

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМ. П.Л. ШУПКА

З А Т В Е Р Д Ж У Ю
Перший проректор
Член-корр. НАМН України
Професор Ю. В. Вдовиченко
" 17 " 2014 р.



З В І Т

ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ «ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ
ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «НЕОКАРДИЛ» ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ
ФАКТОРІВ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ» В РАМКАХ
ДОСЛІДЖЕННЯ EUROASPIRE IV ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА З
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ КАРДІОЛОГІЇ

КИЇВ 2014

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «НЕОКАРДИЛ» ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ СЕРЦЕВО- СУДИННОЇ СИСТЕМИ

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ

Позитивний клінічний ефект Неокардилу обумовлений фізіологічною активністю компонентів, що входять до його складу, а саме – стандартизованих екстрактів глоду, гінкго білоба та пуерарії із сировини виробництва компанії Naturex (Франція).

З давніх часів відомі лікувальні властивості глоду. Їх описав у книзі «Materia medica» в I столітті нашої ери грецький вчений Діоскорид. У стародавніх зільниках різних народів описується застосування глоду для лікування різних захворювань. Українська назва – глід, і латинське – Crataegus перекладається як міцний (українською мовою – міцняк) [1].

Найбільш відомий в світі глід криваво-червоний, який застосовують для лікування ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, НЦД, клімактеричного неврозу, мігрені, тиреотоксикозу, алергії та інших патологій. Механізм його дії обумовлений тим, що фізіологічно активні речовини глоду: флавоноїди, органічні кислоти, аміни (холін, ацетилхолін), аскорбінова кислота, бета-каротин, вітамін К, фенольні сполуки (лейкоантоциани, катехін), кумарини знижують артеріальний тиск, поліпшують коронарний і мозковий кровообіг, підвищують скоротливі властивості міокарда, знижують збудливість серцевого м'яза, сприяють нормальному сну [1].

До цього слід додати, що препарати глоду малотоксичні, добре переносяться хворими.

Речовини, що відрізняють пуерарію від інших рослин сімейства бобових, що містять фітоестрогени, є міроестрол і діоксіміроестрол, що характеризуються найвищою естрогенною активністю серед відомих фітоестрогенів у зв'язку зі структурною спорідненістю з естрадіолом [2-9].

На додаток до міроестролу і діоксіміроестролу пуерарія також містить інші хімічні речовини, що відносяться до ізофлавонів і фітоестрогенів групи куместанів, наприклад, геністеїн, дайдзеїн, геністін, даїдзін і куместрол, які зазвичай знаходяться в бобах сої. Однак естрогенна активність міроестрола і діоксіміроестрола набагато вище ізофлавонів сої [2-6].

Екстракти, відвари пуерарії знімають спазм судин, мають антиатеросклеротичну дію, знижують в'язкість крові та запобігають тромботичним ускладненням [6-9].

Гінкго білоба містить багатий комплекс біологічно активних речовин. З листя, насіння і деревини гінкго виділені: ациклічні монотерпени, ароматичні з'єднання (тимол), сесквітерпени, трициклічні дітерпени, флавоноїди, поліізопреноїди (поліпренол), фітостерини, полісахариди, органічні кислоти, рослинні жири та жироподібні речовини (віск), ефірні олії, амінокислоти (тимін, аспарагін), а також макроелементи (кальцій, фосфор, солі калію). З листя гінкго також виділений фермент антиоксидантного захисту - супероксиддисмутаза [10,11,12].

На даний момент проведено велику кількість досліджень з вивчення фармакологічної активності різних компонентів екстракту гінкго білоба. Встановлено, що флавоноїди мають здатність пригнічувати фермент фосфодіестеразу, що призводить до зниження тонуусу артеріол і збільшення кровотоку за рахунок накопичення в гладко м'язових клітинах артеріол циклічного гуанідинмонофосфату. У низці досліджень особливо наголошується, що біологічно активні речовини екстракту листя гінкго більшою мірою впливають на спазмовані або склеротичні артеріоли і тому не викликають ефекту "обкрадання". Є також роботи, в яких показано, що застосування екстракту гінкго білоба знижує ймовірність гіпертензії [13-19]. Виявлено також антиагрегантний ефект у препаратів гінкго, що пов'язують з наявністю гінкголідів [13-19]. Встановлено, що гінкголіди А, В, С виявляють властивості специфічних антагоністів фактора активації тромбоцитів.

Поліпшення реологічних властивостей крові також сприяє збільшенню кровотоку в мікроциркуляторному руслі.

Неокардил рекомендований при порушеннях роботи серцево-судинної системи та мозкового кровообігу, при цукровому діабеті, клімактеричному синдромі. Неокардил доцільно вживати при ішемічній хворобі серця, нейроциркуляторній дистонії, порушеннях ритму серця, хронічній серцевій недостатності, гіпертонічній хворобі, порушеннях периферичного кровообігу в кінцівках, сахарному діабеті [20]. Неокардил чинить позитивний вплив при порушеннях мозкового кровообігу і функцій мозку, погіршенні пам'яті та розумової діяльності, шумі у вухах, порушенні кровообігу у кінцівках, проявах клімактеричного синдрому (дратівливість, різкі зміни настрою, депресивні стани).

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даного дослідження є визначення ефективності застосування препарату «Неокардил» (ТОВ «Валартін Фарма») для зменшення факторів ризику серцево-судинної системи таких як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводилося протягом 2-х місяців на базі кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупіка МОЗ України, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Львівського державного медичного університету ім.Данила Галицького, кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, у Львівському обласному клініко-діагностичному центрі.

Клінічні випробування Неокардилу 2 капсули на добу (добова доза екстракту плодів глоду – 300 мг, екстракту кореню пуерарії – 100 мг, екстракту листя гінґко білоба – 100 мг) проводилися із залученням двох груп хворих, які мали високий кардіоваскулярний ризик: сімейна дисліпідемія або важка артеріальна гіпертензія, цукровий діабет без кардіоваскулярних

факторів або ураження органів, помірне захворювання нирок (ШКФ 30-59 мл/хв), ризик за таблицею SCORE $\geq 5\%$, та 10% ризик для 10 літнього кардіоваскулярного захворювання [21].

Першу групу хворих (I гр.) склали 100 пацієнтів з такими факторами ризику серцево-судинної системи як АГ, ЦД та дисліпідемія. Хворі 1 групи отримували препарат Неокардил протягом 2-х місяців та рекомендації до застосування гіпоглікемічної, гіполіпідемічної дієти та фізичного навантаження по 30 хвилин кожен день протягом 3-х місяців (за рекомендаціями Європейського товариства з профілактичної кардіології та реабілітації та Української асоціації кардіологів) [21,22].

Хворі 2 групи (контрольної групи) – 102 пацієнта з наявністю факторів ризику АГ, ЦД та дисліпідемія спостерігалися протягом 2 місяців, застосовували рекомендації з модифікації стилю життя (гіполіпідемічну, гіпоглікемічну дієти та фізичне навантаження) без отримання препарату Неокардил.

Фактори ризику ІХС визначалися за допомогою офісного та домашнього вимірювання АД, даних ліпідограми, та визначення вмісту глюкози в крові.

Пацієнтам обох груп на початку дослідження до застосування Неокардилу і через 2 місяця від початку дослідження проводилося стандартне загальноклінічне обстеження: лікарський огляд, загальний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові (загальний білок, білірубін, сечова кислота, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ)), ЕКГ, ліпідограма, визначення вмісту глюкози в крові, проведений офісний та домашній контроль АД.

ВИБІР ДОСЛІДЖУВАНИХ

Критерії включення:

- чоловіки і жінки у віці 28-65 років;
- хворі з факторами ризику захворювань серцево-судинної системи: АГ, ЦД, дисліпідемія;

- відсутність діагностованої ІХС за даними ВЕМ, ЕКГ;
- інформована письмова згода пацієнта на участь в дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критерії виключення:

- підвищена чутливість до компонентів препарату Неокардил;
- вагітність, лактація;
- ішемічна хвороба серця;
- цукровий діабет в стадії декомпенсації;
- гіпертонічна хвороба III стадії, резистентна форма;
- будь-які супутні декомпенсовані захворювання або гострі стани, наявність яких, на думку дослідника, може вплинути на результати дослідження;
- необхідність у призначенні лікарських засобів, що не рекомендуються під час проведення дослідження;
- участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

Результати та обговорення:

Як видно з таблиці 1 обидві групи хворих були схожими за біохімічними показниками. Слід відмітити, що за рекомендаціями ESC/ESPR та Української асоціації кардіологів протягом перших 3-х місяців спостереження лікар може призначити модифікацію стилю життя (гіполіпідемічну дієту та фізичне навантаження до 30 хвилин кожен день) хворим, які мають тільки фактори ризику серцево-судинних захворювань [21,22]. У хворих, які отримували Неокардил, протягом перших 2-х місяців дослідження спостерігалось статистично достовірне зниження рівня загального холестерину (ЗХ) ($5,9 \pm 1,3$ у порівнянні з $5,01 \pm 1,12$, $p=0,0001$), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) ($3,5 \pm 1,12$ у порівнянні з $3,0 \pm 1,22$, $p=0,0029$), тригліцеридів (ТГ) ($2,0 \pm 0,4$ у порівнянні 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 у рівні ЗХ, ЛПНЩ та ТГ ($5,01 \pm 1,12$ в групі Неокардилу у порівнянні з $5,65 \pm 1,21$ $p=0,0001$ в контрольній групі; $3,0 \pm 1,22$ у порівнянні з $3,64 \pm 1,13$, $p=0,0001$ та $1,6 \pm 0,56$ у порівнянні з $1,97 \pm 0,51$ $p=0,0001$ відповідно).

Слід відмітити вплив гіпоглікемічної, гіполіпідемічної дієти та фізичного навантаження на рівень глюкози венозної крові натщесерце, та гликозильованого гемоглобіну (Hb1Ac) у досліджуваних хворих. Так, в обох групах спостерігалася достовірне зниження рівня глюкози ($6,5 \pm 1,6$ у порівнянні з $5,1 \pm 1,78$, $p < 0,0001$, та $6,5 \pm 1,41$ у порівнянні з $5,6 \pm 1,2$ $p=0,0001$ відповідно) та Hb1Ac ($6,5 \pm 1,4$ у порівнянні з $5,8 \pm 1,1$ $p=0,001$, та $6,4 \pm 1,3$ у порівнянні з $5,9 \pm 1,2$ $p=0,0050$), але в хворих, які отримували Неокардил зниження рівня глюкози було більш вираженим та була виявлена достовірна різниця між групами після лікування ($5,1 \pm 1,78$ в групі Неокардилу у порівнянні з $5,6 \pm 1,2$ $p=0,0234$ в контрольній групі).

Наведені данні дозволяють знизити у пацієнтів дозування препаратів основної групи терапії на фоні одночасного прийому з Неокардилом.

Таблиця 1.

Показник	Група Неокардилу n=100		Контрольна група n=102		Різниця між групами до лікування
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ЗХ	$5,9 \pm 1,3$	$5,01 \pm 1,12$ $P_{1,2} < 0,0001$	$5,86 \pm 1,54$	$5,65 \pm 1,21$ $P_{3,4} = 0,2801$ $P_{2,4} = 0,0001$	$P_{1,3} = 0,8422$
ТГ	$2,0 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,56$ $P_{1,2} < 0,0001$	$2,04 \pm 0,56$	$1,97 \pm 0,51$ $P_{3,4} = 0,3517$ $P_{2,4} < 0,0001$	$P_{1,3} = 0,5604$
ЛПНЩ	$3,5 \pm 1,12$	$3,0 \pm 1,22$ $P_{1,2} = 0,0029$	$3,6 \pm 1,11$	$3,64 \pm 1,13$ $P_{3,4} = 0,7990$ $P_{2,4} = 0,0001$	$P_{1,3} = 0,5246$
ЛПВЩ	$1,1 \pm 0,31$	$1,11 \pm 0,33$ $P_{1,2} = 0,8254$	$1,12 \pm 0,13$	$1,12 \pm 0,15$ $P_{3,4} = 1,000$ $P_{2,4} = 0,7812$	$P_{1,3} = 0,5492$

К	4,41±0,8	4,43±0,9 P _{1,2} =0,8683	4,42±0,71	4,45±0,23 P _{3,4} =0,6852 P _{2,4} =0,8262	P _{1,3} =0,9252
Na	142,0±15,1	143,0±15,6 P _{1,2} =0,6456	141,1±12,54	143,7±16,8 7 P _{3,4} =0,2130 P _{2,4} =0,7599	P _{1,3} =0,6451
Загальний білірубін	12,9±2,4	12,51±2,53 P _{1,2} =0,2625	11,8±2,12	12,5±2,83 P _{3,4} =0,4657 P _{2,4} =0,2319	P _{1,3} =0,7345
Креатинін	82,5±5,01	81,91±4,4 P _{1,2} =0,3773	83,0±4,4	83,2±6,01 P _{3,4} =0,7865 P _{2,4} =0,0838	P _{1,3} =0,4517
Сечовина	4,75±1,13	4,81±0,99 P _{1,2} =0,2554	4,84±0,98	5,02±0,91 P _{3,4} =0,1756 P _{2,4} =0,1570	P _{1,3} =0,5458
Сечова кислота	315,4±54,6	309,4±65,3 P _{1,2} =0,4817	305,5±43,4	306,4±76,4 P _{3,4} =0,9177 P _{2,4} =0,7647	P _{1,3} =0,1548
АлТ	23,8±5,51	24,1±5,5 P _{1,2} =0,7004	24,8±9,31	23,8±6,55 P _{3,4} =0,3760 P _{2,4} =0,7251	P _{1,3} =0,3552
АсТ	22,5±6,4	21,56±6,4 P _{1,2} =0,3003	22,71±8,3	22,6±7,8 P _{3,4} =0,0628 P _{2,4} =0,3020	P _{1,3} =0,3561
КФК	98,1±19,8	97,11±15,8 P _{1,2} =0,6964	97,55±16,7	98,12±14,4 P _{3,4} =0,7944 P _{2,4} =0,6354	P _{1,3} =0,8311
ЛДГ	312,3±54,3	313,3±56,4 P _{1,2} =0,8985	314,5±69,8	312,9±45,3 P _{3,4} =0,8462 P _{2,4} =0,9557	P _{1,3} =0,8031
ГГТ	33,88±6,91	32,4±5,31 P _{1,2} =0,1098	33,82±9,51	32,3±5,4 P _{3,4} =0,6580 P _{2,4} =0,1258	P _{1,3} =0,9864
лужна фосфатаза	46,2±9,8	45,2±9,7 P _{1,2} =0,4692	44,4±5,8	43,4±8,8 P _{3,4} =0,3391 P _{2,4} =0,1686	P _{1,3} =0,1129
амілаза крові	29,1±3,8	28,9±3,5 P _{1,2} =0,1265	29,5±6,3	28,8±3,8 P _{3,4} =0,6809 P _{2,4} =0,6785	P _{1,3} =0,5863
глюкоза	6,5±1,6	5,1±1,78 P _{1,2} <0,0001	6,5±1,41	5,6±1,3 P _{3,4} =0,0001 P _{2,4} =0,0234	P _{1,3} =0,6378
загальний	72,3±6,7	71,5±4,79	71,31±4,7	71,9±4,9	P _{1,3} =0,2248

білок		$P_{1,2}=0,3326$		$P_{3,4}=0,1902$ $P_{2,4}=0,4143$	
альбумін крові	$37,2\pm 2,7$	$38,2\pm 4,5$ $P_{1,2}=0,0582$	$38,1\pm 5,71$	$37,5\pm 4,3$ $P_{3,4}=0,3976$ $P_{2,4}=0,2596$	$P_{1,3}=0,1550$
Hb1Ac	$6,5\pm 1,4$	$5,8\pm 1,1$ $P_{1,2}=0,001$	$6,4\pm 1,3$	$5,9\pm 1,2$ $P_{3,4}=0,0050$ $P_{2,4}=0,5379$	$P_{1,3}=0,5993$
CRP	$4,1\pm 1,3$	$4,2\pm 1,2$ $P_{1,2}=0,5726$	$4,12\pm 1,1$	$4,02\pm 0,9$ $P_{3,4}=0,4782$ $P_{2,4}=0,2286$	$P_{1,3}=0,9061$

У відношенні до оцінки рівня артеріального тиску (АТ) слід відмітити, що рекомендований за ESC/ESH рівень офісного АТ 140/90 мм рт ст досягли 78% хворих, які додатково до модифікації стилю життя отримували Неокардил, та 56% хворих, які тільки дотримувалися здорового стилю життя ($p=0,0093$).

Як відомо, в рекомендаціях ESC/ESH хворим рекомендовано проводити домашнє вимірювання АТ. В нашому дослідженні було виявлено значне підвищення кількості хворих, які досягли цільового рівня АТ протягом 2-х місяців при домашньому вимірюванні АТ, що говорить про доцільність та достовірність такого засобу контролю АТ. 82% хворих, які додатково до модифікації стилю життя отримували Неокардил досягли рівня домашнього АТ менше 140/90 мм рт ст, в контрольній групі цільового рівня АТ досягли тільки 60% хворих ($p=0,0076$).

Переносимість Неокардилу представлена в таблиці 2, та була оцінена як добра у 94% пацієнтів, задовільна у 6% і статистично не відрізнялася від переносимості в контрольній групі.

Таблиця 2. Показники переносимості лікування в досліджуваних групах

Показники	Групи хворих	
	Група Неокардилу (n = 100)	Контрольна група (n = 102)
Добра	94(94%)	93 (91,18%)
Задовільна	6 (6%)	9 (8,82%)
Незадовільна	-	-

1. Застосування Неокардила у хворих з факторами високого ризику серцево-судинних подій ефективно регулює дисліпідемічні розлади на тлі застосування здорового стилю життя. Так, статистично достовірно зменшується рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.
2. Призначення гіполіпідемічної, гіпоглікемічної дієт та фізичної активності до 30 хвилин на добу зменшує рівень глюкози венозної крові натщесерце та гликозильованого гемоглобіну. Але додаткове до здорового способу життя призначення Неокардилу статистично достовірно нормалізує рівень глюкози венозної крові.
3. Виявлено статистично достовірну вищу кількість пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ при домашньому та офісному вимірюванні протягом двох місяців спостереження при застосуванні Неокардилу. Так, в групі Неокардилу 82% хворих досягли рівня АТ 140/90 мм рт ст у порівнянні з 60% хворих контрольної групи ($p=0,0076$) при домашньому вимірюванні, та 78% і 56% відповідно при офісному вимірюванні ($p=0,0093$). Це підкреслює важливість методики

домашнього вимірювання, та позитивного впливу Неокардилу при довготривалому застосуванні у хворих з ризиком серцево-судинних подій.

4. Переносимість Неокардилу була оцінена як добра у 94% хворих на тлі нейтрального впливу на основні біохімічні життєво важливі показники.

Література

1. Hawthorn Extract for Treating Chronic Heart Failure: Meta-analysis of Randomized Trials /Max H. Pittler, Katja Schmidt, Edzard Ernst.
//American Journal of Clinical Medicine Vol. 114.-June. -2003. – P.606 -610.
2. Wang L, Zhao A. Wang F. Chai Q, Chai X: Protective effect of puerarin on acute cerebral ischemia in rats. Chin Material Med J 1997, 22:752-754.
3. Zhang SY, Chen G, Wei PF, Huang XS, Dai Y, Shen YJ, Chen SL, Sun-Chi CA, Xu HX. The effect of puerarin on serum nitric oxide concentration and myocardial eNOS expression in rats with myocardial infarction.J AsianNatProdRes. 2008 Apr;10(4):323-8.
4. MiJa Chung, Nak-Ju Sung, Cheon-Seok Park, et al.Antioxidative and hypocholesterolemic activities of water-soluble puerarin glycosides in HepG2 cells and in C57 BL/6J mice\\ Eur J Pharmacol. 2008 Jan 14;578(2-3):159-70.
5. Yeung DKY, Leung SWS, Xu YC, Vanhoutte PM. Man RY: Puerarin, an isoflavonoidderived from Radixpuerariae, endothelium-independent relaxation via the cyclic AMP pathway in coronary artery.\\Eur J Pharmacol 2006. 552:105-111.
6. Gao Q, Yang B, Ye ZG et al.Opening the calcium-activated potassium channel participates in the cardioprotective effect of puerarin. Eur J Pharmacol 2007. 574:179-184.
7. Chen J. Xu J, Li J: Effect of puerarin on fibrinolytic activity and lipid peroxide in patients with coronary heart disease. //Zhongguo ZhongXi YiJie

- He Za Zhi 1999,19:649-650.
8. Chen L, Chai Q, Zhao A, Chai X: Effect of puerarin on cerebral blood flow in dogs. Chin Material MedJ 1995, 20:560-562.
 9. Xu X, Zhang S, Zhang L, Yan W, Zheng X: The neuroprotection of puerarin against cerebral ischemia is associated with the prevention of apoptosis in rats. Planta Med 2005, 71:585-591.
 10. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Томчук Ю. и др. Гинкго билоба (аналитический обзор)//Провизор. 2001. № 19. С. 34.
 11. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Томчук Ю. и др. Гинкго билоба (аналитический обзор)//Провизор. 2001. № 21. С. 25.
 12. Юрьев Д.В., Эллер К.И., Арзамасцев А.П. Анализ флавонолгликозидов в препаратах и БАД на основе гинкго билоба //Фармация.2003. №2, С. 7.
 13. Hsiao G. Lin KH. Chang Y. Chen TL. Tzu NH. Chou DS. Sheu JR: Protective mechanisms of inosine in platelet activation and cerebral ischemic damage. Arterioscler Thromb Vase Biol 2005. 25:1998-2004.
 14. Lee EJ. Chen HY. Wu TS. Chen T Y. Ayoub IA. Maynard KI: Acute administration of Ginkgo biloba extract (EGb 761) affords neuroprotection against permanent and transient focal cerebral ischemia in Sprague-Dawley rats. JNeurosci Res 2002. 68:636-645.
 15. Балашова Т.С., Кубатиев А.А. Влияние танакана на перекисное окисление липидов крови и агрегационные свойства тромбоцитов у больных инсулинзависимым сахарным диабетом Терапевт, архив. 1998. Т.70, №12. С.49.
 16. Булаев В.М. Клиническая фармакология экстракта листьев гинкго билоба //Медико-фармац. вестник. 1996, № 7-8. С. 33.
 17. Дамулин И.В., Захаров В.В., Елкин М.Н. и др. Танакан при

- дисциркуляторной энцефалопатии //Клинич. геронтология. 1996.№4. С. 51.
18. J.Kleijnen, P. Knipschild. Ginkgo biloba.//Lancet. 1992.V.340: Nov 7.P.1136.
19. Механизмы реализации фармакологической активности экстракта гинко билоба./ Онбыш Т.Е., Макарова Л.М., Погорелый В.Е.//Современные наукоемкие технологии.- № 5.- 2005.
20. Долженко М.Н., Фролов А.И., Гай О.И. Применение Неокардила у больных с вегето-сосудистой дистонией. Новости медицины и фармации. – 2012.
21. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)\European Heart Journal (2012) 33, 1635–1701
22. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Долженко М.М., Горбась І.М. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики серцево-судинних захворювань.\\ Київ. – 2013.

*Завідувач кафедри кардіології,
Національної медичної академії
післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
д.мед.н., професор*

М.М. Долженко