-nedostatochnosti.html>
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
8. Kovalenko VM, Kornatskyi VM, editors. [Problems of health and life expectancy in modern conditions]. Kyiv; 2017. Ukrainian.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
10. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2019 Feb 14;40(7):607-17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy813>
11. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; c2020 [cited 2020 March 03]. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer 2020; [about 1 screen]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/aspirin-in-the-primary-prevention-of-cardiovascular-disease-and-cancer>
12. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2016 Jun 21;164(12):826-35. <https://doi.org/10.7326/M15-2112>
13. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation. 2002 Apr 9;105(14):1650-5. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000013777.21160.07>
14. Ушкалова ЕА. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. Фарматека. 2006;13:35-41.
- Ushkalova AV. [Aspirin resistance: mechanisms of development, methods of determination and clinical significance]. Farmateka. 2006;13:35-41. Russian.
15. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK, Bhatt DL, Avezum A, Fox KAA, Connolly SJ, Shestakovska O, Yusuf S. Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients With Heart Failure and Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease. Circulation. 2019 Aug 13;140(7):529-37. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039609>
16. Pasko V, Batushkin V. Platelet aggregation in patients with heart failure of ischemic origin depends

on blood levels of iron and bilirubin. Proceedings of the 86 EAS Congress; 2019 May 05-08; Lisbon Portugal. p.154

17. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):527-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05701-4)

18. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1607-21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67660-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67660-X)

19. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060989>

20. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003 Feb 25;107(7):966-72. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000051362.96946.15>

21. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>

22. Seyfarth HJ, Kokschi M, Roethig G, Rother T, Neugebauer A, Klein N, Pfeiffer D. Effect of 300- and 450-mg clopidogrel loading doses on membrane and soluble P-selectin in patients undergoing coronary stent implantation. *Am Heart J*. 2002 Jan;143(1):118-23. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.119372>

23. Serebruany VL. Aggressive antiplatelet strategies: time to reconsider. *Eur Heart J*. 2007;28(18):2183-4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm326>

24. Приходько Е. Генерическая замена лекарственных средств. Опыт ЕС, США и Канады. Аптека. 2016;43(1064). Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/389988>

Prykhodko O. [Generic replacement of drugs. EU, US and Canadian experience]. Аптека. 2016 [cited 2020 March 03];43(1064):[about 1 p.]. Available from: <https://www.apteka.ua/article/389988>

25. World Health Organization. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability (Annex 5, TRS 992). WHO;2015.

26. Seca ALM, Pinto D, editors. Biological Potential and Medical Use of Secondary Metabolites. Baswel: MDPI; 2019. 284 p.

27. [Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Adapted evidence-based clinical guideline]. Order, 164 Ukr. Ukrainian.

28. Seecheran N, Seebalak V, Seecheran R, Maharaj A, Boodhai B, Seecheran V, Persad S, Motilal S, Tello-Montoliu A, Schneider D. Trimetazidine as an agent to affect clopidogrel response: The TRACER Study. *Cardiol Ther*. 2019 Jul 10;8(2):229-37. <https://doi.org/10.1007/s40119-019-0139-0>

29. Батушкин ВВ. Метаболическая терапия в лечении ишемической болезни сердца. Здоров'я України. 2017;(3):24-6.

- Batushkin VV. [Metabolic therapy in the treatment of coronary heart disease]. *Zdorovia Ukrainy*. 2017;(3):24-6. Russian.
30. Васильев СВ, Майчук ЕЮ, Васильев ВЮ. Мембраносохраняющее действие триметазидина у больных острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(12):80-4. Vasilyev SV, Maychuk EYu, Vasilyev VYu. [Membrane-Saving Action of Trimetazidine in Subjects with Acute Myocardial Infarction]. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(12):80-4. Russian. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-80-84>
31. Батушкін ВВ, Гема АІ, Ашдарі МХ. Метаболічні можливості модифікації віддаленого прогнозу хворих з гострим інфарктом міокарда без своєчасної реперфузійної терапії в старечому віці. *Кардиология: от науки к практике*. 2019;(2 (36)):8-23. Batushkin VV, Hema AI, Ashdari MCh. [Metabolic Options of Remote Prognosis Modification in Patients with AMI without Timely Reperfusion Therapy in Senile Age]. *Kardiologija: vid nauky do praktyky*. 2019;(2 (36)):8-23. Ukrainian. <https://doi.org/10.30702/card:sp.2019.05.036/020822>
32. Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R. TLC-densitometric determination of 2,3-cis-procyanidin monomer and oligomers from hawthorn (*Crataegus laevigata* and *C. monogyna*). *J Pharm Biomed Anal*. 1989; 7(12):1871-5. [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(89\)80206-7](https://doi.org/10.1016/0731-7085(89)80206-7)
33. Long SR, Carey RA, Crofoot KM, Proteau PJ, Filtz TM. Effect of hawthorn (*Crataegus oxyantha*) crude extract and chromatographic fractions on multiple activities in a cultured cardiomyocyte assay. *Phyto-medicine*. 2006;13(9-10):643-50. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.01.005>. PubMed: 16487691.
34. Ling S, Nheu L, Dai A, Guo Z, Komesaroff P. Effects of four medicinal herbs on human vascular endothelial cells in culture. *Int J Cardiol*. 2008 Aug 29;128(3):350-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.05.111>
35. Brixius K, Willms S, Napp A, Tossios P, Ladage D, Bloch W, et al. *Crataegus* special extract WS 1442 induces an endothelium-dependent, NO-mediated vasorelaxation via eNOS-phosphorylation at serine 1177. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006;20(3):177-84. <https://doi.org/10.1007/s10557-006-8723-7>
36. Quettier-Deleu C, Voiselle G, Fruchart JC, Duriez P, Teissier E, Bailleul F, et al. Hawthorn extracts inhibit LDL oxidation. *Pharmazie*. 2003;58(8):577-81. PubMed: 12967038.
37. Zhang Z, Chang Q, Zhu M, Huang Y, Ho WK, Chen Z. Characterization of antioxidants present in Hawthorn fruits. *J Nutr Biol*. 2001;12(3):144-52. [https://doi.org/10.1016/s0955-2863\(00\)00137-6](https://doi.org/10.1016/s0955-2863(00)00137-6)
38. Bleske BE, Zineh I, Hwang HS, Welder GJ, Ghannam MM, Boluyt MO. Evaluation of Hawthorn extract on immunomodulatory biomarkers in a pressure overload model of heart failure. *Med Sci Mon*. 2007 Dec;13(12):BR255-8. PMID: 18049426.
39. Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2003;114(8):665-74. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00131-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00131-1)
40. Hellenbrecht D. Randomised, placebo controlled study with *crataegus* on exercise tests and challenge by catecholamines. *Eur J Pharmacol*. 1990;183:525-6.
41. Zapfe jun G. Clinical efficacy of *crataegus* extract WS 1442 in congestive heart failure NYHA class II. *Phytomedicine*. 2001;8(4):262-6. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00041>
42. Zorniak M, Szydło B, Krzeminski TF. *Crataegus* special extract WS 1442: up-to-date review of experimental and clinical experiences. *J Physiol Pharmacol*. 2017 Aug;68(4):521-6.
43. Schroder D, Weiser M, Klein P. Efficacy of a homeopathic *Crataegus* preparation compared with usual therapy for mild (NYHA II) cardiac insufficiency: results of an observational cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2002;5(3):319-26. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(02\)00237-4](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(02)00237-4)
44. Furey A, Tassell M. Towards a systematic scientific approach in the assessment of efficacy of an

herbal preparation: Hawthorn (*Crataegus* spp.). *Eur J Heart Fail.* 2008;10(12):1153-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.10.003>

45. Asgary S, Naderi GH, Sadeghi M, Kelishadi R, Amiri M. Antihypertensive effect of Iranian *Crataegus curvisepala* Lind.: a randomized, double-blind study. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;30(5-6):221-5. PubMed: 15700749.

46. Walker AF, Marakis G, Simpson E, Hope JL, Robinson PA, Hassanein M, et al. Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2006;56(527):437-43. PMCID: PMC1839018. PubMed: 16762125.

47. Rigelsky JM, Sweet BV. Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(5):417-22. <https://doi.org/10.1093/ajhp/59.5.417>

48. Schüssler M, Hölzl J, Fricke U. Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus* species. *Arzneimittelforschung.* 1995;45(8):842-5. PubMed: 7575743.

49. Tassell MC, Kingston R, Gilroy D, Lehane M, Furey A. Hawthorn (*Crataegus* spp.) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacogn Rev.* 2010 Jan;4(7):32-41. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.65324>

50. Zick SM, Gillespie B, Aaronson K. The Effect of *Crataegus oxycantha* special extract WS 1442 on clinical progression in patients with mild to moderate symptoms of heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2008;10(6):587-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.04.008>

51. Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine.* 2003;10(5):363-9. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00312>

52. Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendera M. The efficacy and safety of *Crataegus* extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(12):1255-63. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.10.004>

53. Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, Aaronson KD. Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure (HERB CHF). *Trial Eur J Heart Fail.* 2009 Oct;11(10):990-9. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp116>

54. Tauchert M. Efficacy and safety of *crataegus* extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. *Am Heart J.* 2002;143(5):910-5. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.121463>

55. Zerssen D. Körperliche und Allgemein beschwerden als Ausdruck seelischer Gestörtheit. *Therapiewoche.* 1981;31:865-76.

56. Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendera M. Survival and prognosis: investigation of *Crataegus* extract WS 1442 in congestive heart failure (SPICE)—rationale, study design and study protocol. *Eur J Heart Fail.* 2000;2(4):431-7. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(00\)00109-4](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(00)00109-4)

57. Brown D. High Dose Hawthorn Extract for Advanced Congestive Heart Failure. *Herbalgram.* 2003; 57:24-5.

58. Habs M. Prospective, comparative Cohort Studies and Their Contribution to the benefit Assessments of Therapeutic Options: Heart Failure Treatment with and without Hawthorn Special Extract WS 1442. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2004;11(Suppl 1):36-9. <https://doi.org/10.1159/000080574>

59. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD005312. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005312.pub2>

Стаття надійшла в редакцію 23.04.2020 р.