



# Роль экстракта *Ginkgo biloba* в лечении дисциркуляторной энцефалопатии

Д.м.н., проф. О.С. ЛЕВИН

*Патогенетически обоснованный подход к лечению дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) должен, прежде всего, включать меры по предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга, в первую очередь комплексное воздействие на факторы риска цереброваскулярного заболевания. Экстракт *Ginkgo biloba* (например, препарат Витрум® Мемори) может включаться в комплекс лечения на различных стадиях ДЭП, но особенно перспективно его применение на ранней стадии заболевания. Эффективность препаратов *Ginkgo biloba* у пациентов с ДЭП определяется также способностью препарата уменьшать выраженность вестибуло-кохлеарной дисфункции и аффективных нарушений.*

Дисциркуляторная энцефалопатия – хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга [1–3]. В отличие от острых нарушений мозгового кровообращения, большинство случаев ДЭП связано с патологией не крупных экстракраниальных артерий и их основных интракраниальных ветвей, а малых мозговых артерий (церебральными микроангиопатиями). Самыми уязвимыми оказываются наиболее длинные тонкие, связанные малым

числом коллатералей пенетрирующие артерии, от которых в первую очередь зависит кровоснабжение глубинных отделов больших полушарий и моста [4, 5].

Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия, вызывающая артериосклероз (липогиалиноз) малых пенетрирующих артерий и артериол [1, 4, 6]. У больных, не страдающих артериальной гипертензией, поражение малых артерий может быть связано с наследственными артериопатиями, сенильным артериосклерозом, амилоидной ангиопатией, воспа-

лительными ангиопатиями или другими причинами.

Распространенное поражение мелких артерий сопровождается широким спектром патоморфологических изменений, наиболее важными из которых являются:

- диффузное поражение перивентрикулярного или субкортикального белого вещества;
- множественные лакунарные инфаркты и микрокровоизлияния в глубинных отделах мозга;
- вторичная церебральная атрофия.

В развитии диффузного поражения белого вещества, которое выявляется при КТ или МРТ как лейкоареоз, ведущую роль играют эндотелиальная дисфункция с утратой реактивности мелких сосудов и расстройством функционирования нейроваскулярных единиц, позднее диффузное сужение просвета малых артерий, ведущее к хронической гипоперфузии, а также нарушение целостности гематоэнцефалического барьера с проникновением в вещество мозга токсичных продуктов плазмы, что приводит к хроническому отеку и формированию спонгиозных изменений в белом веществе. Лакунарные очаги вызваны окклюзией малых пенетрирующих артерий на различных уровнях [6–8].



При атеросклерозе мозговых сосудов крупного и среднего калибра прогредиентное ишемическое поражение вещества мозга может быть связано с повторяющимися эпизодами гипоперфузии и/или микроэмболизацией. Однако развитие выраженного когнитивного дефицита при поражении крупных сосудов, по-видимому, невозможно без развития инфарктов мозга, которые, в зависимости от локализации поражения, могут проявляться клиникой инсульта или оставаться «немыми» [1, 4, 7]. Церебральная атрофия – практически облигатный компонент нейровизуализационной картины у больных ДЭП, который может быть следствием вторичной (постишемической) дегенерации или присоединения дегенеративного процесса альцгеймеровского типа. Именно со степенью церебральной атрофии лучше всего коррелирует тяжесть клинических проявлений или инвалидизации больных с ДЭП [9]. Независимо от варианта сосудистого повреждения мозговой ткани, наиболее универсальный механизм развития клинических проявлений ДЭП – разобщение корковых и подкорковых структур, и прежде всего нарушение функции параллельных лобно-подкорковых кругов, которые обеспечивают регуляцию психических и двигательных функций [7, 9].

### Роль когнитивных нарушений в клинической структуре ДЭП

Учитывая диффузность или мультифокальность поражения вещества головного мозга, не вызывает удивления, что именно когнитивные нарушения являются ключевым проявлением ДЭП, которое во многом определяет тяжесть состояния больных. Они могут служить важнейшим диагностическим критерием ДЭП, позволяющим избежать ее гипердиагностики, и являются, возможно, наилучшим ориентиром для оценки динамики заболевания. Коррекция когнитивных нарушений у больных ДЭП часто имеет решающее значение для улучшения качества жизни пациента и его родственников [4].

Таблица 1. Критерии диагностики дисциркуляторной энцефалопатии

Критерий	Характеристика
Признаки поражения головного мозга	Объективно выявляемые нейропсихологические или неврологические симптомы, имеющие тенденцию к прогрессированию
Признаки цереброваскулярного заболевания	(а) Факторы риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и др.) и/или (б) анамнестические или инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов и/или вещества мозга
Причинно-следственная связь между клиническими проявлениями и цереброваскулярным заболеванием	(а) Выявляемые при КТ/МРТ изменения вещества мозга сосудистого генеза соответствуют ведущим клиническим проявлениям и/или (б) когнитивный дефект лобного типа /лобная дисбазия/дизартрия плюс особенности течения, указывающие на сосудистый генез симптомов (ступенеобразное прогрессирование)
Исключение других заболеваний	Отсутствуют клинические и инструментальные признаки, более характерные для других заболеваний, которые способны объяснить клиническую картину

В значительной части исследований у больных с ДЭП или эквивалентными ей состояниями, связанными с микроваскулярной патологией головного мозга, отмечено преобладание в нейропсихологическом профиле нейродинамических и регуляторных когнитивных нарушений, преимущественно отражающих подкорково-лобную дисфункцию [10]. Это в целом находит объяснение в характере поражения сосудов и патоморфологических изменений, свойственных ДЭП, и может облегчать дифференциальный диагноз с таким заболеванием, как болезнь Альцгеймера.

Тем не менее когнитивный дефицит по мере прогрессирования ДЭП эволюционирует, что сопровождается качественным изменением его профиля. На ранней стадии ДЭП преобладают умеренные нейродинамические нарушения в виде замедленности, аспонтанности, снижения работоспособности, истощаемости, ослабления концентрации внимания. Тем не менее такие пациенты в целом хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учета времени выполнения. Это соответствует легкой степени когнитивных нарушений [11–13]. При следующей градации тяжести когнитивных нарушений – умеренных когнитивных нарушениях – наряду с нейродинамическими нарушениями

развиваются и регуляторные расстройства (подкорково-лобный когнитивный синдром). В основе регуляторного дефекта лежат нарушения инициации, планирования, поэтапной реализации ментальных действий, вытормаживания неадекватных реакций, когнитивной гибкости (способность к переключению) и контроля за достижением запланированного результата [11, 12].

В англоязычной литературе для обозначения подобных функций применяют термин executive functions, а для обозначения нарушений этих функций – термин dysexecutive syndrome (наиболее точные русские эквиваленты этих терминов: «регуляторные функции» и «дисрегуляторный синдром») [13]. У пациентов с регуляторным дефицитом нарушается выполнение даже тех нейропсихологических тестов, в которых не вводилось ограничение времени. Нарушение памяти, как правило, бывает умеренным и носит вторичный характер (об этом, в частности, свидетельствует дефицит свободного воспроизведения при относительно сохранном узнавании и эффективности опосредующих приемов). Эта особенность может служить частным случаем характерной для этой категории больных способности к компенсации когнитивного дефекта.



Дальнейшее прогрессирование когнитивного дефекта при ДЭП сопряжено с развитием деменции, при которой когнитивный дефицит (независимо от двигательных и других симптомов) приводит к ограничению повседневной активности и хотя бы частичной утрате бытовой независимости (автономии). В нейропсихологическом статусе при деменции, наряду с выраженными нейродинамическими и регуляторными нарушениями, которые остаются ядром когнитивного дефицита,

По экспериментальным данным, компоненты экстракта *Ginkgo biloba* оказывают антиоксидантный, антиагрегантный, противовоспалительный эффекты, стабилизируют состояние митохондрий, защищают нейроны от ишемии, снижают вязкость крови, тормозят формирование бета-амилоида, восстанавливают чувствительность к инсулину, усиливают активность холинергической системы.

отмечаются также операциональные нарушения, проявляющиеся в тестах на память, речь, праксис, мышление. В отличие от больных с умеренной выраженностью когнитивного дефицита, предоставление пациенту подсказок или алгоритма действий в значительно меньшей степени улучшает выполнение нейропсихологических тестов. Таким образом, если на более ранних стадиях заболевания доминируют проявления дисфункции подкорково-лобных систем, то по мере прогрессирования ДЭП происходит своего рода «кортикализация» когнитивного дефекта, в основе которой может лежать дальнейшее распространение патологического процесса, например, за счет присоединения альцгеймеровских измене-

ний, прежде всего отложения амилоида в веществе мозга и стенках сосудов, развития корковых микроинфарктов, вторичной церебральной атрофии [3].

### Основные трудности лечения ДЭП

Несмотря на многие десятилетия изучения ДЭП в отечественной неврологии, следует признать, что на сегодняшний день практически отсутствуют научно обоснованные, удовлетворяющие современным требованиям доказательной медицины подходы к ее лечению. Во многом это связано с гетерогенностью ДЭП и отсутствием общепризнанных критериев диагностики, которые бы включали современные представления о клинических нейропсихологических особенностях и течения данного состояния, его нейровизуализационной семиотике. Без применения жестких современных критериев диагностики (один из предлагаемых вариантов критериев представлен в таблице 1) невозможна четкая дифференциация ДЭП с другими, прежде всего дегенеративными, заболеваниями и формирование более или менее гомогенных групп пациентов, что может быть важнейшим условием корректной оценки эффективности средств лечения как в краткосрочной, так и особенно долгосрочной перспективе.

### Общие подходы к лечению ДЭП

Сложившаяся в нашей стране практика лечения ДЭП включает широкое применение вазоактивных средств, способных, по мнению врачей, улучшать перфузию мозга. Однако нарушение функции эндотелия с развитием ареактивности малых сосудов ограничивает действие вазоактивных средств начиная с ранней стадии заболевания. Таким образом, несмотря на широкую популярность вазоактивных средств, их роль в лечении ДЭП окончательно не определена, а их способность в долгосрочном плане улучшать перфузию мозга не доказана. Патогенетически обоснованный подход к лечению ДЭП должен, прежде всего, включать меры по

предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга, в первую очередь комплексное воздействие на факторы риска цереброваскулярного заболевания. В ряде исследований (например, в исследовании PROGRESS) было показано, что адекватная гипотензивная терапия позволяет замедлить расширение зоны лейкоареоза и отсрочить развитие выраженного когнитивного дефицита (особенно у пациентов с цереброваскулярной патологией). Вместе с тем проблема оптимальной гипотензивной терапии у пациентов с уже развившимися когнитивными нарушениями остается недостаточно изученной. У данной категории больных следует призвать к особой осторожности при проведении гипотензивной терапии ввиду опасности повреждения мозга при излишне резком снижении артериального давления [7, 10]. Коррекция гиперлипидемии позволяет замедлить развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, снижает вязкость крови (что особенно важно при диффузном поражении мелких мозговых артерий), а также предупреждает прогрессирование ишемической болезни сердца. Статины, помимо снижения уровня холестерина, могут оказывать антитромбогенный и антиоксидантный эффекты, замедлять накопление в мозге бета-амилоида. Показано, что статины могут замедлять прогрессирование диффузного поражения белого вещества. Важное значение могут иметь также адекватная коррекция сахарного диабета и метаболического синдрома, поддержание адекватной физической активности. При высоком уровне гомоцистеина показано назначение фолиевой кислоты, витаминов  $B_6$  и  $B_{12}$ , однако и в этом случае доказательств положительного влияния снижения уровня гомоцистеина на когнитивный статус пока не получено [4]. У пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, а также имеющих выраженный атеросклеротический стеноз магистральных артерий голо-



вы или «немые» сосудистые очаги при КТ или МРТ, ввиду повышенного риска инсульта целесообразен длительный прием антиагрегантов (например, аспирин в дозе 50–100 мг один раз в день). Вместе с тем необходимо отметить отсутствие доказательств способности антиагрегантов сдерживать нарастание когнитивных нарушений. При наличии обширного лейкоареоза и микрогеморрагий на МРТ применение более высоких доз антиагрегантов, а также антикоагулянтов сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений.

Потенциально улучшение кровообращения в системе малых мозговых сосудов может быть достигнуто с помощью препаратов, улучшающих функцию эндотелия. Необходима адекватная коррекция сопутствующей соматической патологии, в частности сердечной и дыхательной недостаточности, гипотиреоза и т.д.

### Эндотелиальная дисфункция как терапевтическая мишень при ДЭП

Сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и гемостаза, что обеспечивается продукцией таких биохимических медиаторов, как оксид азота (NO) и простагландин. Снижение продукции и биодоступности NO можно рассматривать как критическое звено эндотелиальной дисфункции, приводящее к нарушению кровообращения в различных сосудистых бассейнах, в том числе в системе малых мозговых сосудов, обеспечивающих феномен рабочей гипертонии.

Кроме того, эндотелий имеет решающее значение для продукции активных форм кислорода, которые играют важную сигнальную роль в процессах сопряжения нейронов, кровоснабжающих их малых сосудов и клетках глии, образующих нейроваскулярные единицы. В физиологических условиях процесс образования активных форм кислорода уравновешен процессом их распада. При воз-

действии сосудистых факторов риска и при патологии продукция активных форм кислорода превышает их дезактивацию, что обозначается как окислительный стресс. Именно окислительный стресс может запускать механизмы воспаления и нарушения целостности гематоэнцефалического барьера, которые играют ключевую роль в повреждении мозговой ткани. Эндотелиальная дисфункция – важнейший фактор, влияющий на прогноз кардио- и цереброваскулярных заболеваний.

Для коррекции эндотелиальной дисфункции предложены ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, статины, способные, в частности, повышать продукцию NO, препараты, повышающие чувствительность к инсулину (например, тиазолидиндионы), L-аргинин, тетрагидробиоиптерин, средства, снижающие уровень гомоцистеина в крови (витамины B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, фолиевая кислота), антиоксиданты. Хотя в эксперименте показано, что многие из этих средств улучшают функцию эндотелия, до сих пор остается неясным, имеет ли этот эффект клиническую значимость. Так, до сих пор не удалось подтвердить, что прием антиоксидантов способен сдерживать прогрессирование когнитивного дефекта у больных с прогрессирующим цереброваскулярным поражением [14, 15].

### Улучшение когнитивных функций

Для улучшения когнитивных функций применяется широкий спектр ноотропных препаратов, которые можно разделить на 4 основные группы:

- 1) препараты, воздействующие на определенные нейротрансмиттерные системы (холинергические, глутаматергические, моноаминергические и др.);
- 2) препараты с нейротрофическим действием;
- 3) препараты с нейрометаболическим действием;
- 4) препараты с вазоактивным действием [10].

Существенная проблема заключается в том, что в отношении

большинства из них отсутствуют данные плацебоконтролируемых исследований, которые бы убедительно подтверждали их эффективность. Между тем, как показывают контролируемые исследования, клинически значимый эффект плацебо может отмечаться у 30–50% больных с когнитивными нарушениями, даже у пациентов с тяжелой деменцией.

На сегодняшний день у больных с уже развившейся сосудистой деменцией в контролируемых исследованиях показана способность улучшать когнитивные функции ингибиторов холинэстеразы (галлантамин, донепезил, ривастигмин) и модулятора глутаматных рецепторов мемантина [7]. Но в среднем их эффективность следует расценить как умеренную, более того, их применение, согласно данным контролируемых исследований, не приводит к существенному улучшению повседневной активности (по-видимому, за исключением тех случаев, когда сосудистая патология мозга сопровождается альцгеймеровскими изменениями).

Препараты Ginkgo biloba вызывают, прежде всего, улучшение избирательности внимания, отсроченного воспроизведения и регуляторных функций, связанных с планированием и способностью к интеллектуальной гибкости и переключению от одного этапа деятельности к другому.

В плацебоконтролируемом исследовании также не удалось подтвердить положительное влияние на состояние повседневной активности у больных с сосудистой деменцией и антагониста кальция нимодипина, который, тем не менее, замедляет когнитивное снижение у этой категории больных [10]. У больных с более ранней стадией ДЭП (при легких и умеренных когнитивных нарушениях) обнаде-



Рис. 1. Препарат Витрум® Мемори («Юнифарм», США)

живающие данные получены при применении агониста дофаминовых рецепторов пирибедила и некоторых других средств [11, 12]. Тем не менее существующие методы лечения не решают вопроса коррекции когнитивных нарушений у всех пациентов. Сохраняется потребность в препаратах с другим механизмом действия, способных улучшать когнитивные функции.

**Применение препаратов экстракта Ginkgo biloba при ДЭП**

Ginkgo biloba (гинкго двухлопастной) – реликтовое дерево, единственный представитель растений класса гинкговых, которые в мезозойскую эру были широко распространены по планете. Оно занимает промежуточное положение между хвойными и лиственными

деревами. Лечебные свойства гинкго неоднократно упоминаются в древних китайских книгах, в том числе в медицинской монографии Ли Ши-чжэня (XVI в.). Название «гинкго» (буквально «серебряный плод» или «серебряный абрикос») дерево получило благодаря описанию Е. Kampher (1712). Деревья гинкго были распространены в Китае, Японии и Корее и лишь в XVIII в. завезены в Европу и Америку. Научное изучение лечебных свойств препаратов, изготавливаемых из Ginkgo biloba, началось лишь с 1960-х гг. и первоначально связано с именем немецкого исследователя W. Schwabe [8, 16–18]. В настоящее время состав и механизм действия экстракта Ginkgo biloba хорошо изучены. Основные биологически активные компоненты – это флавоногликозиды

(кверцетин, кемпферол, изорамнетин), составляющие около 25% экстракта, и терпенолактоны (гинколиды А, В, С), составляющие около 5% экстракта [19].

Учитывая сложный состав препарата, логично предположить, что механизм действия опирается на несколько эффектов. Согласно экспериментальным данным, компоненты экстракта оказывают антиоксидантный, антиагрегантный, противовоспалительный эффекты, стабилизируют состояние митохондрий, защищают нейроны от ишемии, снижают вязкость крови, тормозят формирование бета-амилоида, восстанавливают чувствительность к инсулину, усиливают активность холинергической системы [18, 20, 21]. Некоторые из этих эффектов связаны с нормализацией функции эндотелия. На лабораторной модели болезни Альцгеймера экстракт стимулирует нейрогенез, способствуя пролиферации прогениторных клеток гиппокампа, подавляя также олигомеризацию бета-амилоида. Кроме того, экстракт усиливает высвобождение ацетилхолина в гиппокампе, ослабляя выраженность экспериментальной амнезии, вызванной холинолитиком скополамином [22].

В серии контролируемых клинических испытаний показано, что у пациентов с уже развившейся деменцией экстракт Ginkgo biloba достоверно улучшает состояние когнитивных функций, уменьшает выраженность аффективных нарушений, создает позитивное общее клиническое впечатление (обычно при условии, что суточная доза превышает 200 мг) [23–26]. Согласно недавно опубликованным результатам исследования, проведенного на Украине, стандартизированный экстракт EGb 761 в дозе 240 мг/сут не только уменьшал выраженность когнитивных и нейропсихиатрических расстройств, но и повышал уровень повседневной активности у пациентов с деменцией. В работе было показано, что степень улучшения была сопоставима при болезни Альцгеймера,



сосудистой и смешанной деменции [27, 28].

У пожилых лиц, испытывающих возрастное когнитивное снижение, укладывающееся в пределы возрастной нормы, препарат Ginkgo biloba улучшает когнитивные функции, прежде всего состояние внимания и рабочей памяти. Способность препаратов Ginkgo biloba улучшать состояние когнитивных функций у здоровых пожилых лиц подтверждается данными функциональной нейровизуализации и картирования зрительных вызванных потенциалов [29]. Показано, что препараты Ginkgo biloba вызывают, прежде всего, улучшение избирательности внимания, отсроченного воспроизведения и регуляторных функций, связанных с планированием и способностью к интеллектуальной гибкости и переключению от одного этапа деятельности к другому [30].

В нескольких недавних крупных плацебоконтролируемых исследованиях оценивалась способность препарата предупреждать когнитивное снижение у пожилых лиц [31]. Так, опубликованные в 2008 г. результаты плацебоконтролируемого исследования, проведенного в США и включавшего 118 «здоровых пожилых людей» 85 лет и старше, свидетельствуют, что при условии непрерывного регулярного приема экстракт Ginkgo biloba (в дозе 240 мг/сут) предупреждает когнитивное снижение в перспективе 4-летнего наблюдения [32].

Наиболее крупное на сегодняшний день многоцентровое плацебоконтролируемое исследование GEM, проведенное в 2000–2008 гг. в Северной Америке, оценивало способность стандартизированного препарата Ginkgo biloba предупреждать развитие деменции у лиц старше 75 лет, относящихся как к возрастной норме (более 2500 человек), так и к умеренному когнитивному расстройству (более 500 человек) [33]. Пациенты принимали экстракт Ginkgo biloba в дозе 240 мг/сут или плацебо. Состояние пациентов повторно оценивалось каждые 6 месяцев вплоть до

развития в каждом конкретном случае деменции. Средний период наблюдения составил более 6 лет. В итоге исследования не удалось продемонстрировать снижения риска развития болезни Альцгеймера, к которой относилось большинство случаев вновь развившейся деменции. Тем не менее снижение риска сосудистой деменции, особенно у лиц с исходной возрастной нормой, практически достигло уровня достоверности ( $p = 0,05$ ). Поскольку снижение риска сосудистой деменции не сопровождалось уменьшением частоты инсульта, резонно полагать, что указанное снижение риска могло произойти лишь за счет влияния препарата Ginkgo biloba на механизмы, свойственные ДЭП. Данные результаты можно рассматривать как подтверждение данных серии открытых исследований, проведенных в нашей стране за последние 10 лет, которые свидетельствуют о способности препаратов Ginkgo biloba улучшать когнитивные функции и субъективное состояние у пациентов с ранними стадиями ДЭП [34, 35].

Недавно завершившееся крупнейшее в Европе французское 5-летнее исследование GuidAge, оценивавшее способность стандартизированного экстракта EGb 761 (в дозе 240 мг/сут) предупреждать развитие деменции у пожилых лиц с жалобами на снижение памяти, также принесло обнадеживающие результаты у категории больных, имеющих факторы риска цереброваскулярной патологии и принимавших препарат более 4 лет [36]. Во всех проведенных исследованиях отмечена хорошая переносимость экстракта Ginkgo biloba. Частота побочных эффектов препарата в большинстве исследований сопоставима с плацебо. Хотя в литературе описаны казуистические случаи внутримозговых кровоизлияний у лиц, принимавших Ginkgo biloba, их связь с приемом препарата представляется весьма сомнительной.

Таким образом, экстракт Ginkgo biloba может включаться в комплекс лечения на различных стади-

ях ДЭП, но особенно перспективно его применение на ранней стадии заболевания. Эффективность препаратов Ginkgo biloba у пациентов с ДЭП определяется также способностью препарата уменьшать выраженность вестибуло-кохлеарной дисфункции и аффективных нарушений.

Анализ проведенных исследований и практический опыт применения препаратов Ginkgo biloba свидетельствуют, что важное значение имеют два взаимосвязанных фактора, в значительной степени предопределяющих эффективность лечения: высокая приверженность

Применение лекарственных форм, содержащих повышенное количество экстракта Ginkgo biloba (например, таблеток Витрум® Мемори производства «Юнифарм» (США), содержащих 60 мг экстракта), делает возможным 2-кратный прием лекарственного средства в течение дня, что способствует повышению приверженности пациента лечению и достижению оптимальной дозы препарата (при приеме по 60 или 120 мг 2 раза в день).

пациента терапии, которая делает возможным регулярный прием препарата в течение длительного времени, а также применение достаточно высоких доз препарата (120–240 мг/сут).

Применение лекарственных форм, содержащих повышенное количество экстракта Ginkgo biloba (например, таблеток Витрум® Мемори (рис. 1) производства «Юнифарм» (США), содержащих 60 мг экстракта), делает возможным 2-кратный прием лекарственного средства в течение дня, что способствует повышению приверженности пациента лечению и достижению оптимальной дозы препарата (при приеме по 60 или 120 мг 2 раза в день). \*

Литература  
→ С. 59