ЭФФЕКТИВНОСТЬ препарата Летиум у больных артериальной гипертензией

М.Н. Кочуева, А.Н. Корж, Г.И. Кочуев, В.А. Гаврилюк,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Среди европейских стран Украина остается лидером по уровню смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ежегодно более 500 тыс. украинцев умирают от болезней сердечно-сосудистой системы, то есть в среднем каждый день – 1366 человек. По данным Государственной службы статистики, в 2013 г. в Украине 66% смертей были обусловлены ССЗ [1]. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным хроническим ССЗ. Согласно данным 2013 г., количество больных АГ в нашей стране составило около 12 млн. Распространенность АГ среди взрослого населения в Украине на сегодняшний день достигла 35%. У лиц с гипертензией в 3-4 раза чаще развивается ишемическая болезнь сердца и в 7 раз чаще – мозговой инсульт. Являясь ведущей причиной развития фатальных сосудистых катастроф, АГ вносит весомый вклад в смертность вследствие ССЗ [1-4].

АГ часто ассоциируется с различными метаболическими нарушениями – ожирением, гиперхолестеринемией, нарушением толерантности к углеводам, гипергликемией натощак и др. [5]. Эпидемический характер распространенности ожирения привел к тому, что неуклонно увеличивается количество больных АГ с повышенным весом [6-11]. Этот вариант коморбидности характеризуется наличием дислипидемии. Однако пациенты с АГ и нормальной массой тела также нередко имеют повышенный уровень холестерина (ХС). Гиперхолестеринемия занимает центральное место в патогенезе атеросклероза и является классическим модифицируемым фактором риска развития ССЗ. С другой стороны, сама АГ – важнейший фактор риска ССЗ у пациентов с гиперхолестеринемией.

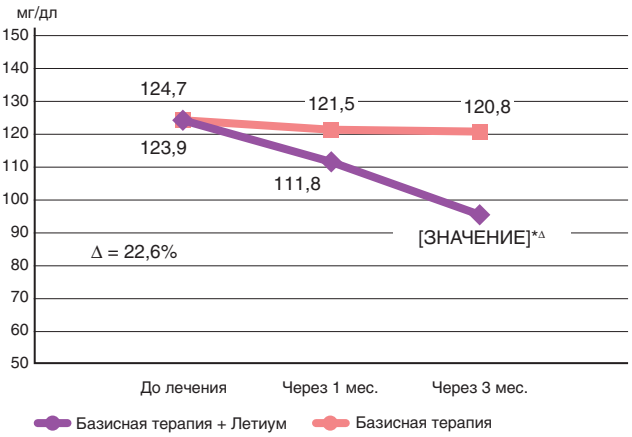
Взаимосвязь между повышением артериального давления (АД) и гиперхолестеринемией известна давно. В исследовании MRFIT впервые было продемонстрировано аддитивное влияние гиперхолестеринемии на тяжесть АГ и, соответственно, величину риска кардиоваскулярной смерти в популяции [12]. Одновременно выявлено, что уровень ХС плазмы крови тесно коррелирует не только с абсолютной величиной системного АД, а и с тяжестью эндотелиальной дисфункции, играющей важнейшую патогенетическую роль в прогрессировании кардиоваскулярной патологии. Известно, что даже у лиц с нормальным уровнем АД в сочетании с гиперхолестеринемией повышение диастолического АД (ДАД) при физических нагрузках ассоциируется с исходной величиной концентраций в крови общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Установлено, что уровень ОХС в крови является не только независимым предиктором повышения ДАД, а и существенно превосходит по своей прогностической значимости такие факторы риска ССЗ, как ожирение и возраст [13].

АГ достаточно часто сочетается с другими факторами риска ССЗ, что увеличивает вероятность неблагоприятных исходов, прежде всего инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Так, комбинация АГ и гиперлипидемии в большей степени повышает частоту неблагоприятных исходов по сравнению с таковой при отдельно существующих АГ или гиперлипидемии. Кроме того, большинство ССЗ чаще развиваются у лиц с сочетанием умеренно выраженных факторов риска, чем у лиц с ярко выраженным единичным фактором риска (Barter, 2007).

Основная цель лечения больных АГ — максимальное снижение долговременного сердечно-сосудистого риска. Это возможно лишь при воздействии на все сопутствующие модифицируемые факторы риска. Разработка эффективных методов лечения пациентов с АГ, сочетающейся с другими факторами риска ССЗ, относится к числу приоритетных задач современной медицины. Эта терапия с учетом многофакторности происхождения ССЗ состоит, как правило, из нескольких компонентов. Наряду с контролем уровня АД одним из стратегических направлений в лечении больных АГ, ассоциированной с гиперхолестеринемией, является коррекция дислипидемии [15, 16].

Получение убедительных доказательств важной роли дислипидемии, прежде всего гиперхолестеринемии, в развитии ССЗ повлекло за собой широкое использование в клинической практике препаратов, снижающих уровень ХС – ингибиторов редуктазы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермента А (ГМГ-КоА-редуктазы) и статинов, которые стали наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами в качестве гиполипидемических средств. Статины значительно снижают уровень ХС ЛПНП и умеренно повышают концентрацию ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Степень уменьшения количества триглицеридов (ТГ) в крови прямо пропорционально зависит от их исходного уровня, а также от способности препарата снижать концентрацию ХС ЛПНП [17].

Начало истории гиполипидемической терапии датируется 60-ми гг. прошлого века, когда выбор их был невелик, а эффективность и безопасность требовали доказательств. Впервые о гибели бактерий в месте



* – p < 0,05 по сравнению с показателем в группе базисной терапии; Δ – p < 0,001 по сравнению с показателем до лечения.

Рис. 1. Динамика медианы ХС ЛПНП при лечении больных АГ

формирования колоний грибов сообщил работавший над открытием пенициллина Флеминг, что и послужило поводом для начала изучения продуктов жизнедеятельности грибных штаммов. Среди метаболитов мицелиальных грибов были выявлены вещества, блокирующие ферменты биосинтеза ХС, в том числе наиболее важный среди них – ГМГ-КоА-редуктазу [18-20]. В 1979 г. из экстрактов гриба *Aspergillus terreus* ATCC 20542 было выделено вещество монаколин К – конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы [21]. Свойство синтезировать монаколин К распространено у различных родов мицелиальных грибов. В терапевтических дозах монаколин К на 29-32% снижает уровень ХС ЛПНП, на 2-12% – ТГ и на 4,6-7,3% увеличивает содержание в крови ХС ЛПВП [22].

Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) рекомендует использовать эффективную и безопасную дозу монаколина К, составляющую 10 мг и содержащуюся в 250 мг экстракта дрожжей из красного дрожжевого риса. Эту дозу монаколина К, рекомендованную EFSA для ежедневного приема, содержит препарат Летиум, производимый во Франции (OLIGOCAPS DEVELOPPEMENT Ltd., Франция). В состав препарата входят 50 мг экстракта листьев гинкго билоба (состав и дозы компонентов Летиума рекомендованы EFSA).

Гинкго билоба, входящий в состав препарата Летиум, содержит богатый комплекс биологически активных веществ: ациклические монотерпены, ароматические соединения, флавоноиды и их гликозиды, полиизопреноиды, стероиды, полисахариды, органические кислоты, растительные жиры и жироподобные вещества, эфирные масла, аминокислоты, макроэлементы (кальций, фосфор, соли калия), а также ферменты антиоксидантной защиты, которые оказывают разносторонние положительные сосудистые, антиоксидантные и метаболические эффекты [22, 23]. Кроме того, гинкго билоба снижает тонус артериол и увеличивает кровоток за счет накопления в гладкомышечных клетках артериол циклического гуанидинмонофосфата (биологически активные вещества экстракта листьев гинкго в большей степени влияют на спазмированные или склеротические измененные артериолы и поэтому не вызывают эффекта «обкрадывания»), обладает антиагрегантным действием, антагонизмом

Таблица. 1. Клиническая характеристика больных

Общее количество больных Мужчины Женщины	60 (100%) 22 (36,7%) 38 (63,3%)
Средний возраст (медиана, г)	46,3
Больные АГ 1-й степени	43 (71,7%)
Больные АГ 2-й степени	17 (28,3%)
Длительность АГ (медиана, г)	3,7
САД (медиана, мм рт. ст)	154,0
ДАД (медиана, мм рт. ст.)	96,4
Количество курящих больных	7 (11,7%)
Пациенты с ожирением 1-й степени	23 (38,3%)

Табл. 2 Динамика показателей липидного спектра крови у больных АГ в группе лечения с включением Летиума (n = 30)

Показатель		Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ОХС, мг/дл	До лечения	249,4	230,5	261,2
	Через 1 мес.	230,9	214,3	249,8
	Через 3 мес.	208,5*	189,7	225,0
ТГ, мг/дл	До лечения	189,0	172,6	224,7
	Через 1 мес.	173,0	161,5	183,4
	Через 3 мес.	159,4*	144,2	173,2
ХС ЛПВП, мг/дл	До лечения	40,5	40,0	41,6
	Через 1 мес.	41,3	40,6	42,5
	Через 3 мес.	42,8*	41,9	43,0
ХС ЛПНП, мг/дл	До лечения	123,9	113,0	134,6
	Через 1 мес.	111,8	100,6	121,5
	Через 3 мес.	95,2Δ	83,5	103,2
Коэффициент атерогенности	До лечения	5,1	4,8	5,3
	Через 1 мес.	4,6	4,1	4,9
	Через 3 мес.	3,9*	3,5	4,2

Примечания: * – p < 0,05 по сравнению с показателем в группе базисной терапии; Δ – p < 0,001 по сравнению с показателем до лечения.

к фактору активации тромбоцитов (PAF), антигипоксическими свойствами, улучшает реологические свойства крови, кровоток в микроциркуляторном русле, энергетический метаболизм ткани мозга, стимуляцию транспорта глюкозы в клетки и ее утилизацию, мозговое кровообращение и метаболизм нейронов (прием и передача нервного импульса), повышает осмотическую резистентность эритроцитов, антиоксидантную активность, ноотропный и антидепрессивный эффекты [23-29].

Компоненты Летиума имеют многолетний мировой опыт применения. Летиум – это природное решение проблемы защиты сосудов от атеросклероза: монаколин К обладает гиполипидемическим действием, а гинкго билоба улучшает функциональное состояние эндотелия.

Учитывая вышеизложенное, было проведено исследование, цель которого состояла в изучении динамики

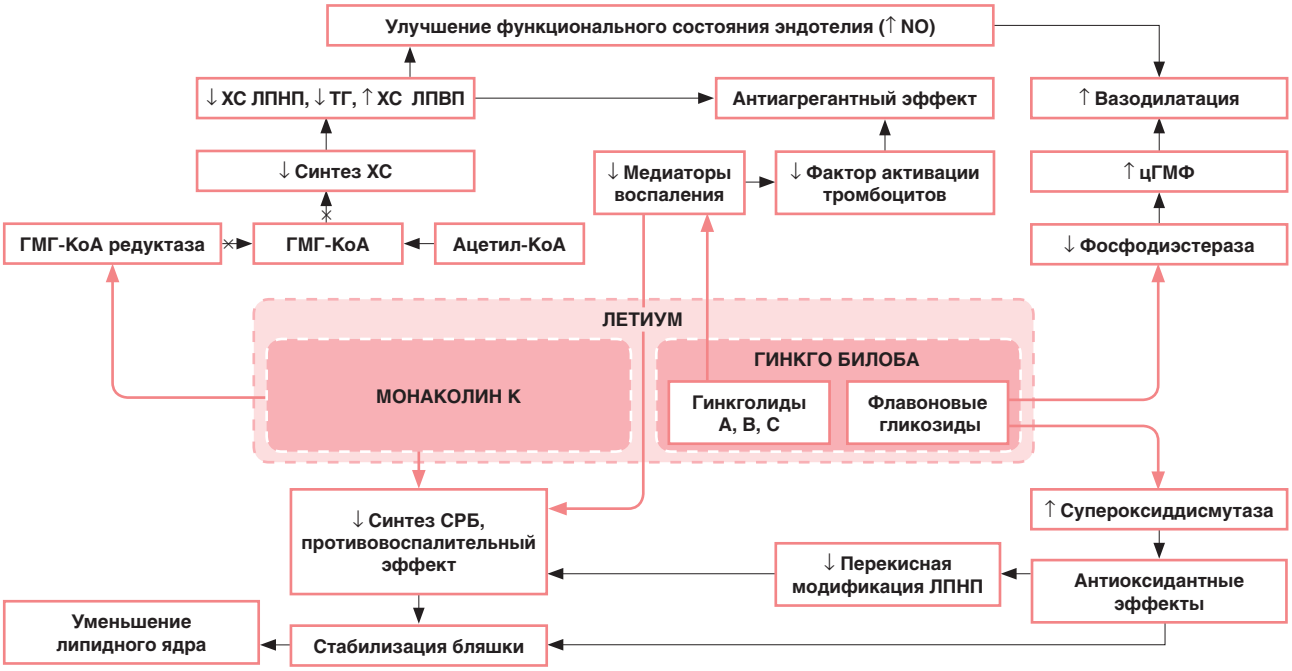


Рис. 2. Механизм действия препарата Летиум

показателей липидного спектра крови, функционального состояния эндотелия и содержания в крови С-реактивного белка (СРБ) у больных эссенциальной АГ, имевших дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска, под влиянием комплексной терапии с включением препарата растительного происхождения Летиум.

Материалы и методы исследования

Было выполнено открытое сравнительное исследование в параллельных группах без контроля плацебо. Обследовано 60 больных АГ в возрасте 40-53 лет, из них 38 женщин и 22 мужчины. Длительность анамнеза АГ составила 2-5 лет. Критериями включения в исследование являлись наличие АГ 1-й стадии с уровнем АД, соответствующим 1-й или 2-й степени, и умеренным сердечно-сосудистым риском, наличие гиперхолестеринемии не выше 7 ммоль/л, а также согласие пациента на исследование. Критериями исключения были вторичные формы АГ, наличие сахарного диабета, ишемической болезни сердца и других ССЗ и осложнений, острых и хронических заболеваний внутренних органов с нарушениями их функций, а также онкологической патологии.

Большая часть пациентов страдала АГ 1-й степени, группу АГ 2-й степени составили 17 женщин. Среди мужчин семь курили и пять имели ожирение 1-й степени. Курящих женщин в исследовании не было, 18 имели сопутствующее ожирение 1-й степени. Все пациенты в течение двух недель до начала наблюдения получали комбинированную антигипертензивную терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом по 10-30 мг/сут и индапамидом по 2,5 мг/сут («вводный период исследования»). После этого в соответствии с типом лечебного вмешательства они были разделены на две группы: больным 1-й группы (n = 30) на фоне базисного лечения дополнительно был назначен Летиум (Универсальное агентство «Про-Фарма», Украина) в дозе 1 капсула в сутки; вторая группа (n = 30) продолжала базисную терапию. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и клиническому статусу. Период наблюдения длился 12 недель.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Всем больным проводили общеклиническое исследование с определением офисного АД, электрокардиографию, определяли степень эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевых артерий на фоне реактивной гиперемии, липидный спектр крови и содержание в крови фактора Виллебранда (ФВб) и СРБ. Для статистической обработки данных использовался пакет программ обработки данных Statistica for Windows версии 6.0. Для оценки различий между группами применялись методы непараметрической статистики – критерии знаков и Вилкоксона; для несвязанных выборок (разделение на подгруппы по признаку) использовались критерии Колмогорова – Смирнова и Манна – Уитни. В описательной статистике были представлены медианы (50-е процентили) и 25-е и 75-е процентили (верхний и нижний квартили).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ изменений липидного спектра крови у обследованных больных в процессе лечения показал, что в группе базисной терапии существенной динамики липидных показателей не произошло. Медиана содержания ОХС в плазме крови составила 248,1 мг/дл до начала терапии, 238,2 мг/дл – через один месяц и 230,6 мг/дл – к концу периода наблюдения. Указанная динамика оказалась статистически незначимой ($p > 0,05$).

Динамика плазменных концентраций ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП в группе лиц с АГ, получавших базисную терапию, также не характеризовалась достоверным снижением исходных величин. У пациентов при приеме Летиума была отмечена положительная динамика всех исходных показателей липидного спектра

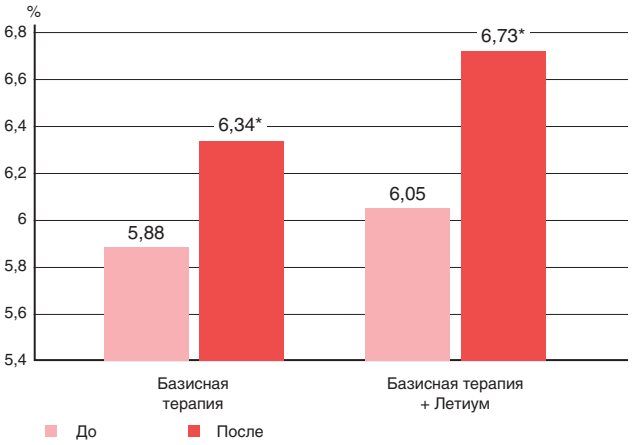
крови – тенденция к снижению уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП зафиксирована уже спустя один месяц лечения. Через три месяца терапии произошло статистически значимое снижение содержания в плазме крови ОХС на 16,5%, ТГ – на 15,7%, и ХС ЛПНП – на 22,6% по сравнению с их уровнем до начала лечения ($p < 0,05$ для всех показателей) (табл. 2). Также было зафиксировано повышение на 5,6% антиатерогенного ХС ЛПВП ($p < 0,05$), при этом к концу периода наблюдения у всех пациентов его уровень превышал 40 мг/дл. Различия в липидных параметрах между группами вмешательства к концу периода наблюдения оказались статистически значимыми ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таким образом, монаколин К по 10 мг, входящий в состав Летиума, при 12-недельном приеме оказывал отчетливый гипохолестеринемический и гипотриглицеридемический эффекты: достоверно снижался уровень атерогенного ХС ЛПНП, ТГ и повышалось содержание в крови ХС ЛПВП, являющегося мощным антиатерогенным фактором. Результаты исследования согласовались с данными о том, что снижение уровня ХС ЛПНП увеличивает экспрессию рецепторов ЛПНП в печени и приводит к улучшению утилизации холестерина рецептор-опосредованным путем и уменьшению его содержания в плазме крови при одновременной активации обратного транспорта ХС ЛПВП. Основной же механизм действия монаколина К заключается в блокаде ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, принимающего участие в каскаде синтеза ХС в печени. Данный механизм лежит в основе действия всех препаратов, относящихся к группе статинов и занимающих ключевое место в современной гиполипидемической терапии [17].

В настоящее время доказано, что наряду с влиянием на липидный спектр крови ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы обладают рядом дополнительных (плейотропных) свойств – оказывают противовоспалительное и антитромботическое действие, улучшают функциональное состояние эндотелия и вазодилатацию (рис. 2) [17].

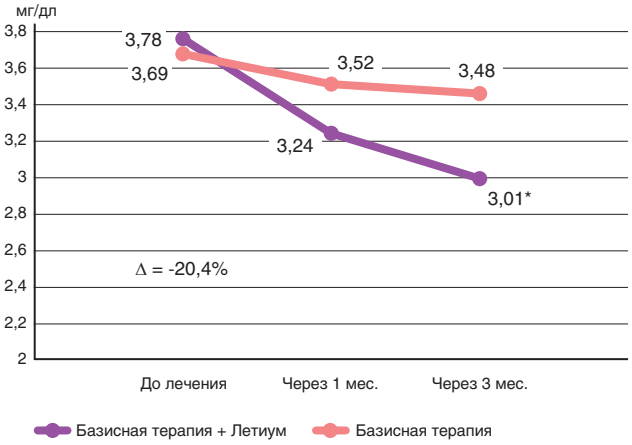
Для определения функционального состояния эндотелия всем больным проводилось исследование ЭЗВД плечевых артерий в пробе с реактивной гиперемией по методике Celermajer (1994) в модификации Ивановой О.В. В норме степень максимальной вазодилатации артерии должна превышать 10% от исходного диаметра [30, 31]. Медианы ЭЗВД в 1-й и 2-й группах до лечения составили 6,05 и 5,88% соответственно. Через 12 недель терапии у больных, получавших Летиум, медиана ЭЗВД была 6,73%, во 2-й группе – 6,34%. Увеличение степени ЭЗВД в обеих группах имело статистически значимый характер ($p < 0,05$), что было связано с приемом участниками обеих групп антигипертензивных препаратов с вазодилатирующими свойствами. Повышение ЭЗВД в 1-й и 2-й группах составило 11,2 и 7,8% соответственно. У пациентов при приеме Летиума динамика увеличения ЭЗВД оказалась достоверно большей, чем у пациентов, не принимавших его ($p < 0,05$).

Результаты исследования ЭЗВД у больных АГ в динамике лечения свидетельствовали о наличии у препарата Летиум выраженных положительных эффектов на эндотелий сосудов. Влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на эндотелий связано с их способностью



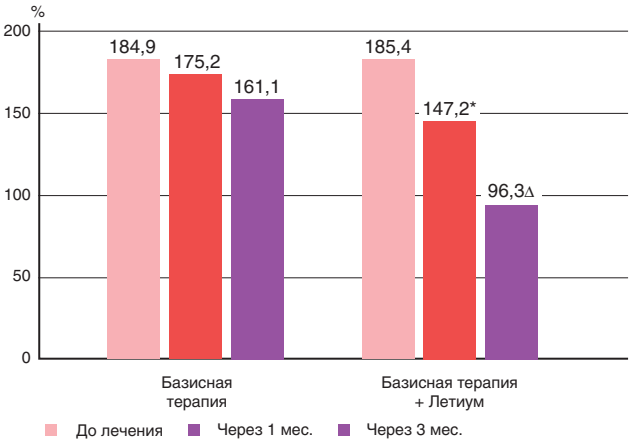
* – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

Рис. 3. Динамика ЭЗВД при лечении больных АГ



* – $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе базисной терапии.

Рис. 4. Динамика содержания в крови СРБ при лечении больных АГ



* – $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе базисной терапии; Δ – $p < 0,001$ по сравнению с показателем до лечения.

Рис. 5. Динамика активности ФВб во время лечения больных АГ

снижать степень гиперхолестеринемии, которая уменьшает образование в эндотелии оксида азота и усиливает его распад, а также вызывать транскрипционную активацию гена синтазы NO в эндотелиоцитах человека, в связи с чем усиливается образование оксида азота в эндотелии (рис. 3) [17].

Большой интерес представлял анализ содержания СРБ в плазме крови больных АГ в динамике лечения

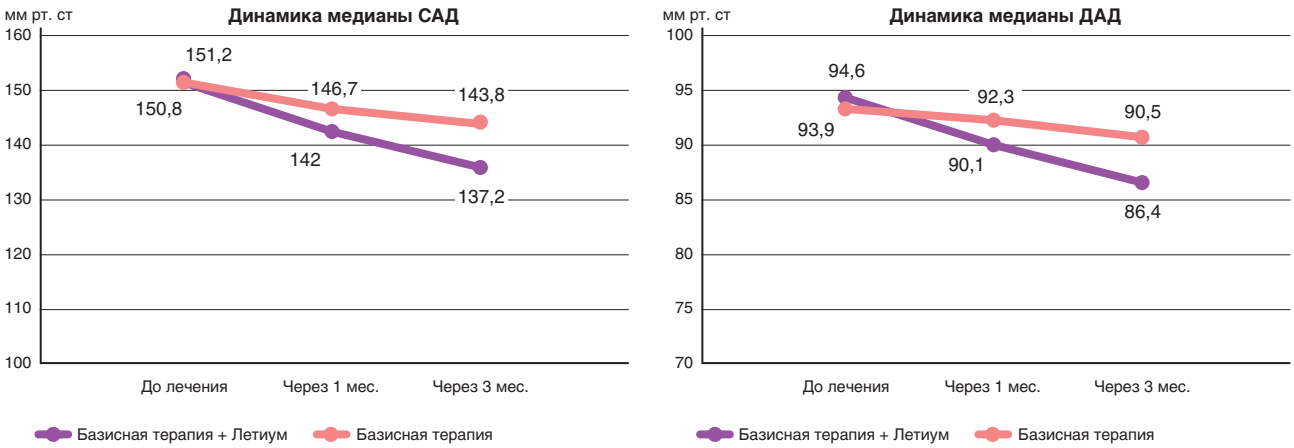


Рис. 6. Медианы уровня САД и ДАД у больных АГ в динамике терапии

Летиумом. В группе базисной терапии статистически значимой динамики уровня СРБ за весь период наблюдения не отмечено. У больных при приеме Летиума выявлена тенденция к уменьшению медианы концентрации СРБ с 3,78 до 3,24 мг/л через месяц лечения и ее статистически значимое снижение до 3,01 мг/л через три месяца терапии ($p < 0,05$). К концу периода наблюдения уровень СРБ у пациентов, получавших Летиум, оказался на 20,4% ниже по сравнению с таковым в группе базисной терапии. Указанные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$) (рис. 4).

В настоящее время убедительно доказано, что СРБ является одним из наиболее чувствительных маркеров системного воспаления и независимым предиктором ССЗ. В ряде работ было показано, что СРБ способен активировать систему комплемента, индуцировать экспрессию провоспалительных хемокинов эндотелиоцитами и молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, а также усиливать поглощение ЛПНП макрофагами. Индукторами воспалительного ответа служат свободные радикалы, реактогенные формы кислорода и окисленные ЛПНП. Результатом их воздействия является формирование уязвимой (нестабильной) атеросклеротической бляшки. Установлено, что СРБ выступает независимым предиктором возникновения ишемических событий в различных сосудистых бассейнах (коронарном, церебральном и периферическом) как у здоровых лиц, так и у пациентов с документированным атеросклерозом [32].

Связь уровня СРБ с развитием инфаркта миокарда и инсульта была установлена при анализе результатов 14-летнего наблюдения за 14 916 исходно здоровыми мужчинами, включенными в исследование американских врачей. Значения СРБ, превышающие 2,11 мг/л, ассоциировались с увеличением риска инфаркта миокарда в 2,9 раза, инсульта – в 1,9 раза [33]. Установленное снижение уровня СРБ у больных АГ в динамике антигипертензивной терапии с включением Летиума может иметь важное значение для снижения сердечно-сосудистого риска у этой категории пациентов.

В настоящее время значительное внимание уделяется метаболическим факторам, способным вызывать дисфункцию и повреждение эндотелия. Число таких факторов увеличивается по мере накопления знаний и возможностей лабораторной диагностики. Кроме уровней СРБ, фибриногена, фактора некроза опухолей, мочевой кислоты к ним отнесен ФВб. Многие исследователи называют эти метаболически активные вещества «нелипидными» факторами риска ССЗ и придают им важную роль в патогенезе ССЗ, в частности АГ. Высокая активность ФВб является показателем усиленной внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, поскольку данный белок синтезируется эндотелием в ответ на его повреждение или активацию тромбином и инициирует начало тромбообразования. Высокие показатели ФВб свидетельствуют о значительном тромбогенном потенциале крови [34-36].

Нами проведен анализ активности ФВБ у больных АГ в динамике терапии. До лечения в обеих группах вмешательства отмечена его повышенная активность (> 150%). При этом установлена прямая корреляционная связь средней силы между ФВб и ХС ЛПНП ($r = 0,48$; $p < 0,05$). В группе базисной терапии через три месяца отмечена тенденция к снижению его медианы с 184,9 до 161,1%. В группе пациентов, которым дополнительно был назначен Летиум, зафиксировано статистически значимое уменьшение медианы активности ФВб с 185,4 до 147,2% через месяц лечения ($p < 0,05$) и до 96,3% – к концу периода наблюдения ($p < 0,001$) (рис. 5).

Таким образом, 12-недельная терапия Летиумом оказала существенное положительное метаболическое и противовоспалительное воздействие на пациентов с АГ и дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска, что проявлялось в снижении уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и коэффициента атерогенности, повышении уровня антиатерогенного ХС ЛПВП, уменьшении воспалительной активации, содержания СРБ и активности ФВб, а также выраженном улучшении функционального состояния эндотелия.

В ходе исследования была отмечена положительная клиническая динамика в обеих группах обследованных. К концу периода наблюдения пациенты отмечали уменьшение головных болей и стабилизацию цифр АД, при этом у всех больных имела место положительная динамика уровня АД в виде его отчетливого снижения менее 145/95 мм рт. ст. Летиум оказывал потенцирующее действие на базисную антигипертензивную терапию, что выражалось в тенденции к большему снижению медиан

САД и ДАД, что, вероятно, было обусловлено дополнительной вазодилатацией вследствие большего нормализующего влияния на функциональное состояния эндотелия сосудов (рис. 6).

Дополнительным фактором, повышающим эффективность Летиума, является наличие в его составе 50 мг экстракта листьев гинкго билоба. Установлено, что флавоновые гликозиды, входящие в его состав, ингибируют фермент фосфодиэстеразу, что способствует снижению тонуса артериол и увеличению кровотока за счет накопления в гладкомышечных клетках артериол циклического гуанидинмонофосфата [24, 25]. Выявленный у гинкго антиагрегантный эффект связывают с содержанием в нем гинкголидов. Установлено, что гинкголиды А, В, С проявляют свойства специфических антагонистов фактора активации тромбоцитов, который является медиатором воспаления и анафилаксии, что приводит к уменьшению интенсивности связывания фактора активации тромбоцитов с рецепторами тромбоцитов. Улучшение реологических свойств крови способствует увеличению кровотока в микроциркуляторном русле [37]. Экстракт гинкго также содержит фермент антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазу, что может приводить к уменьшению оксидативного стресса и перекисного окисления липидов [18, 19]. Указанные эффекты гинкго потенцируют действие монаколина К и приводят в итоге к мощному разностороннему положительному патогенетическому воздействию Летиума на ключевые механизмы нарушений метаболизма и функционального состояния эндотелия у больных АГ с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска.

Выводы

Таким образом, 12-недельная терапия больных эссенциальной АГ с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска при включении в схему лечения Летиума в дозе 1 капсула в сутки оказывает выраженное положительное влияние на липидный спектр крови в виде статистически значимого снижения уровня ОХС на 16,5%, ТГ – на 15,7%, ХС ЛПНП – на 22,6%, коэффициента атерогенности – на 23,5% и повышения на 5,6% уровня антиатерогенного ХС ЛПВП. Кроме того, данное лечение приводит к статистически значимому уменьшению уровня воспалительной активации – снижению содержания в крови СРБ на 20,4%, сопровождается достоверным снижением активности ФВб уже спустя месяц терапии с достижением 96,3% к концу третьего месяца и более выраженным улучшением функционального состояния эндотелия по сравнению с динамикой эндотелийзависимой дилатации у пациентов, не получавших Летиум.

Литература

1. Аналітично-статистичний посібник / Під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – К.: ННЦ Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска, 2013. – 239 с.
2. Поспелов Д.Л. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск в практической деятельности врача // Український медичний часопис. – 2013. – № 2 (94) – С. 6-7.
3. Горбась І.М., Барна О.М., Сакалош В.Ю. та ін. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів // Ліки України. – 2010. – № 1.– С. 4-9.
4. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESN) та товариства кардіологів (ESC) 2013 року // Артеріальна гіпертензія. – 2013. – № 4 (30). – 160 с.
5. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.
6. Молчанова О. Артериальная гипертензия при ожирении // О. Молчанова, А. Бритов // Врач. – 2006. – № 3. – С. 30-33.
7. Rabmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. Obesity – associated Hypertension. New insights into mechanisms // Hypertension. – 2005. – № 45. – С. 9-14.
8. Cardiovascular Mortality in Overweight Subjects. The Key Role of Associated Risk Factors / F. Thomas, K. Bean, B. Pannier et al. // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 654-663.
9. All-Cause Mortality Associated With Specific Combinations of the Metabolic Syndrome According to Recent Definitions / L. Guize, F. Thomas, B. Pannier et al. // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 2381-2387.
10. Narkiewicz K. Obesity and hypertension – the issue is more complex than we thought / K. Narkiewicz // Nephrol Dial Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 264-267.
11. Cardiovascular Mortality in Overweight Subjects.The Key Role of Associated Risk Factors / F. Thomas, K. Bean, B. Pannier et al. // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 654-663.
12. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // Arch Intern Med. – 1992. – Vol. 152 (1). – P. 56-64.
13. Thanassoulis G.I., Lyass A., Benjamin E.J., Larson M.G., Vita J.A., Levy D., Hamburg N.M., Widlansky M.E., O'Donnell C.J., Mitchell G.F., Vasan R.S. Relations of exercise blood pressure response to cardiovascular risk factors and vascular function in the Framingham Heart Study // Circulation. – 2012. – Vol. 125 (23). – P. 2836-2843.
14. Barter P., Gotto A.M., La Rosa J.C. et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events // The New England journal of medicine – 2007. – Vol. 357 (13). – P. 1301-1310.
15. Безродная Л.В. Артериальная гипертензия и дислипидемия // Здоров`я України. – 2007. – № 8. – С. 28-29.
16. Павлова О.С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией // Медицинские новости. – 2012. – № 1. – С. 62-68.
17. Майрон Д.Дж., Фазио С., Линтон М.Ф. Современные перспективы применения статинов // Международный Медицинский Журнал. – 2000. – № 6. – С. 516-521.
18. Сергиенко И.В. История появления статинов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 57-66.
19. Endo A., Kuroda M., Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236 and ML-236B, fungal metabolites having hypocholesterolemic activity // FEBS Lett. – 1976. – Vol. 72. – P. 323-326.
20. Endo A., Kuroda M., Tsujita Y. ML-236A, ML-236B and ML-236C, new inhibitors of cholesterogenesis produced by P.citrinum // J Antibiot. – 1976. – Vol. 29, № 12. – P. 1346-1348.
21. Endo A., Komagata D., Shimada H. Monacolin M, a new inhibitor of cholesterol biosynthesis // Ibid. – 1986. – Vol. 39, № 12. – P. 1670-1674.
22. Взаимосвязь путей биосинтеза изопреноидов и катаболизма источника углерода у анаэробных и факультативно анаэробных бактерий / С.М. Трутко, В.А. Щербакова, И.В. Иванова и др. // Микробиология. – 2008. – Т. 77, № 3. – С. 303-310.

Полный список литературы, включающий 37 пунктов, находится в редакции.