

С. Г. Бурчинський

**ПРОБЛЕМА ВЗАИМОСВЯЗИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ
В АНГИОНЕВРОЛОГИИ: ФОКУС НА ПРЕПАРАТЫ ГИНКГО**

С. Г. Бурчинський

**Проблема взаємозв'язку ефективності та безпеки фармакоterapiї
в ангiоневрологiї: фокус на препарати гiнгко**

S. G. Burchinsky

**Problem of interrelations of efficacy and safety during pharmacotherapy
in angioneurology: focus on ginkgo preparations**

В статье рассмотрены современные критерии, определяющие понятия «эффективность» и «безопасность» фармакоterapiи при цереброваскулярной патологии. Проанализированы основные риски и возможные побочные эффекты наиболее широко применяемых в ангионеврологической практике ноотропных и вазотропных средств. Подробно рассмотрены преимущества использования фитопрепаратов нейротропного действия и, в частности, препаратов гинкго билоба. Обосновано применение в качестве оптимального инструмента лечения цереброваскулярной патологии препарата Билобил-Интенс с точки зрения его комплексного клинико-фармакологического эффекта и критериев безопасности.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология; фармакоterapiя; фитопрепараты; препараты гинкго; Билобил

В статті розглянуті сучасні критерії, що визначають поняття «ефективність» та «безпеку» фармакоterapiї при цереброваскулярній патології. Проаналізовані основні ризики і можливі побічні ефекти ноотропних і вазотропних засобів, що найбільш широко застосовують в ангiоневрологічній практиці. Докладно розглянуті переваги застосування фітопрепаратів нейротропного типу дії і, зокрема, препаратів гiнгко білоба. Обґрунтовано застосування як оптимального інструменту лікування цереброваскулярної патології препарату Білобіл-Інтенс з погляду його комплексного клініко-фармакологічного ефекту та критеріїв безпеки.

Ключові слова: цереброваскулярна патологія; фармакоterapiя; фітопрепарати; препарати гiнгко; Білобіл

In the present article a modern criteria defined the terms "efficacy" and "safety" during pharmacotherapy in cerebrovascular pathology have been looked. A main risks and possible adverse effects of widely used nootropic and vasotropic drugs in angioneurologic practice have been analyzed. Advantages of use the neurotropic phytodrugs and especially preparations of Ginkgo biloba have been looked in details. Use as an optimal instrument of pharmacotherapy in cerebrovascular pathology the drug Bilobil-Intens has been grounded based on the point of view of its complex clinical-pharmacological effect and safety criteria.

Key words: cerebrovascular pathology; pharmacotherapy; phytodrugs; ginkgo biloba preparations; Bilobil

Проблему эффективной и безопасной фармакоterapiи цереброваскулярной патологии (ЦВП) в настоящее время рассматривают как одну из основных как с точки зрения клинической нейрофармакологии, так и с позиций неврологии в целом. Актуальность данной проблемы определяется следующими обстоятельствами:

1) стремительный рост распространенности (ЦВП) (на 2015 г. этот показатель превысил 7200 человек на 100 тыс. населения) [10];

2) внедрение в практику препаратов нейротропного типа действия, не обладающих на сегодняшний день серьезной доказательной базой в плане эффективности и проблемных с точки зрения безопасности;

3) сложность в обеспечении комплексной нейрометаболической и вазотропной фармакоterapiи в условиях ограниченной доступности многих лекарственных средств нейропротекторного типа действия (особенно представителей их «нового поколения») для населения Украины.

В рамках упомянутой проблемы следует отметить, что нередко описанная **эффективность** того или иного препарата, выявленная в открытых исследованиях, не подтверждается в рамках строгих рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых испытаний. Кроме того, исследования именно ноотропных и вазотропных средств, как никаких других в нейрофармакологии, грешат серьезными различиями в выборках пациентов, критериях оценки эффективности ("end-points"), дозовых режимах, сроках испытаний и т. д. В итоге в значительном числе случаев выбор вра-

чом того или иного препарата для лечения различных форм ЦВП, особенно в рамках хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК), основывается на субъективных предпочтениях, доступной информации (нередко случайной) или мнении коллег, а потому не может считаться реально обоснованным.

Не менее сложна и проблема **безопасности** в современной нейрофармакологии.

К числу «классических» составляющих понятия «безопасность» в фармакологии, являющихся «конечными точками» (end-points) многих масштабных клинических испытаний, следует прежде всего отнести:

1) отсутствие или минимальная выраженность побочных эффектов;

2) отсутствие серьезных побочных эффектов.

Не менее значимыми характеристиками в данном случае служат и такие критерии как: а) отсутствие у препарата активных метаболитов; и б) отсутствие перекрестного лекарственного взаимодействия с наиболее часто применяемыми препаратами нейро- и соматотропного типа действия в рамках полипрагмазии, практически неизбежной в неврологии. Поэтому вполне естественно стремление практических врачей во всем мире к применению максимально безопасных групп нейротропных средств и их отдельных представителей, нередко даже ценой определенного снижения эффективности лечения. С другой стороны, результатом попыток оптимизации фармакоterapiи неврологических заболеваний явилось создание комбинированных лекарственных средств, содержащих в своем составе два и более компонентов с различным механизмом действия, по-разному влияющих

на патогенез и клинические проявления конкретных форм патологии, с целью минимизации полипрагмазии и снижения риска межлекарственного взаимодействия. Однако при этом клиницисты столкнулись с двумя нежелательными феноменами:

1) выявление новых, неожиданных побочных эффектов у, казалось бы, хорошо знакомых лекарственных средств, десятилетиями применяющихся в практике — прежде всего, за счет патоморфоза клинической картины многих заболеваний, повышения резистентности к проводимой фармакотерапии, наличия во многом еще не изученного взаимодействия лекарственных препаратов с различными экологическими факторами и т. д.;

2) выявление в ряде случаев серьезных рисков при применении комбинированных лекарственных средств, несмотря на безупречное теоретическое обоснование целесообразности и сочетаемости их компонентов [3].

Таким образом, проблема безопасности нейрофармакотерапии выдвинулась на первый план как для фармакологов, так и для клиницистов, и заставила обратить серьезное внимание на возможные риски при назначении средств упомянутого типа действия.

Одной из наиболее актуальных и привлекающих к себе в последние годы повышенное внимание групп нейрофармакологических средств являются ноотропы.

Ноотропные препараты уже давно и заслуженно пользуются широкой известностью в современной медицине. Уникальность клинко-фармакологических эффектов, широта спектра клинического применения, достаточный уровень безопасности — вот те основные преимущества ноотропов, обеспечившие их популярность среди клиницистов самого различного профиля — неврологов, психиатров, нейрохирургов, кардиологов, гастроэнтерологов, гинекологов, педиатров, гериатров, терапевтов широкого профиля, семейных врачей и т. д. По широте своего применения ноотропы превосходят подавляющее большинство лекарственных средств в целом и являются, наряду с седативными препаратами, наиболее назначаемыми препаратами нейро- и психотропного типа действия, не случайно заслужившими название «лекарства XXI века» [13].

Ноотропы сегодня являются единственной группой фармакологических средств с направленным комплексным нейрометаболическим, нейромедиаторным и, в ряде случаев, вазотропным действием. В основе действия ноотропов лежат два принципиальных эффекта — влияние на интеллектуально-мнестические функции и нейропротекторный — за счет реализации многостороннего (мембраностабилизирующего, антиоксидантного, нейропластического, антигипоксического) нейротропного действия [2, 10, 21].

Согласно общепринятому мнению, ноотропы являются одной из наиболее безопасных групп препаратов не только среди нейротропных средств, но и в фармакологии в целом. Благоприятные фармакокинетические параметры, минимальная выраженность межлекарственного взаимодействия, ограниченное число побочных эффектов и незначительное число серьезных побочных эффектов, безрецептурная форма прописывания для многих их представителей — все это привело к исключительно широкому применению ноотропных средств, но при этом — нередко к бессистемному, необоснованному и неконтролируемому

их приему. Однако, как оказалось, отношение к ноотропам как к препаратам наподобие витаминов и растительных сиропов, от «всех болезней сразу» — в том числе и от головной боли, головокружения, сонливости или бессонницы, депрессии, тревоги и т. д. — чревато серьезными рисками [3, 12].

В итоге выбор оптимального ноотропного средства, обладающего эффективным влиянием на мозговой метаболизм и нейромедиаторный баланс и при этом — благоприятными вазотропными эффектами, а также соответствующего современным критериям безопасности, становится нелегкой задачей для практического врача.

В связи с этим следует отметить, что одним из наиболее перспективных направлений в лечении сосудистой патологии головного мозга является фитотерапия.

Учитывая сочетание мягкого и, вместе с тем, клинически значимого фармакологического эффекта, безопасности, хорошей переносимости и доступности большинства растительных лекарственных средств, уже сама по себе возможность эффективной фитотерапии нейрометаболических и сосудистых нарушений представляется весьма перспективной.

Среди наиболее популярных средств ноотропного и вазотропного типа действия растительной природы первое место, безусловно, принадлежит препаратам гинкго. Упомянутая популярность данных средств в неврологии определяется:

- 1) широтой механизмов действия и мультимодальностью клинко-фармакологических эффектов;
- 2) клинически доказанной эффективностью при различных формах патологии ЦНС;
- 3) оптимальными характеристиками безопасности;
- 4) возможностью использования в качестве инструмента как фармакотерапии, так и фармакопрофилактики.

Вместе с тем, в отечественной неврологии достаточно распространен взгляд на фитопрепараты, и на препараты гинкго в частности, как на инструменты дополнительной, «вспомогательной», «фоновой» и т. д. терапии, оказывающие положительное клиническое действие лишь на самых ранних стадиях заболевания и/или при их легком течении. В то же время при более выраженных явлениях ишемии либо нейродегенерации в ЦНС многие клиницисты до сих пор предпочитают использовать ноотропы и вазотропы химической природы.

Вместе с тем, подобный подход опровергается современными данными о высокой эффективности препаратов гинкго, особенно высокодозовых, в лечении таких серьезных форм патологии как хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) (дисциркуляторная энцефалопатия) I—II степени, болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция (СД) I—II степени, психоорганический синдром сосудистого генеза, восстановительный период инсульта и др.

Важнейшими клиническими эффектами препаратов гинкго следует назвать:

- 1) **когнитивные эффекты** (улучшение вербальной и долгосрочной памяти, увеличение объемов непосредственного запоминания и перерабатываемой информации, повышение уровня умственной работоспособности, улучшение функций произвольного внимания, скоростных параметров психических процессов, качества счетных операций, уменьшение вы-

раженности перцептивно-гностических расстройств) [4, 7, 8, 15, 20, 24];

2) **неврологические эффекты** (ослабление очаговой неврологической симптоматики, уменьшение шума в ушах, выраженности вестибуло-кохlearной дисфункции) [4, 6, 11, 19];

3) **психоэмоциональные эффекты** (устранение дистимических проявлений, тревожности, улучшение общего психического самочувствия, самооценки и качества жизни) [14, 23];

4) **влияние на биоэлектрическую активность мозга** (увеличение на энцефалограмме мощности альфа-ритма и уменьшение мощности медленных ритмов, уменьшение латентного периода «когнитивного компонента» вызванных потенциалов Р300) [7];

5) **вазотропные эффекты** (увеличение линейной систолической скорости кровотока как в каротидном, так и в вертебробазилярном бассейнах, улучшение венозного оттока, улучшение практически всех компонентов состояния микроциркуляторного русла) [4, 8, 23].

Таким образом, эффекты препаратов гинкго характеризуются максимальной широтой клинико-фармакологических эффектов:

а) *по сравнению с пирацетамом* — большей широтой и многообразием психоэмоционального и вазотропного действия, мультимодальным влиянием на ЭЭГ;

б) *по сравнению с винпоцетином, ницерголином и другими вазотропными средствами* — большей широтой когнитивных эффектов, коррекцией вестибуло-кохlearной дисфункции, влиянием на венозный отток;

в) *по сравнению с бета-гистином* — наличием выраженного когнитивного и вазотропного действия.

Все вышесказанное подчеркивает целесообразность применения препаратов гинкго при самых различных формах ангионеврологической патологии с точки зрения эффективности и широты клинико-фармакологического действия. Однако, не менее (а иногда и более) важным критерием выбора служит безопасность данных средств.

Возможные риски и опасности ноотропной фармакотерапии целесообразно рассмотреть на примере отдельных, наиболее часто применяемых средств данной группы.

Пирацетам до настоящего времени остается не только родоначальником, но и «золотым стандартом» ноотропных препаратов. Препараты пирацетама составляют более половины номенклатуры рынка ноотропных средств. Подобная популярность объясняется, в том числе, и тем, что на сегодняшний день именно пирацетам, по сравнению с другими препаратами данной группы, обладает максимальной широтой фармакологического спектра ноотропной активности. Вместе с тем, значительное большинство фармакологических эффектов пирацетама носит неспецифический характер, с чем может быть связана как недостаточная эффективность данного препарата в ряде клинических случаев, так и развитие побочных эффектов.

В целом побочные эффекты при терапии пирацетамом, хотя в большинстве случаев не носят характер серьезных, тем не менее, встречаются относительно нередко, особенно при применении доз свыше 2,4 г/сутки, а также в пожилом и старческом возрасте, и связаны со стимулирующим действием данного препарата,

прежде всего на катехоламинергические системы мозга. Нежелательные эффекты пирацетама проявляются, преимущественно, повышенной возбудимостью, раздражительностью, беспокойством, агрессивностью, нарушениями сна, реже — головокружением, тремором, кожными аллергическими реакциями [1, 12, 27]. Мерой профилактики нарушений сна может быть прием препарата в первой половине дня. Кроме того, в отдельных случаях при применении пирацетама отмечается сексуальное возбуждение, диспепсические явления — тошнота, диарея, боли в животе. Важно отметить, что в ряде случаев, особенно у пожилых больных, может оказаться весьма опасным описанное для пирацетама усиление проявлений коронарной недостаточности, что в целом не свойственно другим представителям ноотропов [12, 27]. Данное осложнение следует рассматривать как потенциальный серьезный риск фармакотерапии в гериатрической практике. Наконец, пирацетам обладает способностью снижать порог судорожной готовности и вызывать активацию эпилептических приступов [17].

В итоге — назначение пирацетама требует особой осторожности у лиц пожилого и старческого возраста, при наличии кардионеврологической патологии, ХИБС, эпилепсии и состояний психомоторного возбуждения различной природы в анамнезе. Поскольку назначение пирацетама в дозах ниже 1,8—2,4 г/сутки чаще всего не имеет клинического смысла, перед практическим врачом встает непростая задача тщательного учета потенциальных опасностей фармакотерапии данным средством и оценки соотношения риск/польза при его применении.

В неврологической практике широко применяют лекарственные средства, сочетающие ноотропные и вазотропные свойства, в частности ницерголин и винпоцетин. Несмотря на достаточную в целом степень безопасности этих средств, необходимо помнить о рисках, связанных с их применением.

Ницерголин, являясь типичным альфа-адрено-блокатором, обладает побочными эффектами, характерными для данной группы средств и нередко тяжело переносящимися больными — эритема, гиперемия лица, тахикардия, ортостатическая гипотензия или даже коллапс (при парентеральном введении). Кроме того, возможны головокружение, головная боль, нарушения сна, а также диспепсические расстройства, связанные с повышением желудочной секреции.

С клинической точки зрения представляется особо важным повышение в результате применения ницерголина потребности миокарда в кислороде, что может способствовать обострению стенокардии или аритмии, особенно при соответствующем анамнезе. Наконец, с особой осторожностью следует применять ницерголин при сопутствующем приеме гипотензивных средств и антикоагулянтов, почти всегда назначаемых в ангионеврологии [12, 25].

Винпоцетин обладает, в целом, меньшим спектром побочных эффектов, которые, однако, в ряде случаев могут быть клинически значимыми — гипотензия, головная боль, головокружение, диспепсические реакции, тахикардия (при парентеральном введении) и, наконец, изредка — аритмии (экстрасистолии) [5].

Кроме того, результатом попыток оптимизации фармакотерапии неврологических заболеваний явилось создание комбинированных лекарственных средств, содержащих в своем составе два и более компонентов

с различным механизмом действия, по-разному влияющих на патогенез и клинические проявления конкретных форм патологии.

Однако применение комбинированных ноотропных и вазотропных средств на практике должно основываться на тщательном анализе соответствия клинико-фармакологических эффектов конкретного препарата и клинической картины у конкретного пациента, возраста, наличия сопутствующей патологии и т. д.

При ближайшем рассмотрении оказывается, что номенклатура подобных средств на отечественном фармацевтическом рынке не отличается особым разнообразием. Весьма популярной комбинацией ноотропного и вазотропного компонентов в рамках одного препарата стало сочетание пирацетама и циннаризина, содержащее в одной таблетке (капсуле) 0,4 г пирацетама и 0,025 г циннаризина. Несмотря на определенную эффективность упомянутых препаратов при различных формах ЦВП, следует помнить о потенциальном риске, связанном с весьма серьезным осложнением, отмечающимся при приеме циннаризина — развитием синдрома лекарственного паркинсонизма. Данное осложнение непосредственно связано с дозой препарата и с длительностью его приема. Симптомы экстрапирамидной недостаточности той или иной степени выраженности отмечались у 75—100 % пациентов в возрасте 60—65 лет и старше в сроки от 1 месяца до 1 года после начала приема циннаризина [18, 26].

Кроме того, циннаризин также обладает способностью провоцировать развитие депрессий, а также вызывать седативный эффект и заторможенность, что может существенно влиять на полноценную реализацию социальной функции пациентов — работу, повседневную активность и т. д.

Таким образом, циннаризин, несмотря на свои положительные вазотропные эффекты, является потенциально весьма опасным средством, учитывая частоту и серьезность вызываемых им побочных эффектов. Это особенно важно в связи с тем, что данный препарат назначают как раз преимущественно лицам пожилого и старческого возраста при различных формах хронической цереброваскулярной недостаточности, часто в сочетании с психосоматической патологией, и требующих длительной курсовой терапии.

Как же на этом фоне выглядят препараты гинкго?

Как и в случае с другими ноотропными средствами, эффективность препаратов гинкго прямо пропорциональна величине дозы (разовой, суточной, курсовой) в пределах терапевтического диапазона доз. В то же время, в отличие от всех других ноотропов, безопасность данных средств не коррелирует с уменьшением дозы, а определяется исключительно степенью очистки лекарственного сырья. Установленный факт исключительно высокой безопасности экстракта гинкго, сопоставимой с плацебо и существенно превосходящей по данному критерию практически все препараты нейрометаболического и вазотропного типа действия [6, 8, 15, 20], касается только «эталонных» препаратов гинкго, содержащих стандартизированный высокоочищенный сухой экстракт листьев гинкго со строго фиксированными концентрациями его отдельных компонентов. В то же время было показано, что многочисленные генерические препараты гинкго и гингкосоодержащие БАДы с недостаточной степенью очистки лекарственного сырья способны (особенно при сопутствующих инвазивных диагностических либо хирургических вмешательствах)

приводить к развитию серьезных геморрагических осложнений вследствие токсического действия избыточных концентраций гинкго-кислот. При этом специально проведенные рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования высоких терапевтических доз стандартизированного высокоочищенного экстракта гинкго (до 240 мг/сутки) не выявили повышения риска развития каких-либо осложнений в процессе лечения [16, 22].

Поэтому применение «эталонных» препаратов гинкго позволяет добиться решения задачи, недостижимой при назначении других ноотропных и вазотропных средств, — сочетания *максимальной эффективности* за счет применения высоких дозовых нагрузок при сохранении *максимальной безопасности* за счет использования высокоочищенного лекарственного сырья. При этом, исходя из данных многочисленных клинических исследований, при различных формах хронической ишемии мозга стандартизированный экстракт гинкго в высоких дозах (240 мг/сутки) сопоставим по эффективности с ноотропными и вазотропными средствами химической природы, но при этом обладает более благоприятным профилем безопасности, что позволяет по-новому оценить перспективы препаратов гинкго в ангионеврологии.

Одним из наиболее известных и популярных препаратов гинкго в Украине является Билобил производства компании КРКА (Словения), содержащий стандартизированный высокоочищенный экстракт гинкго. Особо следует выделить высокодозовую форму данного препарата — **Билобил Интенс**, содержащий в 1 капсуле 120 мг экстракта гинкго. Билобил Интенс существенно расширил традиционные рамки применения препаратов гинкго, в том числе при ХИГМ II и даже III степени, при сосудистой деменции I и II степени, при когнитивных, очаговых и психоэмоциональных постинсультных расстройствах, т. е. при тех формах патологии, где ранее фитопрепараты не рассматривали как инструменты первой линии терапии, и при которых целесообразность применения других препаратов гинкго является проблематичной. С помощью данного препарата стало возможным обеспечение реального повышения эффективности нейрофармакотерапии при сохранении высоких стандартов безопасности, а также реальное достижение комплаенса за счет простоты и удобства дозового режима (1 капсула 2 раза в сутки), особенно при длительном применении и у пожилых больных.

Таким образом, извечная дилемма современной нейрофармакологии — эффективность vs безопасность — может быть успешно решена с помощью препарата Билобил Интенс. Это открывает новые возможности оптимизации фармакотерапии в неврологической практике.

Список литературы

1. Аведисова А. С., Ахапкин Р. В., Ахапкина В. И., Вериги Н. И. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирацетама) // Российский психиатрический журнал. 2001. № 1. С. 46—53.
2. Бурчинский С. Г. Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств. Киев, 2004. 21 с.
3. Бурчинский С. Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? // Рациональная фармакотерапия. 2007. № 1. С. 62—66.

4. Захаров В. В., Бакулин И. С. Билобил Интенс — ней-ропротективный препарат растительного происхождения: спектр применения в неврологии // Нервные болезни. 2017. № 1. С. 15—20.
5. Камчатнов П. Р., Чугунов А. В., Умарова Х. Я. Вертебрально-базиллярная недостаточность — вопросы диагностики и лечения // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 2. С. 142—146.
6. Камчатнов П. Р. Возможности применения экстракта гинкго билоба (мемоплант) в неврологической практике // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 5. С. 51—56.
7. Кузнецова С. М., Шульженко Д. В. Экстракт гинкго билоба в стратегии лечения хронических сосудистых заболеваний головного мозга // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 2 (72). С. 109—115.
8. Мищенко Т. С., Мищенко В. Н., Лапшина И. А. Билобил Интенс в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, осложненной атеросклерозом и артериальной гипертензией // Там само. 2012. № 6. С. 9—14.
9. Мищенко Т. С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 22—24.
10. Московко С. М. Ноотропний вибір: міркування з приводу синдромного і симптоматичного підходу // Міжнародний неврологічний журнал. 2012. № 6. С. 95—98. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2012_6_15.
11. Шахпаронова Н. В., Кадыков А. С. Место препарата Билобил в комплексной терапии сосудистых заболеваний головного мозга // Ліки України. 2010. № 9. С. 54—56.
12. Штрыголь С. Ю., Кортунова Т. В., Штрыголь Д. В. Побочные эффекты ноотропных средств // Провизор. 2003. № 11. URL: http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N11/art_31.php.
13. Elgood A. L. Use of nootropic drugs in general practice: meta-analysis // J. Clin. Pract. Pharm. 2012. Vol. 9. P. 114—123.
14. Ihl R. Ginkgo biloba extract EGb 761: clinical data in dementia // Int. Psychogeriatr. 2012. Vol. 24, suppl. 1. P. S35—S40. DOI: 10.1017/S1041610212000543.
15. Kaschel B. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement — a selective review in search of differential effects // Hum. Psychopharmacol. 2009. Vol. 24. P. 343—370. DOI: 10.1002/hup.1037.
16. Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts // Phytomedicine. 2005. Vol. 12. P. 10—16. DOI: 10.1016/j.phymed.2004.02.002.
17. Lender P. Pharmacotherapy of epilepsy: safety problems // Epilepsia. Modern Aspects of Treatment. Chicago : Illinois Univ Ed., 2010. P. 184—199.
18. Marti-Masso J. F., Poza J. J. Cinnarizine-induced parkinsonism : ten years later // Mov. Disord. 1998. Vol. 13. P. 453—456.
19. Morgenstern C., Biermann E. The efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in patients with tinnitus // J. Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 40. P. 188—197. PMID: 12051570.
20. Paljk M., Vitezić P., Milharčić Simčić M. Bilobil — clinically confirmed effective and safe Ginkgo biloba medicine satisfying the highest quality standards // Krka Med Farm. 2014; 26 (38): 144—154.
21. Schatzberg A. F., Nemeroff C. B. Textbook of Psychopharmacology. Washington : Amer. Psychiatr. Ass., 2007. 824 p.
22. Sollier C. B. D., Caplain H., Drouet L. No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb761 in a controlled study // Clin. Lab. Haematol. 2003. Vol. 25(4). P. 251—253. PMID: 12890165.
23. Stefanache F. The monitoring of the efficiency and safety of Bilobil Intens treatment in patients with moderate and severe cognitive impairment and peripheral blood flow impairment // Rom. J. Neurol. 2011. Vol. 10 (3). P. 154—157.
24. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis / Tan M. S., Yu J. T., Tan C. C. [et al.] // J. Alzheimer's Dis. 2015. Vol. 43. P. 589—603. DOI: 10.3233/JAD-140837.
25. Underwood P. K., Lindsey R. Long-term pharmacotherapy in cardiology and cardiovascular risk: how it can be reduced ? // Ann. Cardiovasc. Pharmacol. 2011. Vol. 6. P. 44—60.
26. WHO information. Calcium channel blockers and Parkinson's disease // Drug Inform. 2002. Vol. 23, № 4. P. 27—29.
27. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical use // CNS Drug Rev. 2005. Vol. 11. P. 169—182. PMID: 16007238.

Надійшла до редакції 09.04.2019 р.

БУРЧИНСКИЙ Сергей Георгиевич, кандидат медицинских наук, профессор, руководитель отдела информационного анализа Государственного учреждения «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев, Украина; e-mail: bsg@geront.kiev.ua

BURCHINSKY Sergiy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Information Analysis of State Institution "D. F. Chebotarev's Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: bsg@geront.kiev.ua