

7-летний опыт применения Мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма

С. Н. Иллариошкин, И. А. Иванова–Смоленская, Т. Б. Загоровская, А. В. Карабанов, В. В. Полецук, Е. Д. Маркова, Е. А. Карпова, Е. В. Полевая, С. Л. Тимербаева, Ш. А. Нурманова

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Резюме

В статье представлены обобщенные результаты наблюдения за 402 больными с болезнью Паркинсона и ювенильным паркинсонизмом, принимавшими агонист дофаминовых рецепторов Мирапекс (прамипексол) на протяжении длительного времени — от 6 месяцев до 7 лет. Анализируется динамика симптомов болезни при использовании Мирапекса как в виде монотерапии, так и в комбинации с леводопой и другими противопаркинсоническими препаратами. Показана хорошая переносимость препарата, его эффективность в отношении тремора покоя, гипокинезии, мышечной ригидности и депрессивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона, а также более отчетливый симптоматический эффект в ранней стадии болезни. Применение Мирапекса позволяет эффективно контролировать двигательные флуктуации, возникающие на фоне длительной непрерывной леводопы-терапии. Полученные результаты позволяют рекомендовать Мирапекс в качестве препарата выбора при лечении ювенильного паркинсонизма — особой формы первичного паркинсонизма, развивающейся в молодом возрасте и имеющей генетическую природу. В случае перерыва в приеме Мирапекса возобновление лечения, как правило, не сопровождается снижением чувствительности к действию препарата.

Принципиально важным при лечении болезни Паркинсона является соблюдение некоторых важнейших принципов, диктуемых современными знаниями о патогенезе болезни:

- непрерывность лечения;
- превентивная направленность;
- рациональный выбор и оптимальное сочетание противопаркинсонических препаратов;
- принцип «разумной достаточности» при выборе дозировок препаратов с ориентацией на качество жизни и уровень самообслуживания.

Внедрение в практику с середины 1960-х годов препаратов леводопы (первоначально изолированной, а впоследствии — в комбинации с ингибиторами периферической дофа-декарбоксилазы) позволило существенно улучшить состояние больных и изменить качество их жизни. Вместе с тем многолетний опыт показал, что первоначальные надежды полностью решить проблему болезни Паркинсона с помощью заместительной терапии леводопой оказались несостоятельными. Данная терапия, оказывая выраженный первоначальный симптоматический эффект, особенно на ранних этапах болезни, не предотвращает дальнейшего ее прогрессирования и гибели дофаминергических нейронов черной субстанции, вследствие чего неизбежно возникающие через 3–5 лет от начала лечения осложнения («истощение» действия дозы, феномен «включения-выключения»

», двигательные дискинезии и т.д.) создают целый ряд новых, весьма серьезных, а часто и непреодолимых проблем [1, 16].

Формы леводопы, характеризующихся пролонгированным действием (мадопар ГСС, синемет CR и др.) либо действием с укороченной латентной фазой (мадопар быстрорасторимый), способны более эффективно разрешению некоторых клинических ситуаций, возникающих при многолетнем лечении болезни Паркинсона — уменьшению выраженности ночных симптомов (дистония стоп, боли и судороги в мышцах ног, вегетативные симптомы и т.д.), быстрому преодолению утренней акинезии и др. [4, 8, 9]. Тем не менее, основной стратегический расчет, связанный с возможным превентивным эффектом пролонгированных форм леводопы, оказался несостоятельным: многолетняя практика и проведенные исследования не подтвердили роли этих препаратов в замедлении прогрессирования болезни и предотвращения двигательных флуктуаций и дискинезий [8, 13].

Согласно современным представлениям, ведущую роль в развитии многочисленных осложнений длительной леводопы-терапии (в первую очередь — двигательных флуктуаций и дискинезий) играет нарушение физиологического режима «тонической» стимуляции постсинаптических стриарных дофаминовых рецеп-

торов в условиях многократного дробного приема леводопы и снижения буферной способности дегенерирующих нейронов черной субстанции [1, 6, 16]. Результатом этого является, с одной стороны, формирование денервационной гиперчувствительности дофаминовых рецепторов, а с другой — постоянные колебания уровня синаптического дофамина в стриатуме в зависимости от колебаний его концентрации в крови. В этой связи представляется чрезвычайно перспективным использование при болезни Паркинсона прямых агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). В настоящее время различают 2 основных класса дофаминовых рецепторов: D1 (подгруппы D1 и D5) и D2 (подгруппы D2, D3, D4). D2-рецепторы широко распространены в nigrostriарных, мезолимбических и мезокортикальных путях, и именно с их стимуляцией связан симптоматический эффект АДР в отношении ригидности, гипокинезии и тремора [1, 6, 7].

Первоначально АДР были синтезированы в качестве дополнительного средства терапии развернутых стадий болезни Паркинсона в комбинации с препаратами леводопы. Однако, как было показано в дальнейшем, данный класс препаратов является достаточно эффективным и при использовании в виде монотерапии на ранних стадиях заболевания. Новая волна интереса к использованию АДР возникла в последние годы в связи с экспериментальными доказательствами нейропротекторного действия данной группы препаратов, что предположительно обусловлено уменьшением синаптического кругооборота дофамина [6, 16].

Особое значение приобретают препараты из группы АДР при ведении больных с ювенильным паркинсонизмом. Несмотря на общий благоприятный прогноз болезни, которая практически не влияет на ожидаемую продолжительность жизни, одной из наиболее существенных проблем дофаминергической терапии ювенильного паркинсонизма является раннее (нередко уже на первом году) возникновение леводопа-индуцированных дискинезий даже при использовании сравнительно небольших доз леводопы [3, 11, 18]. С учетом того факта, что реальная частота ювенильного паркинсонизма является более высокой, чем это представлялось ранее (по нашим и обобщенным литературным данным, мутации в паркине могут выявляться у 10-20% больных с дебютом симптомов до 40 лет) [2, 15], поиск альтернативных леводопе эффективных методов лечения этой патологии весьма актуален.

Таким образом, в настоящее время группа АДР рассматривается как базовая и даже первоочередная в общей стратегии лечения раз-

личных форм первичного паркинсонизма — как в ранней, так и в поздней стадии патологического процесса, особенно у пациентов молодого возраста, ориентированных на более длительную, многолетнюю перспективу противопаркинсонической терапии.

В отличие от АДР первого поколения, современные препараты данной группы (прамипексол, ропинирол, пирибедил) являются незрголиновыми и, соответственно, более безопасными соединениями. Среди последних видное место в последние годы занял препарат Мирапекс (прамипексол), отличающийся относительно высокой селективностью действия в отношении D2-рецепторов (подтип D3), длительным периодом полувыведения (до 12 часов), хорошей переносимостью и отчетливым противопаркинсоническим эффектом при 2-3-кратном приеме [5, 6].

В России Мирапекс начал активно применяться у пациентов с болезнью Паркинсона с 1999 года. В настоящей статье мы обобщаем 7-летний опыт, представляя динамику основных клинических проявлений паркинсонизма на фоне применения Мирапекса при болезни Паркинсона и ювенильном паркинсонизме, оценку переносимости Мирапекса при его долговременном приеме, анализ изменений в состоянии больных в результате вынужденного прекращения и последующего возобновления приема препарата.

Общая характеристика больных и методов исследования

Под наблюдением нейрогенетического отделения НИИ неврологии РАМН находились 402 больных (204 мужчин и 198 женщин) с различными формами первичного паркинсонизма, получавших препарат Мирапекс на протяжении различных периодов времени — от 6 месяцев до 7 лет (средняя длительность приема препарата составила 28,7 ± 15,8 месяцев).

Наблюдавшиеся больные составили две самостоятельные группы:

1) 358 пациентов с болезнью Паркинсона, диагностированной в соответствии с общепринятыми клиническими критериями данного заболевания [10]. В эту группу вошли 186 мужчин и 172 женщины в возрасте от 38 до 86 лет (средний возраст 62,7 ± 10,8 лет) и длительностью болезни от 1 до 29 лет; возраст начала заболевания составил от 36 до 83 лет (54,7 ± 8,0 лет).

2) 44 пациента с ювенильным паркинсонизмом (18 мужчин, 26 женщин) в возрасте от 19 до 60 лет (37,0 ± 8,4 лет) и длительностью болезни от 2 до 37 лет; возраст начала заболевания составил от 2 до 35 лет (26,5 ± 7,7 лет). Диагноз ювенильного паркинсонизма, помимо

ранней манифестации симптомов (до 35 лет), основывался на следующих клинико-генетических критериях:

а) наличие ряда характерных для данного заболевания проявлений (сочетание паркинсонизма с дистонией, ранними леводопа-индуцированными дискинезиями, пирамидными знаками, постуральным тремором рук, наличие суточных флюктуаций двигательной активности и др.);

б) аутосомно-рецессивный тип наследования (данному критерию соответствовали 6 пациентов, в семьях которых были выявлены достоверные повторные случаи заболевания у братьев-сестер);

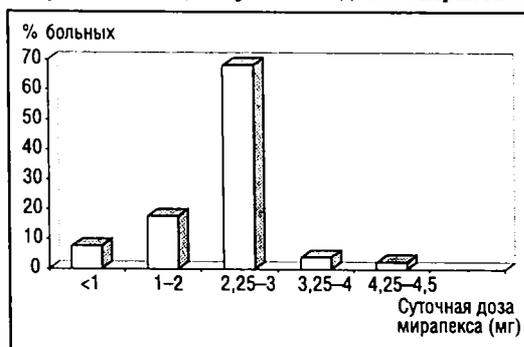
г) обнаружение мутаций в гене паркине при молекулярно-генетическом анализе (8 больных).

У всех больных подбор наиболее оптимальной суточной дозы Мирапекса проводился на протяжении нескольких недель, с медленной титрацией разовой дозировки от 0,125 мг вплоть до 1,5 мг препарата и повышением общей суточной дозы в среднем на 0,25-0,5 мг 1 раз в 5-7 дней (при 3-кратном приеме). Окончательные суточные дозировки препарата указаны на рис. 1.

В основной группе больных, страдавших болезнью Паркинсона, 22 человека получали Мирапекс в качестве монотерапии (длительность заболевания, как правило, не более 4-5 лет), 87 больных принимали препарат в сочетании с амантадином, селегилином или центральными холинолитиками (циклодол, трифен, акинетон), а 249 пациентов дополнительно на протяжении 1-20 лет получали препараты леводопы (мадопар, наком или синемет, средняя доза леводопы 518 ± 310 мг в сутки). Среди пациентов с ювенильным паркинсонизмом 6 человек были на монотерапии Мирапексом, 15 больных принимали Мирапекс в сочетании с амантадином и/или центральным холинолитиком, а остальные больные дополнительно на протяжении 1-33 лет принимали препараты леводопы (средняя доза — 398 ± 190 мг леводопы в сутки).

Эффективность Мирапекса оценивалась по стандартной балльной унифицированной рейтинговой шкале тяжести болезни Паркинсона — UPDRS (разделы II-III), продолжительности периодов «выключения» на протяжении суток, влиянии препарата на эмоционально-волевые нарушения, возможности постепенного снижения принимаемой дозы препаратов леводопы и компьютерно-стабилометрической оценке постуральной неустойчивости. По результатам проводившейся статистической обработки количественных результатов показателей двигательных функций больных (пакеты

Рисунок 1. Общие суточные дозы Мирапекса



STATISTICA 6.0, StabMed 2.0), различия считались статистически значимыми при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика основных двигательных проявлений болезни Паркинсона на фоне терапии Мирапексом

Общие результаты лечения Мирапексом в основной группе пациентов с болезнью Паркинсона представлены на рис. 2. На диаграмме показана динамика двигательных функций (раздел III шкалы UPDRS) и повседневной активности (раздел II шкалы UPDRS) у больных на монотерапии данным препаратом и в комбинации с другими антипаркинсоническими средствами. Как видно на данном рисунке, у пациентов с болезнью Паркинсона нами был выявлен отчетливый положительный эффект Мирапекса во всех анализируемых подгруппах больных (в том числе на фоне монотерапии в начальной стадии болезни), проявляющийся достоверным снижением суммарных балльных показателей тяжести двигательных нарушений.

В процентном отношении степень уменьшения выраженности двигательных нарушений (по разделу III шкалы UPDRS) была более отчетливой у больных, не принимавших леводопу. Так, на монотерапии Мирапексом, на терапии Мирапексом в сочетании с другими препаратами (без леводопы) и суммарно в группе больных без леводопы улучшение составило 27,9, 24,2 и 24,4% соответственно, тогда как при приеме Мирапекса в сочетании с леводопой общее двигательное улучшение составило 21,2%. То же оказалось справедливым и при оценке динамики клинических проявлений по данным повседневной активности (раздел II шкалы UPDRS): улучшение у пациентов на монотерапии Мирапексом составило 27,7%, тогда как у больных, принимавших Мирапекс вместе с леводопой — 19,7%. Принимая во вни-

мание тот факт, что в выборке больных, принимавших Мирапекс в сочетании с препаратами леводопы (подгруппа «г» на рис. 2), общая тяжесть и длительность болезни Паркинсона были существенно большими по сравнению с пациентами без леводопы (подгруппы «а»-«в» на рис. 2), можно заключить, что симптоматический противопаркинсонический эффект препарата является особенно очевидным в более ранних или умеренно тяжелых стадиях заболевания. Это подчеркивает необходимость и обоснованность назначения Мирапекса уже в дебюте болезни Паркинсона.

В процессе лечения Мирапексом нами проводилась оценка динамики отдельных симптомов (групп симптомов) болезни Паркинсона, представленная на рис. 3. Как видно на этой диаграмме, во всех подгруппах больных при назначении препарата отмечено отчетливое уменьшение выраженности тремора покоя, мышечной ригидности и гипокинезии, оцениваемых как общая сумма баллов соответствующих пунктов раздела III шкалы UPDRS. Наиболее заметным достигнутое улучшение было для тремора покоя (уменьшение соответствующей симптоматики по подгруппам больных на 34,6-42,9%) и гипокинезии (27,1-33,8%). При анализе мышечной ригидности и гипокинезии было установлено, что (как и при анализе всей двигательной симптоматики в целом) достигнутое улучшение оказалось на 7-9% более значительным в подгруппах больных, не принимавших леводопу.

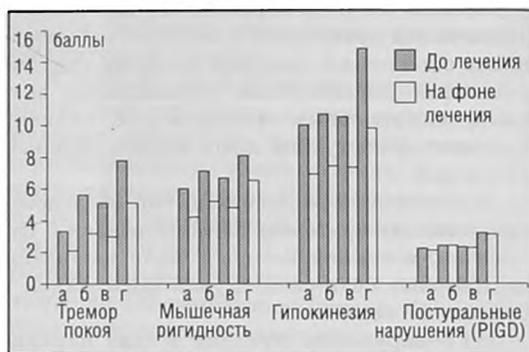
Согласно нашему опыту, в отношении тремора покоя Мирапекс является в равной

Рисунок 2. Динамика двигательных функций и повседневной активности на фоне лечения Мирапексом



Примечание. а — Мирапекс в виде монотерапия;
б — Мирапекс в сочетании с другими препаратами (кроме леводопы);
в — суммарно группа больных, принимавших Мирапекс без сочетания с леводопой (а+б);
г — Мирапекс в сочетании с леводопой.

Рисунок 3. Динамика основных двигательных симптомов на фоне лечения Мирапексом



Примечание. а — Мирапекс в виде монотерапия;
б — Мирапекс в сочетании с другими препаратами (кроме леводопы);
в — суммарно группа больных, принимавших Мирапекс без сочетания с леводопой (а+б);
г — Мирапекс в сочетании с леводопой.

степени эффективным как в ранней стадии болезни Паркинсона, так и у пациентов с развернутой клинической симптоматикой, принимающих леводопу-содержащие и иные противопаркинсонические препараты. Это вывод принципиально важен с практической точки зрения, поскольку дрожательный гиперкинез при болезни Паркинсона является одним из наиболее трудно курабельных проявлений заболевания, в отношении которого до последнего времени реальные терапевтические возможности врачей-неврологов были весьма ограничены [14].

Общая оценка результатов применения Мирапекса при болезни Паркинсона показала, что доля «нон-респондеров» — т.е. больных, не имевших какой-либо отчетливой реакции на прием препарата (в соответствии с приведенными выше критериями) — составляет, по нашим данным, около 17%.

Мирапекс и леводопу при болезни Паркинсона

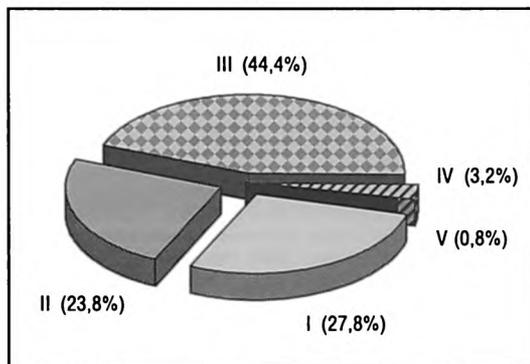
У больных, принимающих леводопу-препараты, нами был проведен анализ влияния Мирапекса на продолжительность периодов «выключения» на протяжении суток (рис. 4). В группе пациентов с болезнью Паркинсона сокращение совокупного времени периодов «выключения» было отмечено нами у 71,4% больных (90 больных из 126 с феноменом «on-off»), причем степень сокращения варьировала от 7 до 83% (в среднем 36%); в большинстве случаев преобладало умеренное сокращение длительности периодов «выключения» (от 16 до 30%). Лишь у одного больного была отмечена

парадоксальная реакция — увеличение продолжительности периода «выключения» на 52%. В 45,6% случаев присоединение Мирапекса к схеме лечения сопровождалось уменьшением выраженности ночной дистонии, ночных крампи и дистонии периода «выключения», а также более предсказуемым эффектом принимаемых доз леводопы, что субъективно воспринималось больными весьма положительно и свидетельствовало о несомненном улучшении качества жизни на фоне проводимой терапии.

У 24,6% больных назначение Мирапекса позволило снизить на 15-35% суммарную суточную дозу леводопы, а у 15,8% больных — сократить на 1-2 приема общее количество приемов леводопы на протяжении дня; оба эффекта были достигнуты без существенного ухудшения двигательных функций и возможностей самообслуживания.

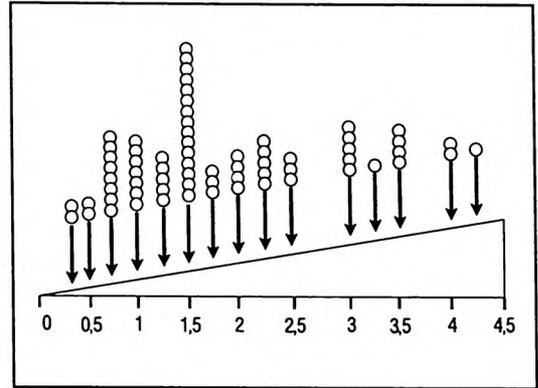
У 19 пациентов, принимавших леводопу-препараты и имевших дискинезии «пика дозы», в процессе наращивания дозы мирапекса отмечалось усиление выраженности дискинезий, которое у большинства больных оставалось, однако, субъективно незначимым (усиление дискинезий было одним из критериев, заставляющих приостановить дальнейшее наращивание дозы мирапекса). Лишь в 2 случаях из-за стойкого усиления выраженности дискинезий, не поддающихся терапии стандартными корректорами (бензодиазепины и др.) и субъективно трудно переносимых, Мирапекс пришлось отменить.

Рисунок 4. Влияние Мирапекса на продолжительность периодов «выключения» на протяжении суток



Примечание. I — без изменений;
 II — небольшое сокращение общей длительности длительности периодов «выключения» (15%);
 III — умеренное сокращение общей длительности периодов «выключения» (16-30%);
 IV — значительное сокращение общей длительности периодов «выключения» (>30%);
 V — парадоксальная реакция (увеличение длительности периода «выключения»).

Рисунок 5. Дозы Мирапекса, на которых возникали осложнения (кружками обозначены отдельные случаи осложнений)



Отмена и возобновление приема Мирапекса

После полного прекращения приема Мирапекса в большинстве случаев у больных сохранялся определенный остаточный эффект «последствия», который мог оставаться клинически значимым до 3 недель. Это может объясняться, по-видимому, благоприятной фармакодинамикой препарата и пролонгированностью тех изменений в функциональном состоянии стриарных постсинаптических рецепторов, которые были индуцированы данным представителем класса АДР.

На фоне отмены Мирапекса у больных наблюдалось нарастание клинической симптоматики паркинсонизма, причем первоначально и наиболее отчетливо — тремора, а затем и других проявлений болезни (мышечной ригидности, гипокинезии, ночных крампи). Коррекция наблюдавшейся клинической декомпенсации осуществлялась обычно путем назначения АДР.

Повторное назначение Мирапекса проводилось по тем же правилам, что и первичное (см. выше), с медленным повышением дозы до достижения оптимального клинического эффекта. Нами не отмечено какого-либо ухудшения чувствительности больных к действию Мирапекса в результате временного прекращения приема препарата: во всех случаях, когда возобновление лечения происходило в сроки от 4 месяцев до 1,5 лет (т.е. когда можно было говорить о сопоставимой тяжести болезни и принадлежности пациента к одной и той же категории в рамках функциональной шкалы Хена-Яра), при возврате больного к прежней дозе Мирапекса наблюдался клинический эффект, сопоставимый с таковым до отмены препарата.

Переносимость Мирапекса. Побочные эффекты длительной терапии

У 12% больных в начале лечения Мирапексом отмечалось небольшое временное ухудшение состояния, которое нивелировалось уже к 3-й неделе терапии; такой парадоксальный эффект (возможный при приеме любых АДР) принято объяснять воздействием на пресинаптические D2-рецепторы и включением механизмов отрицательной обратной связи в отношении высвобождения дофамина из пресинаптических терминалей.

В целом же при обеих обсуждаемых формах первичного паркинсонизма нами отмечена хорошая переносимость Мирапекса на фоне его длительного приема. Те или иные побочные эффекты, ни в одном случае не носившие угрожающего характера, наблюдались у 67 больных. У 2 женщин при назначении препарата было зарегистрировано уменьшение выраженности климатерического синдрома, что, по-видимому, можно объяснить воздействием препарата на гипоталамические дофаминовые рецепторы и связанный с этим нейроэндокринный эффект. Как видно на рис. 5, обычно побочные эффекты становились очевидными уже на небольших дозах Мирапекса, что позволяет уже в ранней стадии лечения отслеживать их динамику и своевременно принимать необходимые меры (более медленное наращивание или «замораживание» дозы, реже снижение дозы, назначение корректоров — домперидона и др.). В случае хорошей переносимости препарата в начальной стадии лечения дальнейшее наращивание дозы обыч-

но не создавало каких-либо дополнительных проблем.

Заключение

Наш собственный 7-летний опыт применения Мирапекса у 402 больных с различными формами первичного паркинсонизма подтверждает данные литературы [5, 6, 9, 17, 21] и показывает, что данный препарат достоверно способствует уменьшению выраженности основных клинических проявлений паркинсонизма — тремора, гипокинезии и мышечной ригидности, а также выраженности депрессивных расстройств; в то же время, Мирапекс в гораздо меньшей степени влияет на симптомы постуральной неустойчивости. Противопаркинсонический эффект Мирапекса более отчетливо проявляется в ранних или умеренно тяжелых стадиях болезни Паркинсона, что подчеркивает необходимость его назначения в дебюте болезни в качестве монотерапии. В более тяжелых случаях добавление Мирапекса к схеме лечения позволяет эффективно контролировать двигательные флюктуации, возникающие на фоне длительной непрерывной леводопатерапии. Мирапекс может считаться одним из препаратов выбора в лечении паркинсонизма, развивающихся в молодом возрасте. В случае перерыва в приеме Мирапекса возобновление лечения, как правило, не сопровождается снижением чувствительности к действию препарата. Препарат не вызывает развития серьезных побочных эффектов и позволяет заметно улучшить качество жизни больных с различными формами первичного паркинсонизма.

Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. Москва: МЕДпресс, 1999: 415 с.
2. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2004; 8: 66-72.
3. Иллариошкин С.Н. Ювенильный паркинсонизм. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Рук. по диагн. и лечению (под ред. В.Н.Штока, И.А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002: 152-155.
4. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А. и др. Клинико-стабилометрический анализ постуральных нарушений при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова: 2004; 1: 37-41.
5. Нодель М.Р., Артемьев Д.В., Яхно Н.Н. Эффективность дофаминного агониста мирапекса при болезни Паркинсона. Неврол. журнал: 1999; 6: 45-49.
6. Федорова Н.В., Смоленцева И.Г., Левин О.С. Применение агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона. Неврол. журнал: 2002; 1: 41-45.
7. Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Совр. принципы терапии болезни Паркинсона. Рус. мед. журн.: 2000; 10: 418-425.
8. Varone P. Clinical strategies to prevent and delay motor complications. Neurology 2003; 61 (Suppl. 3): S12-S16.
9. Goetz C.G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. Mov. Dis. 2005; 20: 523-539.
10. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1992; 55: 181-184.
11. Ishikawa A., Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism. Neurology: 1996; 47: 160-166.
12. Kitada T., Asakawa S., Hattori N. et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. Nature. 1998; 392: 605-608.
13. Koller W.C., Hutton J.T., Tolosa E., Capildeo R. Immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Neurology 1999; 53: 1012-1019.
14. Koller W.C., Silver D.E., Lieberman A. et al. An algorithm for the management of Parkinson's disease. Neurology 1994; 44 (Suppl. 10): S1-S52.
15. Lucking C.B., Durr A., Bonifati V. et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. New Engl. J. Med. 2000; 342: 1560-1567.
16. Marsden C.D. Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry: 1994; 57: 672-681.

Полный список литературы см. на сайте www.urmj.ru