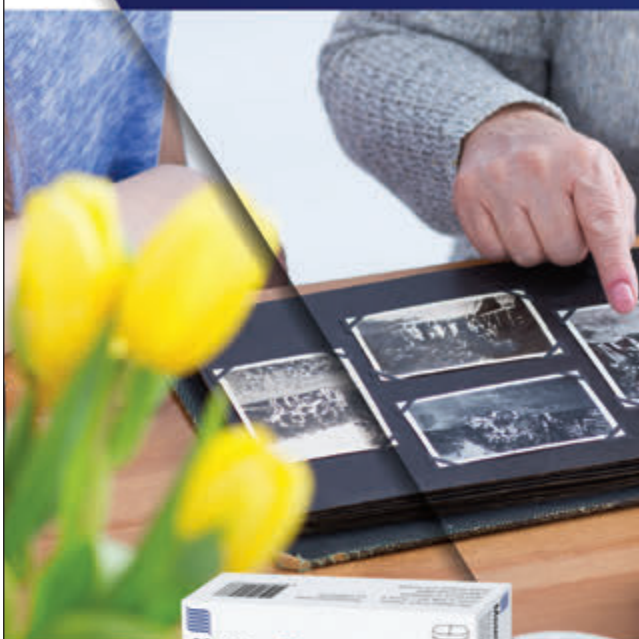


НЕ ДОЗВОЛЯЙ
спогадам зникати



МЕМОКС
МЕМАНТИН

■ Рекомендований для лікування деменції альцгеймерівського типу ¹

■ Доведена біоеквівалентність оригінальному мемантину ²

■ Вироблено в Європі (Сінтон Хіспанія С.Л., Іспанія) ³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МЕМОКС. Діюча речовина, Мемантин, Лікарська форма, Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг, Фармакотерапевтична група, Засоби, що застосовуються при деменції, Фармакологічні властивості, Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів, Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів, Показання, Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм, Протипоказання, Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату, Побічні реакції, Гіперчутливість, сонливість, запаморочення, артеріальна гіпертензія, задишка, запор, головний біль тощо, Категорія відпуску, За рецептом, Р. П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664, Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Б. Гавела, 6, ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія), Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів, Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and ther dementias // The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2-32. 2. Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, ClinReport, Jan, 2007, Summary, p. 8. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Мемокс, Р.П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664

acino
Швейцарські стандарти якості

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | Бульвар Б. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Екстрапірамідні розлади: сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування паркінсонізму

У Києві 7-9 листопада 2019 р. за ініціативи Міжнародного товариства хвороби Паркінсона та рухових розладів (IPMDS) відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Захворювання екстрапірамідної нервової системи: клініка, діагностика, лікування». Організаторами заходу, зокрема, виступили Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України та керівник Центру екстрапірамідних захворювань, д. мед. н., професор І.М. Карабань. До вашої уваги представлено огляд доповідей, присвячених одному з найпоширеніших нейродегенеративних розладів, що характеризується прогресуючою інвалідністю руху та різноманітними немоторними симптомами, – хворобі Паркінсона (ХП), а також іншим різновидам паркінсонізму.



Феноменологію рухових розладів розглянув директор програми досліджень хвороби Паркінсона лікарні Університету Барселони (Іспанія), д. мед. н., професор Едуардо Толоза (Eduardo Tolosa). Лектор зазначив, що рухові розлади зазвичай асоційовані з патологією базальних гангліїв або їхніх зв'язків. Винятком із загального правила є атаксія та тремор мозочкового походження, міоклонус, тики невстановленої етіології тощо. Серед рухових розладів виділяють гіпокінетичні (паркінсонізм, головна особливість – брадிகінезія) та гіперкінетичні (хорея та холізм, тремори, міоклонуси, дистонія, тики).

Своєю чергою оцінка рухового розладу складається із трьох рівнів. На першому рівні у центрі уваги постає феноменологія (як головна категорія рухового розладу), на другому оцінюють внесок наявних ознак та особливостей рухового розладу, на третьому використовують допоміжні дослідження задля встановлення кінцевого діагнозу.

На додачу, паркінсонізму притаманна брадிகінезія у верхній частині тіла, а також ригідність та/або тремор спокою. Іншими симптомами, що пов'язані з паркінсонізмом, можуть бути загальне сповільнення рухів та тома, незграбність, труднощі з письмом, застібанням, проблеми з ходою (повільна, човгання тощо; моторні блоки – «заморожування» ходи), втрата виразу обличчя, тихий голос, тремор, аномальні пози (сутулість, згинання кінцівок).

Для так званого псевдопаркінсонізму характерні такі симптоми, як значний тремор, депресія та нав'язлива повільність, психогенний тремор й інші незвичні тремори. Зокрема, до звичайних треморів належать власне паркінсонічний, есенціальний, мозочковий, індукований ліками і токсинами, психогенні. Мимовільні тремори можуть бути зумовлені леводопой, нейролептиками та деякими іншими препаратами. Серед рідкісних виділяють специфічні щодо завдання, ортостатичні тремори, синдроми дистонічного тремору, тремтіння Холмса, посттравматичні та невропатичні тремори.

Також доповідач звернув увагу на атипичний паркінсонізм, що становить близько 10% випадків від усієї кількості нейродегенеративних паркінсонізмів. Він нагадує прояви ХП, але відрізняється презентацією, прогнозом, відповіддю на лікування та гістопатологією.

Загальними супутніми ознаками є множинна системна атрофія, прогресуючий над'ядерний параліч, кортикобазальна дегенерація. Також можуть спостерігатися спіноцеребелярна атаксія, хвороба Гантінгтона, нейроакантоцитоз, палідо-нігральні дегенерації, нейроферитинопатії (McFarland, 2016).

Атипичний паркінсонізм асоційований із патогенними (неправильно складеними) формами протеїнів: α -синуклеїн викликає множинну системну атрофію, тоді як τ -білок – прогресуючий над'ядерний параліч та кортикобазальну дегенерацію. Атипичні паркінсонічні розлади характеризуються дебютом у віці близько 60 років, спорадичністю (відсутністю сімейної історії), швидким прогресуванням, супутніми клінічними особливостями, поганою або швидкоплинною відповіддю на леводопу.

Фармакотерапія при акінетико-ригідному синдромі полягає у призначенні леводопи із додаванням інгібітора декарбоксілази у дозі до 1000 мг/добу, якщо він добре переноситься, агоністів дофамінових рецепторів як лікувальних засобів другої лінії (дозування аналогічне такому в пацієнтів із ХП), антагоністів глутамату (амантадин) – третьої лінії по 100 мг тричі на добу. При фокальній дистонії доцільно застосовувати ботулотоксин. Для лікування немоторних симптомів використовують атипичні антипсихотики, інгібітори холінергези, антидепресанти тощо.

Підсумовуючи, професор Е. Толоза зауважив, що ведення пацієнтів із атипичним паркінсонізмом полягає у використанні допоміжних пристроїв, застосуванні фізичної, мовної терапії та професійної реабілітації, а також перспективному плануванні догляду.



Актуальні питання раннього менеджменту осіб із ХП висвітлив професор клінічної фармакології шпиталю Університету Тулузи (Франція), д. мед. н. Олів'є Расколь (Olivier Rascol). Як відомо, менеджмент ХП передбачає нейропротекцію та модифікацію хвороби. Остання полягає у специфічній та фізіотерапії, професійній реабілітації, психологічному консультуванні, дієтичному харчуванні, застосуванні хірургічних методів (палідотомія, глибока стимуляція мозку, трансплантація). Своєю чергою фармакологічна нейропротекція передбачає симптоматичне лікування ранніх та пізніх проявів захворювання.

Водночас розробка нейропротекторної терапії для сповільнення, зупинки або скасування нейродегенерації при ХП – найважливіше нерозв'язане питання менеджменту осіб із цим розладом. Сучасне лікування забезпечує ефективний контроль симптомів, особливо на ранніх стадіях, але прогресування хвороби пов'язане з розвитком «недофамінергічних» ознак, як-то постуральна нестабільність, падіння та недоумство, що не вдається достатньо контролювати наявними препаратами. На основі патологічних та лабораторних досліджень розроблено багато перспективних нейропротекторних засобів, але на сьогодні не вдалося встановити, чи має будь-який із них хворобомодифікуючу дію при ХП.

Перешкоди розвитку нейропротекторної терапії при ХП включають: невизначеність точної причини загибелі клітин; відсутність тваринної моделі ХП, яка б чітко відображала етіопатогенез захворювання, картину дофамінергічної та недофамінергічної патології, хронічну, прогресуючу природу; труднощі з визначенням правильної дози для використання у клінічних випробуваннях; окреслення клінічної кінцевої точки як показника основного захворювання (Olanow, 2008).

Дизайн клінічних досліджень передбачає відокремлення «симптоматичних» та «хворобомодифікуювальних» ефектів. На жаль, загалом результати клінічних випробувань розчаровують – понад 50% із них є негативними або непереконливими.

Найбільшою незадоволеною медичною потребою щодо менеджменту пацієнтів із ХП є методи лікування, які мають сповільнювати невпинне прогресування симптомів. На сьогодні лікарськими засобами для симптоматичної терапії є леводопа, інгібітори моноаміноксидази (іМАО), агоністи дофамінових рецепторів.

Професор Олів'є Расколь зазначив, що препарати, які повнюють дефіцит дофаміну, можуть частково полегшити рухові симптоми, але вони не здатні вилікувати захворювання. Тому існує нагальна потреба в модифікації хвороби з погляду затримки або запобігання нейродегенерації. Останні досягнення генетичних та біохімічних досліджень забезпечили уніфікацію концептуальних меж патогенезу ХП. Зокрема, нова концепція патогенезу ХП полягає у втраті дофамінергічних нейронів у середньому мозку та появі нейрональних включень – тілець Леві, які містять нерозчинний α -синуклеїн (відносно невеликий білок, спочатку ідентифікований у поєднанні з синаптичними везикулами у нервових терміналах пресинаптичних нервів), наявність яких і спричиняє загибель нейронів.

За словами доповідача, ініціювати або посилювати нейродегенеративний процес може порушення мембранного транспорту: дефекти у мембранних каналах призводять до синаптичної дисфункції та накопичення неправильно складеного α -синуклеїну. Зміни у внутрішньоклітинному сортуванні та процесах деградації також впливають на клітинний обмін неправильно складених білків, тим самим полегшуючи поширення небезпечних видів α -синуклеїну способом, подібним до поширення пріонів (Hasegawa et al., 2017).

Отже, виявлення генетичних варіантів, що спричиняють та/або підвищують ризик розвитку ХП, забезпечило вчених новим арсеналом потенційних методів лікування, готових до тестування у клінічних випробуваннях. Зокрема, вивчення α -синуклеїну, глюкоцереб্রозиди (GCase, кодована геном GBA) та збагаченої лейциновими повторами кінази 2 (LRKK2) стимулювало розвиток терапевтичних підходів, що наразі починають розглядати у клінічних дослідженнях (Sardi et al., 2018).

Свою чергою з'ясування того, чи властивий леводопі як основного засобу терапії симптомів ХП хворобомодифікувальний ефект, допоможе визначити, коли саме слід розпочинати лікування цим препаратом. У рандомізованому дослідженні (дизайн із відстроченим стартом) пацієнти з ранньою ХП отримували леводопу в дозі 100 мг тричі на добу в комбінації з карбідопою по 25 мг тричі на добу протягом 80 тижнів (група раннього початку) або плацебо 40 тижнів із наступною терапією леводопою у поєднанні з карбідопою впродовж 40 тижнів (група із затриманим стартом). Автори дійшли висновку, що ранній початок терапії леводопою разом із карбідопою не пов'язаний із хворобомодифікувальним ефектом (Verschuur et al., 2019)

На завершення доповідач зазначив, що недоліком монотерапії є застосування препаратів у високих дозах, тоді як комбіноване лікування дозволяє нівелювати цю проблему.



Стратегію терапії леводопою у лікуванні пацієнтів із різними стадіями ХП розглянув професор Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д. мед. н. **Сергій Петрович Московко**. Лектор зауважив, що леводопа є «платиновим» стандартом терапії ХП через можливість впливу на дисбаланс та дефіцит дофаміну. При цьому в пацієнтів із моторними флуктуаціями загальний щоденний «-період» складається з часу закінчення обхідний для «увімкнення» препаратів, які спостерігаються під час очі-, є повільність (94,8%), втома (87,6%), (82,5%), проблеми з ходьбою (66,0%) (Stocchi, 2019).

На думку спікера, мета медикаментозної терапії полягає в утриманні пацієнтів із ХП у межах «головного потоку їхнього життя» (Ahlskog, 2015). Тобто потрібно залучати хворих та членів їхніх родин до співпраці з лікарями, оптимізуючи процес прийняття рішень та поліпшуючи результати лікування.

На початку терапії при досягненні адекватної дози варто враховувати короткочасні та довгострокові ефекти леводопи. Зокрема, адекватна доза леводопи (заповнення «сховищ») становить 600-800 мг/добу, інгібітора ДОФА-декарбоксилази – 75-100 мг/добу, тоді як титрація триває близько 3-5 тижнів. Стандартний початковий режим складає три рази на добу, а приймання леводопи поза вживанням їжі має відбуватися за годину до або через дві години після їди. Також слід враховувати індивідуальні характеристики пацієнта.

Факторами, що уповільнюють доставку леводопи до мозку, є затримка спорожнення шлунка, езофагеальна дисфункція, зниження абсорбції леводопи, інфікування *Helicobacter pylori* (Stocchi, Foltynie, 2019). Своєю чергою стратегія корекції ускладнень полягає у пролонгації метаболізму леводопи (iMAO, ентакапон), корекції одноразової дози, підвищенні частоти приймів, збереженні добової та збільшенні «нічної» дози (препарати з уповільненим вивільненням).

Наостанок лектор зупинився на церебральних відмінностях між дофамін-резистентним та дофамін-чутливим тремором Паркінсона та розглянув гіпотезу стосовно того, що стійкий до дофаміну тремор спокою можна пояснити підвищеним внеском недофамінергічних ділянок мозку, як-то мозочок. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні методом комбінованої електроміографії та функціональної магнітно-резонансної томографії було оцінено мозкову активність у 20 хворих на ХП із помітно чутливим до дофаміну тремором та у 14 пацієнтів із тремором, стійким до дофаміну.

Обидві групи показали активність мозку, пов'язану з амплітудою тремору, в мозочко-таламо-кортикальному контурі. В осіб зі стійким до дофаміну тремором спостерігалася підвищена асоційована із тремором, активність у недофамінергічних ділянках (мозочок), тоді як у групі пацієнтів, чутливих до дофаміну, — підвищена активність у таламусі та вторинній соматосенсорній корі (через сеанси приймання ліків). Леводопа інгібувала таламічні реакції, пов'язані з тремором, в обох групах, але ефект виявився значно більшим у пацієнтів, які реагують на дофамін. Результати дозволяють припустити, що на патофізіологію тремтіння може мати вплив таламо-кортикальний механізм генерації або мозочковий механізм, який, до речі, і в нормі має відношення до коливальних процесів, на кшталт фізіологічного тремтіння, есенційного тремтіння тощо (Dirx et al., 2019).



Нові можливості використання iMAO типу В у перспективі лікування ХП охарактеризувала керівник відділу клінічної фізіології та патології екстрапірамідної нервової системи Інституту геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, д. мед. н., професор **Ірина Миколаївна Карабань**. Доповідачка нагадала, що в основі ХП лежать дегенерація дофамінергічних нейронів та дефіцит дофаміну, а провідною лан-

кою у лікуванні є заповнення цього дефіциту, тобто використання препаратів леводопи у комбінації з інгібіторами катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) або ДОФА-декарбоксилази.

Таким чином, на периферичному етапі здійснюється все можливе для збільшення надходження дофаміну до ЦНС. Наступний етап — посилення взаємодії дофаміну (який надійшов під час дофамінотерапії) з дофаміновими рецепторами, тобто використання агоністів дофаміну. Також обґрунтованим є призначення препаратів амантадину та холіноблокаторів як засобів, що мають нейропротекторні властивості (амантадин) та чинять симптоматичний ефект. Але при цьому не враховується вплив на процеси розпаду дофаміну. Проте збільшення кількості дофаміну (зокрема, при леводопотерапії) тягне за собою підвищення активності MAO, що призводить до поступового виснаження запасів дофаміну та зношуваності нейронів. Таким чином, інгібування MAO-B збільшує кількість дофаміну в синаптичному просторі та дозволяє продовжувати дію леводопи, що, як наслідок, зумовлює позитивний вплив на симптоми захворювання та всі ланки патогенезу ХП.

Як зауважила пані Ірина, загалом iMAO-B рекомендовані як препарати першої лінії при терапії ХП на ранніх і пізніх стадіях (NICE, 2006), зокрема, з метою ефективного контролю симптомів на ранній стадії захворювання для зменшення часу OFF-періоду в пацієнтів із моторними флуктуаціями (EFNS, 2013). Разагілін – незворотний високоселективний iMAO-B, що у дозі 1 мг/добу показаний як засіб монотерапії (без леводопи) на ранніх стадіях ХП, а у складі комбінованого лікування (з леводопою) – на розгорнутих (Chen et al., 2007). Порівняно із представником першої генерації MAO-B селегіліном, метаболіт якого – амфетамін – здатний пригнічувати нейропротекторні властивості препарату (Rascol, 2005; Chen et al., 2007), аміноіндан як основний метаболіт разагіліну являє собою неамфетамінову сполуку, що має протипаркінсонічні властивості та чинить потенційний нейропротекторний ефект, у 5-10 разів сильніший щодо інгібування MAO-B (Rascol, 2005).

Ефективність разагіліну при тривалому використанні підтверджено у клінічних дослідженнях (Hauser et al., 2009). Препарат достовірно знижує тривалість OFF-періодів протягом доби, значуще впливаючи на їхню виразність зранку, а також достовірно поліпшує показники рухової активності у період «вимкнення» (Rizos et al., 2014; Stocchi et al., 2004).

Ефект разагіліну як додаткової терапії при ХП помірного та важкого ступеня вивчали у багатоцентрових рандомізованих випробуваннях PRESTO й LARGO. У дослідженні PRESTO (n=472, 57 центрів у Канаді та США) пацієнти були рандомізовані до трьох груп (разагілін у дозі 1,0; 0,5 мг/добу та плацебо) протягом 26 тижнів терапії без обмеження тираміну (Parkinson Study Group, 2005). У LARGO (n=687, 74 центри у країнах ЄС, Ізраїлі та Аргентині) хворих рандомізували до груп, що додатково до леводопи отримували разагілін (1,0 мг/добу), ентакапон 200 мг/добу та плацебо (Rascol et al., 2005).

Первинною кінцевою точкою була середня зміна загальної тривалості періодів «вимкнення» протягом дня на тлі лікування порівняно з вихідним рівнем, що оцінювалася за допомогою 24-годинних щоденників. Враховували: «увімкнення» з дезадаптувальними дискінезіями, «увімкнення» без дискінезій або дезадаптувальних дискінезій, «вимкнення», сон.

Було встановлено, що разагілін значно знижував загальний час OFF-періоду та поліпшував показники за шкалою активності повсякденного життя (ADL) в OFF-періоді (Parkinson Study Group, 2005, Rascol et al., 2005). За даними дослідження LARGO, достовірний вплив разагіліну на тривалість періоду «вимкнення» проявлявся вже через шість тижнів (Rascol et al., 2005). Препарат сприяв достовірному зменшенню кількості замирань при ходьбі та виразності симптомів тремору (Rascol et al., 2005), а також поліпшував симптоми згідно з остаточною оцінкою за шкалою загального клінічного враження (CGI) (Parkinson Study Group, 2005; Rascol et al., 2005).

Таким чином, встановлено, що разаглін може поліпшувати робочу пам'ять у пацієнтів із ХП і м'яким когнітивним дефіцитом, а також сприяє достовірному зниженню депресивної симптоматики та стомлюваності (Hanagasi et al., 2011; Barone et al., 2015; Stocchi, 2014). Препарат позитивно впливає на прояви немоторних симптомів і показники якості життя, як-то перебування у громадських місцях, складнощі з одяганням, стосунки із близькими, концентрація уваги, наявність хворобливих м'язових спазмів (Lim et al., 2015; Stocchi, 2014). Разаглін добре переноситься та характеризується високим профілем безпеки (Shannon 1997; Adler, 1997; Chen et al., 2007) і простою дозування — 1 раз/добу без титрації дози.

Підсумовуючи, доповідатка зазначила, що разагілін рекомендований як ефективний засіб монотерапії для контролю симптомів ХП, а також як ефективна додаткова терапія для контролю моторних ускладнень (MDS, 2005) і зменшення часу OFF-періоду в пацієнтів із моторними флуктуаціями (*рівень доказовості А*; AAN, 2006). При цьому він поліпшує можливості терапії леводопой, збільшуючи тривалість дії кожної дози, і може застосовуватися на пізніх стадіях захворювання із препаратами леводопи у мінімальних дозах (Rascol et al., 2005; Левін, Федорова, 2015).

Підготували **І.М. Карабань, О. Демецька**

UA-AZAH-PUB-122019-008

Поверни
ВІЛЬНИЙ РУХ у ЖИТТЯ

АЗАГІЛІН®
 РАЗАГІЛІН

- Препарат вибору для початкової терапії хвороби Паркінсона ¹
- Підсилює дію леводопи в комбінованій терапії ²
- Вироблено в Європі (Галенікум Хелс, С.Л., Іспанія) ³

Освітня програма інструкції для медичного застосування лікарського засобу, **Azasilin® (Azasilin)**, склад: діюча речовина: розагілін; 1 таблетка містить 1,44 мг розагіліну тартрату, який відповідає 1 мг розагіліну, допоміжні речовини: трегалозид дигідрат, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота лимонна безводна, тальк, кислота стеаринова, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмалевий, **Лікарська форма.** Куліплі таблетки білого або майже білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Протипаркинсонічні препарати. Інформація моноаміноксидид типу В, код АТХ N04B D02. **Фармакологічні властивості.** Розагілін є потужним і селективним інгібітором моноаміноксидаз (MAOB), що може спричинити підвищення позаклітинного рівня дофаміну у мозку. **Показання.** Монотерапія при ідиопатичному паркінсонізмі або як допоміжний засіб при лікуванні паркінсонізму в комбінації з L-дофаміном. **Противіказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Суттєві порушення функцій нирок. **Інгібітори MAOB** у тому числі лікарськими засобами та рослинними елементами, наприклад, такими, що містять звербій (продериваний) або летичисом (перевраж мі видіною розагіліну та по-натомк трепані цілі препарату повинна становити не менше 14 днів). Також нечіткова недостатність. **Побічні реакції.** Ріж, кардіноміо шкря, лейкопенія, алергія, депресія, галюцинації, головний біль, кон'юнктивіт, загальмованість, стенокардія, реніт, метеморфізм, дерматит, біль у кістках та м'язах, біль у ший, дарття, потія до сновіуючому, гарччя, стомлюваність, зникнення апетиту, патологічні сновідення, дискісія, дистонія, синдром зап'ятого каналу, порушення мозкового кровообігу, реніт, ортостатична гіпотензія, біль у животі, запор, нудота та блювання, сухість у роті, біль у ший, зникнення м'якоті тіла, випадіння волосін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ІНФІНІТІН МІДЛІС П.І. (OJL) Г.І. (ІНФІНІТІН МІДЛІС П.І.) **Відомості про патент.** Патент № 89 100 000 000, 1989, 1991, 1992, 1993. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних уповноважених лікарів. І для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Parkinson Study Group, A controlled trial of rasagiline in early PD: the TEMPO study, *Arch Neurol*, 2004;59: 1937-43.
2. Дадагенов: Расго О, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as adjunct to levodopa in patients with PD and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily): a randomized, double blind, parallel-group trial. *Lancet*, 2005; 365:947-54. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Асарілін. Р.П. МОЗ України: № UA/1701/03/1/01; Назва: МОЗ України від 07.11.2018 № 2032



Швейцарські стандарти якості