

# Новый ингибитор МАО-В разагилин — препарат для патогенетического и симптоматического лечения болезни Паркинсона

*С.Н. Иллариошкин*

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой второе по частоте (после болезни Альцгеймера) нейродегенеративное заболевание человека, которое является возрастзависимым и встречается преимущественно у пациентов старшего возраста (1–2% в популяции лиц старше 65 лет) [15]. Согласно данным ВОЗ, в мире общее число больных болезнью Паркинсона составляет около 3,7 млн., а ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев болезни. Основные клинические проявления БП обусловлены гибелью пигментированных дофаминпродуцирующих нейронов компактной части черной субстанции среднего мозга, развивающейся дегенерацией нигростриарного, мезолимбического и мезокортикального путей, общим снижением концентрации дофамина и разбалансировкой взаимодействия дофаминергической и других нейротрансмиттерных систем мозга [1, 8, 25].

С конца 1960-х годов общая стратегия терапии БП связана, главным образом, с различными формами прямой и опосредованной дофаминергической стимуляции, и прошедшее время ознаменовалось целым рядом ярких успехов и глубоких разочарований [2, 4, 8, 16]. До настоящего времени “золотым стандартом” лечения БП остаются препараты леводопы – биологического предшественника дофамина. Преимуществами леводопы яв-

ляются: высокая эффективность в отношении основных проявлений паркинсонизма; быстрота и “наглядность” действия; возможность удобного титрования разовой и суточной дозы. Немаловажно отметить, что уменьшение симптоматики паркинсонизма на фоне приема леводопы является одним из общепризнанных критериев, подтверждающих диагноз БП. В состав современных препаратов леводопы обязательно входит ингибитор периферической дофа-декарбоксилазы (бензеразид либо карбидопа), что позволяет блокировать метаболизм леводопы в желудочно-кишечном тракте, эндотелии сосудов и других тканях, значительно (с 10 до 70–80%) увеличить поступление леводопы в мозг и снизить риск периферических “дофаминовых” побочных эффектов – тошноты, рвоты, ортостатической гипотензии.

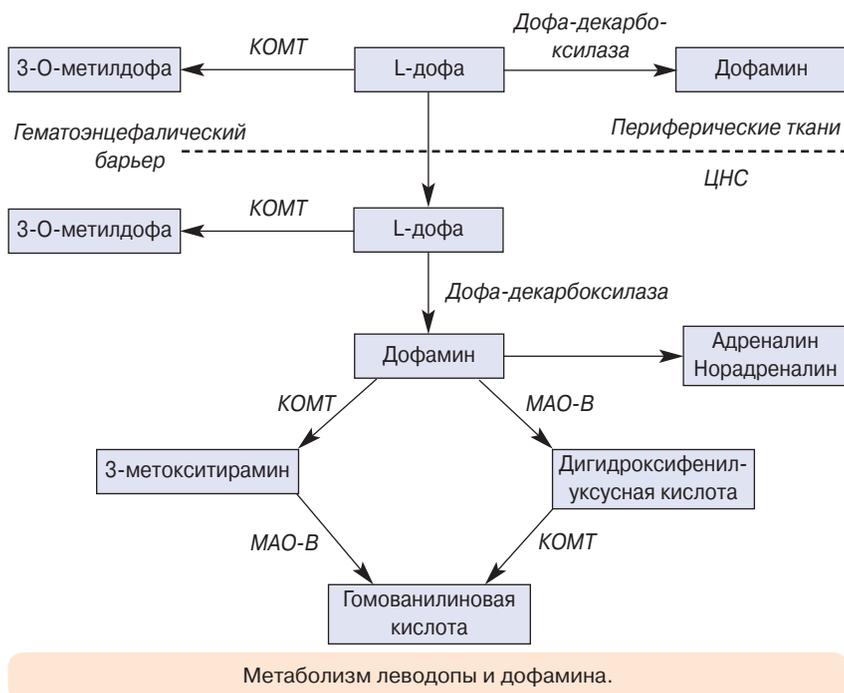
Несмотря на отличный первоначальный симптоматический эффект, через 2–5 лет от начала леводопатерапии у подавляющего большинства больных БП закономерно развиваются центральные побочные эффекты в виде двигательных и недвигательных флуктуаций (феномен “изнашивания” дозы, феномен “включения–выключения”, эффект “пропуска дозы” и др.) и разнообразных лекарственных дискинезий (хореоформные дискинезии пика дозы, дистония конца дозы, двухфазная дискинезия и т.п.) [5, 6, 9]. Механизм развития этих осложнений связывают со снижением естественной “буферной” способности уменьшающегося числа нигральных нейро-

нов к постепенному тоническому выделению дофамина в синаптическую щель, с ухудшением функции и уменьшением числа пресинаптических D<sub>2</sub>-рецепторов дофамина в черной субстанции, а также с развитием денервационной десенсibilизации и гиперчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов стриарной области [4, 6, 16]. Риск развития флуктуаций и дискинезий зависит от длительности лечения леводопой и суммарной кумулятивной дозы леводопы, принятой пациентом на протяжении заболевания [5, 9].

Можно заключить, что основные проблемы хронического применения леводопы обусловлены нефизиологическим пульсирующим режимом стимуляции стриарных постсинаптических дофаминовых рецепторов в условиях прогрессирующей гибели дофаминергических нейронов среднего мозга. Подтверждением такого объяснения двигательных осложнений длительной леводопатерапии являются результаты многочисленных экспериментальных исследований, демонстрирующие, что у животных с токсическим паркинсонизмом короткодействующие агонисты дофаминовых рецепторов вызывают дискинезию только при интермиттирующем приеме, но не при продолжительной непрерывной инфузии, а назначение препаратов с пролонгированной стимуляцией дофаминовых рецепторов сопровождается достоверно более редким развитием лекарственных дискинезий [13, 14].

С целью преодоления указанных проблем были разработаны разнооб-

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – профессор, зам. директора по научной работе Научного центра неврологии РАМН, Москва.



разные подходы, пролонгирующие эффект принимаемой пациентами леводопы. Речь идет о реализации на практике так называемой стратегии постоянной (продолжительной) дофаминергической стимуляции [4, 32]. В частности, предложено применение особых лекарственных форм леводопы – препаратов пролонгированного действия (мадопар ГСС, синемет CR и их аналоги), что позволило в ряде случаев обеспечить более длительное дофаминергическое действие (до 8 ч). Однако относительно низкая биодоступность леводопы в составе данных форм требует повышения общей дозировки действующего вещества в среднем на 30%, а эффект их остается непредсказуемым. Перспективным является дополнительное ингибирование периферического метаболизма леводопы и пролонгация ее терапевтического эффекта с помощью ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) – энтакапона и толкапона, в том числе применение леводопы в составе комбинированного препарата сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон). Это позволяет стабилизировать концентрацию леводопы в плазме крови и уменьшить общую суточную длительность периода “выключения” в среднем на 20–25% [4, 7], но не

решает в полной мере все проблемы лечения БП. Предложено также видоизменение системного пути введения леводопы – интрадуоденальное введение леводопы с помощью специальной помпы и гелевой системы (препарат дуодопа), однако этот подход является инвазивным и не всегда применим на практике.

Важное значение в терапии БП имеют агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), которые могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с препаратами леводопы. В настоящее время группа АДР рассматривается как базовая в общей стратегии лечения БП на всех ее стадиях, особенно у пациентов молодого возраста, ориентированных на длительную, многолетнюю перспективу противопаркинсонической терапии [3]. Тем не менее предполагавшийся для АДР нейропротективный эффект не может, согласно современным представлениям, считаться абсолютно доказанным. Действительно, данные о нейропротекции под влиянием АДР у пациентов с БП базировались в значительной степени на оценке темпа нейродегенерации с помощью радиоизотопных методов исследования – ПЭТ и ОФЭКТ [21, 33]; однако следует учитывать, что АДР сами по себе могут

оказывать прямое влияние на центральную фармакодинамику радиолигандов, поэтому нельзя исключить возможность ложноположительного результата подобных исследований.

Известную роль у пациентов с различными формами БП сохраняют амантадины (у которых особенно ценным является их антидискинетическое действие) и центральные холинолитики (главным образом, при лечении дрожательной формы заболевания). Но ограниченность наблюдаемого клинического эффекта и наличие большого числа противопоказаний и осложнений (особенно это касается холинолитиков) не позволяют считать их препаратами первого ряда.

Таким образом, основная проблема в лечении БП заключается в том, что, несмотря на достигнутое значительное улучшение качества жизни больных и выраженный симптоматический эффект, в целом современные терапевтические возможности пока не позволяют предотвращать дальнейшую дегенерацию дофаминергических нейронов и прогрессирование болезни. По общему мнению, сегодня на повестке дня весьма остро стоит вопрос о внедрении в практику терапевтических стратегий, влияющих на **патогенетические основы болезни**. В этой связи особое внимание исследователей на протяжении ряда лет приковано к группе ингибиторов моноаминоксидазы типа В (MAO-B). MAO-B представляет собой один из ключевых ферментов, обеспечивающих метаболизацию дофамина в мозге до его конечного продукта – гомованилиновой кислоты (рисунок). Другая известная изоформа данного фермента – MAO-A – столь же активна в отношении дофамина, но у MAO-B есть два основных преимущества при лечении БП:

1) в базальных ганглиях отношение изоформ MAO-B и MAO-A составляет 80/20 в пользу MAO-B;

2) в силу особенностей своей субстратной специфичности MAO-B практически не влияет на метаболизм пищевого тирамина, содержащегося в сыре, некоторых морепродуктах, пиве

и т.д., тогда как ингибирование МАО-А (особенно необратимое) при одновременном употреблении указанных продуктов сопровождается “эффектом сыра”, включающим гипертонические кризы и другие опасные периферические адренергические симптомы.

Ингибирование МАО-В позволяет пролонгировать эффекты синаптического дофамина, тем более что у пожилых лиц и у пациентов с БП отмечено повышение активности МАО-В в мозге и тромбоцитах [35]; в этом и состоит теоретическое обоснование использования данного класса препаратов при БП [2, 30]. Важно добавить, что ингибиторы МАО-В являются антиоксидантами и потенциальными нейропротекторами, защитное действие которых *in vitro*, обусловленное различными молекулярными механизмами, было неоднократно воспроизведено на различных экспериментальных моделях паркинсонизма [10, 11, 18, 19].

До последнего времени практически единственным доступным на рынке ингибитором МАО-В был препарат селегилин (депренил, юмекс и другие аналоги). Традиционная роль селегилина в терапии БП – лечение начальной стадии заболевания (в том числе в виде монотерапии, средняя суточная доза – 5–10 мг в 2–3 приема); имеющийся опыт применения препарата в сочетании с леводопой показывает возможность возникновения в ряде случаев дофаминергических побочных эффектов [30]. По данным некоторых исследований, селегилин может обладать способностью замедлять темп прогрессирования БП и, в частности, отсрочивать необходимость назначения леводопы [17, 29], однако этот вопрос остается дискуссионным [30]. В связи с не вполне доказанным до сих пор клиническим нейропротективным потенциалом селегилина и его достаточно слабым симптоматическим эффектом данный препарат в последние годы назначается заметно реже. Для некоторых других ингибиторов МАО-В и МАО-А (сафинамид, моклобемид) имеется лишь весьма ограниченный опыт использования у пациентов с БП [35].

Новый этап в применении данного класса противопаркинсонических лекарственных средств связан с разработкой и внедрением в практику компанией Тева препарата разагилина (Азилект®).

Разагилин представляет собой селективный и необратимый ингибитор МАО-В второго поколения. Он обеспечивает в 5–10 раз более сильное ингибирование активности МАО-В по сравнению с селегилином [20] и характеризуется выраженной нейропротективной активностью *in vitro* [19, 20]. Метаболический профиль разагилина также более благоприятен по сравнению с селегилином. Так, основной метаболит разагилина – 1-(R)-аминоиндан – не влияет на антиапоптотические свойства препарата и не имеет симпатомиметического эффекта, в то время как метаболиты селегилина (L-амфетамин и L-метамфетамин) являются нейротоксичными, могут вызывать тахикардию и артериальную гипертонию и ингибируют нейропротективную активность основного препарата. Максимальная концентрация разагилина в плазме крови достигается менее чем через час после приема; препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Ввиду необратимого характера ингибирования МАО-В длительность эффекта разагилина не лимитирована периодом полужизни и его частый повторный прием не требуется. Поэтому разагилин принимается однократно в день (рекомендуемая средняя дозировка 1 мг/сут). Этот факт в сочетании с тем, что для разагилина не нужен период титрации, одинаково возможен прием с едой и натошак, а также обычно не требуется изменение дозировки у пожилых лиц [27] значительно упрощает соответствующие схемы лечения и повышает комплаентность больных.

Предварительные данные об эффекте разагилина у больных в различных стадиях БП были получены в двух небольших рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях 2000–2003 годов [26, 31]. Было показано, что разагилин в дозе 0,5–4 мг/сут является вполне

безопасным и в целом хорошо переносится больными как в качестве монотерапии, так и при добавлении к леводопе. Отмечена четкая тенденция к более отчетливому улучшению состояния больных, принимавших разагилин, по сравнению с группой плацебо, что явилось основанием для инициации более крупных международных мультицентровых исследований.

Детальной оценке клинической эффективности разагилина у пациентов с БП было посвящено несколько недавних масштабных (свыше 400 больных в каждом) мультицентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований (таблица). В исследовании TEMPO (*TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson's disease Outpatients*) у 404 пациентов старше 35 лет оценивался потенциал разагилина при его раннем назначении (монотерапия, максимальная тяжесть заболевания – стадия III по шкале Хен-Яра) [22]. В начальной фазе (длительность лечения 26 нед) пациенты были рандомизированы на группы: разагилин 1 мг/сут; разагилин 2 мг/сут; плацебо. Во второй фазе исследования группа плацебо перешла на разагилин 2 мг/сут (отложенный старт) и вместе с двумя другими группами продолжала прием соответствующих доз активного препарата еще 26 нед [23]. На протяжении итоговой открытой фазы исследования все пациенты были переведены на разагилин в стандартной дозе 1 мг/сут, и дополнительные противопаркинсонические препараты (леводопа и/или дофаминовые агонисты) назначались по общепринятым показаниям. Первичными оценочными показателями были отклонения от базового состояния по унифицированной рейтинговой шкале оценки БП (UPDRS) на 26-й и 52-й неделях лечения, вторичными – изменения психических функций, ряда ключевых двигательных показателей шкалы UPDRS, активности в повседневной жизни, качества жизни, процент “респондеров”. Проведенный анализ показал, что разагилин в качестве монотерапии значительно улучшает двигательные и иные функции больных БП к 26-й неделе в

Наиболее крупные клинические исследования разагилина (III фаза)

Исследование	Дизайн	Длительность, нед	Дозировка разагилина	Число больных
<i>Монотерапия ранней стадии болезни Паркинсона</i>				
TEMPO [22]	Плацебоконтролируемое исследование	26	1 или 2 мг/сут	404
TEMPO с отложенным стартом, активная фаза [23]	Отложенный старт (начальная 6-месячная фаза – см. выше)	52	1 или 2 мг/сут (12 мес) либо 2 мг/сут после 6 мес плацебо	380
ADAGIO (предварительное сообщение)	Плацебоконтролируемое исследование, отложенный старт	72	1 или 2 мг/сут	1176
<i>Дополнительная терапия (в сочетании с леводопой) поздней стадии болезни Паркинсона</i>				
PRESTO [24]	Плацебоконтролируемое исследование	26	0,5 или 1 мг/сут	472
LARGO [28]	Плацебоконтролируемое исследование + активное сравнение с энтакапоном	18	1 мг/сут	687

сравнении с плацебо (при этом была достигнута стабилизация качества жизни), а к 56-й неделе выраженность симптоматики в основных группах оставалась достоверно меньшей, чем в группе больных с отсроченным началом терапии [22, 23]. Позитивное влияние на симптомы болезни было заметным после 4 нед лечения, а в целом улучшение было более отчетливым у более тяжелых больных. При последующем наблюдении отмечены различия в темпах увеличения тяжести симптомов по шкале UPDRS: при раннем начале лечения разагилином нарастание симптоматики спустя 6 мес было на 16% меньше по сравнению с группой отсроченного старта, и эти различия сохранялись вплоть до 6,5 лет лечения. Спустя 2 и 6 лет процент больных, оставшихся на монотерапии разагилином и всё еще не нуждавшихся в дополнительных дофаминергических средствах, составил 45 и 17% соответственно.

Эффективность разагилина в качестве дополнительной терапии у больных БП, получающих лечение леводопой, оценивалась в исследованиях PRESTO (*Parkinson's Rasagilin: Efficacy and Safety in the Treatment of "Off"*) [24] и LARGO (*Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagilin Given Once-daily*) [28]. Пациенты с умеренной или тяжелой БП и имеющие двигательные флуктуации были рандомизированы на группы разагилина 0,5; 1 мг и плацебо (PRESTO, 472 больных, 26 нед) или разагилина 1 мг, энтакапона 200 мг (с каждой дозой леводопы) и плацебо (LARGO, 687 больных, 18 нед).

Допускалась дополнительная терапия агонистами дофаминовых рецепторов и амантадинами в стабильных дозировках. Первичными оценочными показателями были отклонения от суточного общего времени "off"-периода, вторичными – ряд подшкал UPDRS в "on"- и "off"-периоде, шкалы общего клинического впечатления (GCI) и качества жизни. Результаты исследований продемонстрировали значительное уменьшение выраженности двигательных флуктуаций при лечении разагилином и, в частности, снижение времени периода "выключения" на 1,18–1,85 ч в день (что было сопоставимо с действием энтакапона и достоверно превышало подобный эффект в группе плацебо). Разагилин в значимой степени увеличивал длительность дневного периода "включения" без выраженных дискинезий, а также улучшал другие исследуемые комплексные показатели моторики, отдельные леводопачувствительные симптомы (тремор, ригидность, брадикинезию), проявления феномена "примерзания" и поструральной неустойчивости (LARGO). Ответ на лечение разагилином не зависел от одновременного приема агонистов дофаминовых рецепторов, возраста пациентов и тяжести симптоматики. В исследовании LARGO у пациентов на фоне приема разагилина или энтакапона удалось снизить дозу леводопы (соответственно, на 24 и 19 мг в день по сравнению с 5 мг в день на фоне приема плацебо).

Успех исследования TEMPO, проведенного в соответствии с дизайном

отложенного (отсроченного) старта и показавшего способность разагилина замедлять течение БП, стимулировал организацию и проведение крупнейшего в паркинсонологии исследования ADAGIO (*Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once-daily*). Целью протокола ADAGIO была оценка разагилина в качестве препарата, модифицирующего течение БП. В это рандомизированное мультицентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование были включены 1176 нелеченых пациентов с начальной стадией БП (участвовали 129 центров из 14 стран мира). Рандомизация предполагала либо раннее назначение 1 или 2 мг разагилина в течение 72 нед, либо отнесение больных к группе отложенного старта – 36 нед плацебо и последующие 36 нед активной фазы с назначением 1 или 2 мг разагилина. Результаты анализировались по изменениям шкалы UPDRS, включая сравнение разагилина и плацебо в плацебоконтролируемой фазе, отклонение от базового уровня показателей к 72-й неделе лечения и сравнение симптоматики в группах раннего и отложенного старта на протяжении 48–72 нед активной фазы. Опубликованные к настоящему времени пресс-релизы и краткие сообщения свидетельствуют о том, что в исследовании ADAGIO были успешно достигнуты все основные первичные и вторичные оценочные критерии, что статистически значимо подтверждает способность препарата замедлять прогрессирование БП. После опубликования в развернутом виде результатов

исследования ADAGIO (что с большим интересом ожидается научной неврологической общественностью в самое ближайшее время) разагилин сможет стать, в соответствии с наиболее строгими критериями, первым противопаркинсоническим препаратом с **клинически доказанным нейропротективным действием и способностью благоприятно модифицировать естественное течение БП.**

Проведенные исследования показали хорошую переносимость разагилина в различных возрастных группах, в том числе у пожилых лиц. Частота побочных эффектов не превышала нескольких процентов, а наиболее типичными среди них были головная боль, тошнота, рвота, головокружение, артралгии, расстройства сна и дневная сонливость, депрессия, галлюцинации, атаксия, потеря веса, дискинезии и ортостатическая гипотензия (последние два – при сочетании с леводопой). Частота побочных эффектов возрастала на дозе 2 мг в день по сравнению с дозой 1 мг. В исследовании TEMPO на протяжении 6,5 лет наблюдения из 398 больных только 45 (11,3%) прекратили прием препарата из-за побочных эффектов. Во избежание возможных проблем считается целесообразным не назначать разагилин вместе с другими ингибиторами MAO, симпатомиметиками (эфедрин и т.п.), флуоксетином и флувоксамином, с осторожностью комбинировать препарат с антидепрессантами различных групп и ингибиторами цитохромксидазы CYP1A2 (ципрофлоксацин). Следует отдельно подчеркнуть, что стандартный однократный прием разагилина в дозе 1 мг/сут не сопровождается тираминовыми реакциями (“эффектом сыра”) – повышением артериального давления, брадикардией, изменениями ЭКГ и т.п. при приеме тираминсодержащих продуктов либо при специальной тираминовой нагрузке [12, 34]. Характерно, что ни в одном из проведенных больших исследований разагилина не имелось каких-либо диети-

ческих ограничений, и в соответствии с полученным опытом препарат в стандартной дозировке не требует специального внимания к особенностям принимаемых пищевых продуктов.

Согласно известной точке зрения [27], “идеальный” противопаркинсонический препарат должен обеспечивать:

- 1) контроль основных симптомов БП;
- 2) предотвращение и/или контроль двигательных осложнений проводимого лечения;
- 3) уменьшение выраженности немоторных симптомов БП;
- 4) предотвращение (или как минимум замедление) прогрессирования болезни.

Как следует из всего вышесказанного, ингибитор MAO-B второго поколения разагилин в той или иной степени обладает этими качествами, включая (что особенно важно!) нейропротективный эффект. В настоящее время в Европе, Северной Америке и России разагилин официально рекомендован для проведения монотерапии или комбинированной (с леводопой) терапии БП [20]. Способность разагилина замедлять прогрессирование БП открывает уникальные возможности одновременной симптоматической и патогенетической терапии БП, что поднимает на качественно более высокий уровень лечебную и превентивную стратегию при данном заболевании.

### Список литературы

1. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М., 1988.
2. Иллариошкин С.Н. // Атмосфера. Нервные болезни. 2004. № 4. С. 14.
3. Иллариошкин С.Н. // Рос. мед. журн. 2008. № 1. С. 38.
4. Иллариошкин С.Н., Федорова Н.В. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений / Под ред. Иллариошкина С.Н., Яхно Н.Н. М., 2008. С. 154.
5. Левин О.С. // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 1. С. 10.
6. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. // Неврол. журн. 2007. № 2. С. 26.
7. Федорова Н.В. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 9. С. 39.

8. Экстрапирамидные расстройства: Руководство для врачей / Под ред. Штока В.Н. и др. М., 2002.
9. Ahlskog J.E., Muentner M.D. // Mov. Dis. 2001. V. 16. P. 448.
10. Bar Am O. et al. // Neurosci. Lett. 2004. V. 355. P. 169.
11. Cohen G., Spina M.B. // Ann. Neurol. 1989. V. 26. P. 689.
12. deMarciada J.A. et al. // Mov. Disord. 2006. V. 21. P. 1716.
13. Kasten M. et al. // Parkinson's Disease and Related Disorders. V. 83. Pt. I. Handbook of Clinical Neurology / Ed. by Koller W.C., Melamed E. Edinburgh, 2007. P. 129.
14. Jenner P. // J. Neurol. 2000. V. 247. Suppl. 2. P. II43.
15. Juncos J.L. et al. // Ann. Neurol. 1989. V. 25. P. 473.
16. Koller W.C., Tse W. // Neurology. 2004. V. 62. Suppl. 1. P. S1.
17. Macleod A.D. et al. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005. Issue 3.
18. Magyar K., Szende B. // Neurotoxicology. 2004. V. 25. P. 233.
19. Mandel S. et al. // Brain Res. Rev. 2005. V. 48. P. 379.
20. Oldfield V. et al. // Drugs. 2007. V. 67. P. 1725.
21. Parkinson Study Group // JAMA. 2002. V. 287. P. 1653.
22. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2002. V. 59. P. 1937.
23. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2004. V. 61. P. 561.
24. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2005. V. 62. P. 241.
25. Perl D.P. // Parkinson's Disease and Related Disorders. V. 83. Pt. I. Handbook of Clinical Neurology / Ed. by Koller W.C., Melamed E. Edinburgh, 2007. P. 205.
26. Rabey J.M. et al. // Clin. Neuropharmacol. 2000. V. 23. P. 324.
27. Rascol O. // Expert Opin. Pharmacother. 2005. V. 6. P. 2061.
28. Rascol O. et al. // Lancet. 2005. V. 365. P. 947.
29. Rinne J.O. et al. // Neurology. 1991. V. 41. P. 859.
30. Singh N. et al. // Progress in Neurobiol. 2007. V. 81. P. 29.
31. Stern M.B. et al. // Mov. Disord. 2004. V. 19. P. 916.
32. Stocchi F., Olanow C.W. // Neurology. 2004. V. 62. P. 23.
33. Whone A.L. et al. // Ann. Neurol. 2003. V. 54. P. 93.
34. Wilkinson J.R. et al. // Neurology. 2008. V. 70. Suppl. 1. A58.
35. Youdim M.B.H., Riederer P.F. // Parkinson's Disease and Related Disorders. V. 84. Pt. II. Handbook of Clinical Neurology / Ed. by Koller W.C., Melamed E. Edinburgh, 2007. P. 93. ●