

Современные подходы к медикаментозной коррекции хореи при болезни Гентингтона

Ю.А. Селивёрстов, С.А. Ключников

В статье освещены доступные на сегодняшний день подходы к медикаментозной коррекции хореических гиперкинезов при болезни Гентингтона с учетом имеющихся сведений относительно безопасности и эффективности назначаемых лекарственных препаратов, результатов проводившихся клинических исследований. Обсуждаются показания и противопоказания, а также побочные действия различных групп препаратов, включая типичные и атипичные нейролептики, тетрабенезин, бензодиазепины, амантадины и др. Подчеркивается, что доказательная база по применению большинства обсуждаемых препаратов для коррекции хореи недостаточна, что ограничивает составление конкретных клинических рекомендаций, при этом назначение препаратов основывается на практическом опыте специалистов, оценивающих профиль безопасности и эффективности лекарственных средств. Тетрабенезин является препаратом с официально одобренным показанием для коррекции хореи при болезни Гентингтона, и при отсутствии противопоказаний его следует рассматривать как средство первого выбора для терапии данного двигательного расстройства.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, гиперкинезы, хорея, клинические исследования, побочные действия, тетрабенезин, нейролептики.

Болезнь Гентингтона (БГ) – наследственное нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся развитием двигательных, психических и когнитивных нарушений, а также ряда других расстройств (таблица), приводящее к смертельному исходу. Хорея (от греч. χορεία – “пляска”) – наиболее яркое и характерное двигательное расстройство, наблюдаемое при классической гиперкинетической форме БГ. Хореические гиперкинезы – внезапные быстрые неритмичные произвольные движения, возникающие беспорядочно в различных частях тела. На ранней стадии БГ гиперкинезы имеют низкую амплитуду и наблюдаются в дистальных отделах конечностей, мимической мускулатуре, языке. В дальнейшем гиперкинезы нарастают по амплитуде и становятся генерализованными, при этом больной теряет способность подавлять насильственные движения даже на короткое время. Гиперкинез усиливается при волнении, интенсивной умственной деятельности и перемене положения тела, обычно полностью исчезая во сне. У больных появляется гримасничанье, неестественная, размашистая жестикация, раскачивающаяся и “пританцовывающая” походка, изменяется речь (становится неравномерной, медленной, прерывистой, сопровождается лишними звуками).

Клиническое течение БГ носит неуклонно прогрессирующий характер. Развитие заболевания обусловлено специфической динамической мутацией – экспансией тринуклеотидных повторов CAG (цитозин–аденин–гуанин) в 1-м экзоне гена *Htt*, расположенного на коротком плече 4-й хромосомы (локус 4p16.3) и кодирующего синтез белка гентингина, точные функции которого до конца

не известны [44]. Предполагается, что “дикий” гентингин (без мутации) участвует в процессах синаптической передачи; он также необходим для нормального протекания постэмбрионального развития и, возможно, обладает антиапоптотическим свойством и протективным действием против токсического мутантного гентингина [45]. Патологические механизмы развития БГ до конца не изучены. Тем не менее считается, что большое значение в патогенезе этого заболевания имеет токсическое действие на нейроны накапливающегося по мере прогрессирования заболевания мутантного гентингина. Удлиненный полиглутаминовый участок молекулы гентингина способствует формированию патологических межмолекулярных связей с рядом тканеспецифических белков центральной нервной системы и факторов транскрипции, агрегации амилоидогенных белковых комплексов в ядре и цитоплазме, индукции митохондриальных нарушений и апоптоза. Таким образом, БГ является “полиглутаминовым заболеванием”,

Наиболее частые клинические проявления БГ (по [37], с изменениями)

Двигательные нарушения

Хорея, атетоз, дистония, постуральные нарушения, миоклонии, брадикинезия, мышечная ригидность, окуломоторные расстройства

Когнитивные нарушения

Трудности в организации собственной деятельности, инициации и упорядочивании своих мыслей, коммуникации с людьми, а также нарушения восприятия, персеверации, трудности в усвоении новой информации, высокая отвлекаемость, деменция

Психические нарушения

Депрессия, обсессивно-компульсивные расстройства, тревога, раздражительность, апатия, психотические расстройства, гиперсексуальность

Метаболические расстройства

Потеря массы тела вплоть до кахексии и др.

Прочие нарушения

Расстройства сна, дисфагия

В неврологическое отделение ФГБУ “Научный центр неврологии” РАМН, Москва.

Юрий Александрович Селивёрстов – аспирант.

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр.

типичным представителем так называемых конформационных болезней мозга.

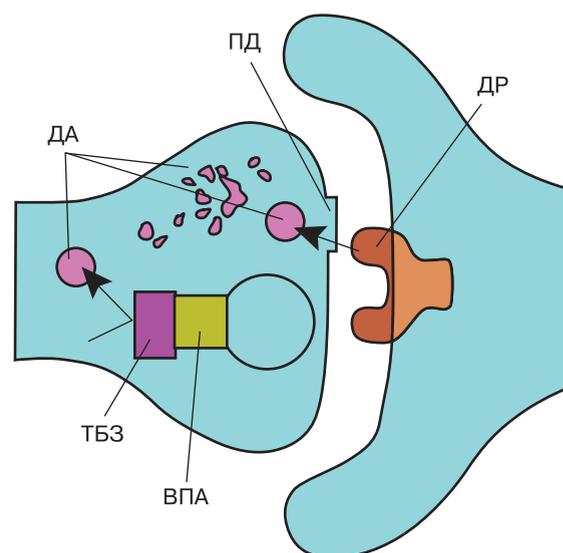
В настоящее время не существует методов излечения этого заболевания, поэтому проводимое лечение является симптоматическим и поддерживающим. Несмотря на это применение известных терапевтических подходов позволяет повысить качество жизни пациентов [44]. Следует, однако, учитывать, что одно только наличие тех или иных клинических проявлений БГ еще не служит показанием к назначению лекарственных препаратов – определяющим в принятии решения о необходимости лекарственной терапии является степень нарушения адаптации пациента и затруднений при осуществлении повседневной активности [44]. Доказательная база применения лекарственных препаратов при БГ крайне мала, в связи с чем их назначение чаще всего основывается на клиническом опыте и имеет уровень экспертного мнения [1, 4, 32, 42].

Необходимо отметить, что лечение БГ всегда подразумевает не только применение лекарственных препаратов, но также и немедикаментозную терапию. Хирургическая коррекция хорей (имплантация электродов с целью электрической стимуляции глубоких структур полушарий большого мозга) в рутинной клинической практике не применяется, ограничена лишь рядом клинических наблюдений [19, 28] и является предметом планирующегося зарубежного клинического исследования [25]. Немедикаментозное лечение включает в себя лечебную физкультуру и иные реабилитационные мероприятия, психотерапевтическое воздействие, трудотерапию, логопедические занятия.

Недавно изданные рекомендации Американской академии неврологии (American Academy of Neurology – AAN) являются компетентным обобщением результатов клинических исследований по коррекции хорей при БГ [2]. В этих рекомендациях обращается внимание на негативный вклад хореических гиперкинезов в развитие падений пациентов, прогрессирующую потерю массы тела, снижение качества жизни и функциональных возможностей, на основании чего сделан вывод, что “лечение хорей является важной частью ведения пациентов с БГ”. Вместе с тем необходимо отметить, что влияние собственно хорей на перечисленные проявления заболевания остается до конца не ясным [26]. Ниже представлен обзор лекарственных препаратов с различной доказательной базой, применяемых с целью коррекции хореического гиперкинеза при БГ. К ним относятся тетрабенезин, представители группы нейролептиков, а также ряд других лекарственных препаратов, назначаемых в качестве дополнительной терапии.

Тетрабенезин

Основным механизмом действия тетрабенезина является селективное и обратимое ингибирование везикулярного переносчика моноаминов (ВПА) 2-го типа, который широко представлен в головном мозге (в частности, в полостях тела) и участвует в цитоплазматическом транспорте



Механизм действия тетрабенезина (адаптировано из [13]). ДА – дофамин, ДР – дофаминовый рецептор, ПД – переносчик дофамина, ТБЗ – тетрабенезин.

дофамина и его депонировании в синаптических везикулах (рисунок) (ВПА 1-го типа представлен преимущественно в периферических тканях). Это приводит к истощению запасов моноаминов (в том числе и дофамина) и, как следствие, к развитию гипокинезии и снижению выраженности хорей. Таким образом, основной эффект тетрабенезина соответствует таковому резерпина, но отличается от последнего меньшей периферической активностью и более коротким действием.

Тетрабенезин нередко рассматривается как препарат первого ряда для коррекции хорей у пациентов с БГ при условии отсутствия ряда противопоказаний, таких как депрессия, суицидальное поведение, дисфагия, и возможной сопутствующей патологии, терапию которой было бы корректнее проводить с применением нейролептиков [2]. Он является единственным препаратом, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration – FDA) для коррекции хорей при БГ [50], а также единственным препаратом, применение которого, согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), приводит к значимому уменьшению выраженности хорей. Так, в краткосрочном 12-недельном РКИ TETRA-HD с участием 84 пациентов в группе тетрабенезина (суточная доза достигала 100 мг) отмечалось снижение счета хорей по унифицированной шкале оценки болезни Гентингтона (UHDRS) на 5 баллов против 1,5 балла в группе плацебо [21]. Отмечалось также улучшение и по шкале общего клинического впечатления (CGI). При прекращении приема препарата выраженность хорей снова увеличивалась. В другом открытом исследовании лечение тетрабенезином в течение 80 нед привело к уменьшению выраженности хорей на 4,6 балла [15]. Необходимо отметить, что при длительном

применении эффективность тетрабеназина становится менее выраженной, несмотря на повышение дозы препарата [11, 14].

Действие тетрабеназина в отношении хореи необходимо соотносить с возможными нежелательными реакциями от его применения. В упомянутом выше исследовании TETRA-HD у 91% пациентов из группы тетрабеназина отмечались нежелательные явления (против 70% в группе плацебо), в частности, чувство усталости, нарушение сна, беспокойство, депрессия, тревога и паркинсонизм [47]. В этой связи наиболее критичным является возможное развитие депрессии, поскольку она наблюдается на протяжении примерно 50% всего времени течения заболевания, ассоциирована с более быстрым снижением функционального статуса и является важной компонентой снижения качества жизни, обусловленного нарушением здоровья и самочувствия у пациентов с БГ [12, 23, 31]. Депрессия при БГ ассоциирована также с суицидальным поведением [24]. Так, в исследовании TETRA-HD был зарегистрирован один суицид. При наблюдении за пациентами после окончания исследования была зафиксирована одна неудавшаяся попытка суицида и еще у одного субъекта отмечались суицидальные идеи, несмотря на то что все участники исследования подвергались тщательному наблюдению на предмет наличия возможной депрессии – в случае ее крайней выраженности субъект исключался из исследования. Этот факт подчеркивает возможные трудности в прогнозировании и предотвращении подобных событий. Применение тетрабеназина приводило также к небольшому снижению функционального балла по шкале UHDRS, а также несколько ухудшало показатель чтения слов в тесте Струпа на интерференцию, что является неблагоприятным прогностическим признаком в решении задач финансового характера и способности безопасного вождения автомобиля [3, 21]. Применение тетрабеназина сопряжено также с возможным развитием дисфагии, которая является фактором риска аспирационной пневмонии – наиболее частой причины смерти при БГ [22, 29].

Таким образом, легкая депрессия до или после начала лечения не является противопоказанием к терапии тетрабеназином, однако может потребовать совместного применения антидепрессанта. Тетрабеназин может рассматриваться как препарат выбора для коррекции хореи при отсутствии в клинической картине у пациента тяжелой депрессии, психоза или агрессивного поведения. На поздних стадиях заболевания, сопровождающихся акинезией, выраженной мышечной ригидностью и/или спастичностью, требуется отмена тетрабеназина, так как последний усиливает выраженность этих симптомов.

Нейролептики

В связи с тем, что в настоящее время исследований с надлежащим дизайном по оценке эффективности нейролептиков для коррекции хореи не проводилось, ААН не

касается этой группы лекарственных препаратов в своих рекомендациях (за исключением клозапина). Нынешняя доказательная база по применению нейролептиков ограничивается преимущественно данными небольших открытых клинических исследований (в некоторых из них использовались невалидированные оценочные шкалы, ряд исследований проводился без маскирования данных (“ослепления”) или контрольной группы, а также без указания методов рандомизации), описаний клинических случаев и ретроспективного анализа информации из амбулаторной документации [26].

Одним из спланированных должным образом клинических исследований по применению нейролептиков при БГ является исследование тиаприда (зарегистрирован в Российской Федерации), атипичного нейролептика, не зарегистрированного в США, однако доступного в нашей стране. В 9-недельном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием 29 пациентов с БГ тиаприд в дозе 3 г/сут превзошел плацебо по эффективности коррекции хореи [10]. Вместе с тем применение тиаприда ассоциировалось с седативным эффектом и экстрапирамидными нежелательными реакциями, в то время как более низкие дозы этого лекарственного препарата были менее эффективны [10, 18, 43].

Результаты другого исследования с участием 6 пациентов с БГ показали, что нейролептик третьего поколения арипипразол (зарегистрирован в Российской Федерации) сопоставим по эффективности в отношении коррекции хореи с тетрабеназином, обладая при этом меньшей способностью вызывать седативный эффект и депрессию [6].

Подавляющее действие нейролептика первого поколения галоперидола на хорею также сопоставимо с тетрабеназином, что было показано в простом слепом перекрестном исследовании с участием 11 больных БГ [17]. У 3 пациентов из группы тетрабеназина была констатирована тяжелая депрессия и одна суицидальная попытка, в то же время у 3 пациентов из группы галоперидола развились поздние дискинезии.

Наконец, в открытом 2-недельном клиническом исследовании атипичного нейролептика оланзапина с участием 9 пациентов с БГ была отмечена заметная эффективность последнего в уменьшении выраженности хореических гиперкинезов и как следствие улучшения ходьбы и функции мышц оролингвальной группы, уменьшении выраженности глазодвигательных нарушений [5].

Таким образом, несмотря на недостаточное количество эмпирических данных РКИ, коррекция хореи при БГ нейролептиками является предпочтительной при наличии у пациента депрессии, агрессивного поведения, психотической симптоматики либо при предполагаемой низкой приверженности пациента лечению [7]. Применение нейролептиков при БГ основывается прежде всего на многолетнем клиническом опыте практических врачей. Эта груп-

па лекарственных препаратов помимо лечения хорей и психической симптоматики полезна также при коррекции снижения массы тела и нарушений сна. Это особенно применимо к атипичным нейролептикам, в частности к оланзапину [30, 40, 48].

Нежелательные реакции, потенциально ограничивающие применение нейролептиков, включают в себя дискинезии, паркинсонизм и метаболический синдром. Атипичные нейролептики второго поколения в связи с их лучшим профилем безопасности назначаются чаще, чем нейролептики первого поколения [1]. Вместе с тем атипичный нейролептик клозапин, несмотря на свою эффективность в отношении двигательных и психических проявлений БГ, применяется довольно редко в связи с риском развития на фоне лечения агранулоцитоза и необходимостью постоянного контроля формулы крови [49].

Амантадин, рилузол, набилон

В качестве альтернативы тетрабеназину ААН указывает на возможность применения амантадина в дозе 300–400 мг/сут или рилузола в дозе 200 мг/сут [2]. Препараты амантадина зарегистрированы в Российской Федерации в отличие от рилузола и набилона. Рекомендации относительно амантадина основаны на результатах двух клинических исследований [2]. По данным первого из них, двойного слепого перекрестного исследования с участием 24 субъектов, балл хорей на фоне терапии амантадином не изменился, исходя из чего авторы обоснованно заключили, что исследовавшийся лекарственный препарат неэффективен в отношении хорей [39]. Тем не менее значительное число пациентов в группе амантадина (79%) отметили субъективное улучшение своего состояния (в группе плацебо этот показатель составлял лишь 25%). Учитывая, что пациенты с БГ часто не замечают у себя хорей, наблюдавшееся субъективное улучшение могло быть вторичным по отношению к антиглутаматергическому действию амантадина на настроение, усталость и апатию [26, 33]. Второе двойное слепое РКИ с перекрестным дизайном длительностью 4 нед включало 24 пациента с БГ [36]. Лечение амантадином в дозе 400 мг/сут ассоциировалось с уменьшением балла максимальной хорей по шкале UHDRS на 18% (против 5% в группе плацебо). В этих исследованиях наблюдались следующие нежелательные реакции: галлюцинации, забывчивость, спутанность сознания, нарушение сна, агитация и тревога, т.е. явления, характерные для клинической картины БГ [36, 39]. По данным кокрановского метаанализа упомянутых результатов, применение амантадина не влияет на хорей при БГ [35]. Ряд клинических экспертов по БГ находят применение амантадина целесообразным для коррекции хорей, отмечая при этом умеренный эффект этого лекарственного препарата [7].

Рекомендация ААН относительно рилузола основана на неубедительных данных двух двойных слепых РКИ. Первое из них – с участием 537 пациентов с БГ – продолжалось в те-

чение 3 лет [27]. Применение рилузола в дозе 100 мг/сут не приводило к изменению балла хорей, а также оценки поведенческой, когнитивной сфер, функциональной активности и степени независимости в самообслуживании. Как указано в кокрановском обзоре от 2009 г., результаты исследования недвусмысленно показали неэффективность рилузола в дозе 100 мг/сут в лечении пациентов с БГ [35]. Второе клиническое исследование рилузола RID-HD, в котором участвовало 63 субъекта, продолжалось в течение 8 нед [20]. Наблюдавшееся улучшение счета хорей по шкале UHDRS (–2,2) в группе рилузола в дозе 200 мг/сут в сравнении с группой плацебо (+0,7) нивелировалось после поправки на сопутствующее применение нейролептиков. Более того, применение рилузола приводило к устойчивому и выраженному нарушению функции печени, в связи с чем исследователи рекомендовали воздержаться от применения данного препарата в рутинной практике [20]. По этой же причине большинство экспертов в области БГ рекомендуют не применять рилузол при этом заболевании [7].

В рекомендациях ААН рассматривается также вопрос применения синтетического каннабиоида набилона. Они основываются на результатах одного двойного слепого РКИ с перекрестным дизайном с участием 44 субъектов, которое продолжалось в течение 5 нед [8]. Вместе с тем необходимо отметить, что данные этого исследования оказались крайне неоднозначными – разница между группой набилон и группой плацебо по достижению первичных конечных точек не выявлена.

Прочие лекарственные препараты

Клинических исследований по изучению влияния бензодиазепинов на хорей при БГ не проводилось. Однако, по данным небольшого количества описаний клинических случаев, могут быть эффективны высокие дозы клоназепама [41]. Этот короткодействующий препарат из группы бензодиазепинов наиболее часто применяется специалистами в качестве вспомогательной терапии при наличии у пациента сопутствующей тревоги [7]. Кроме того, клоназепам может быть полезен при коррекции миоклоний и дистонии при БГ, а также нарушений сна [34, 38].

Для уменьшения выраженности хорей при БГ предпринимались попытки применения противозипелитических лекарственных препаратов, таких как леветирацетам и вальпроевая кислота [9, 16, 46, 51, 52]. Оба эти препарата способствуют увеличению массы тела и эффективны также в отношении миоклоний при БГ. Вместе с тем опыт применения этих лекарственных препаратов ограничен описанием отдельных клинических случаев.

Заключение

В настоящее время доказательная база по препаратам для коррекции хорей при БГ представлена результатами небольшого числа исследований, что ограничивает возможности для составления четких рекомендаций по тера-

пии этого двигательного расстройства. Тем не менее существует лекарственный препарат с официально одобренным показанием для применения в качестве средства для медикаментозной коррекции хореических гиперкинезов при БГ – тетрабеназин. При отсутствии выраженных психических проявлений БГ (в первую очередь депрессий, суицидальных мыслей, раздражительности, агрессивного поведения) и дисфагии этот препарат следует рассматривать как средство первого выбора для лечения хореи при БГ. В иных случаях целесообразно рассмотреть возможность применения нейролептиков (в первую очередь атипичных) в виде монотерапии или в сочетании с противозепептическими препаратами или бензодиазепинами.

Список литературы

- Adam O.R., Jankovic J. // Neurotherapeutics. 2008. V. 5. P. 181.
- Armstrong M.J., Miyasaki J.M. // Neurology. 2012. V. 79. P. 597.
- Beglinger L.J. et al. // Psychiatry Res. 2010. V. 178. P. 414.
- Bonelli R.M., Hofmann P. // Expert Opin. Pharmacother. 2007. V. 8. P. 141.
- Bonelli R.M. et al. // Clin. Neuropharmacol. 2002. V. 25. P. 263.
- Brusa L. et al. // Mov. Disord. 2009. V. 24. P. 126.
- Burgunder J.-M. et al. // PLoS Curr. 2011. V. 3. RRN1260.
- Curtis A. et al. // Mov. Disord. 2009. V. 24. P. 2254.
- de Tommaso M et al. // Clin. Neuropharmacol. 2005. V. 28. P. 280.
- Deroover J. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 1984. V. 9. P. 329.
- Désaméricq G. et al. // PLoS One. 2014. V. 9. P. e85430.
- Du X. et al. // Front. Neurol. 2013. V. 4. P. 81.
- Fahn S. et al. Principles and Practice of Movement Disorders. Philadelphia, 2011.
- Fasano A. et al. // Clin. Neuropharmacol. 2008. V. 31. P. 313.
- Frank S. // BMC Neurol. 2009. V. 9. P. 62.
- Gatto E.M. et al. // Clin. Neuropharmacol. 2006. V. 29. P. 303.
- Giménez-Roldán S., Mateo D. // Neurologia. 1989. V. 4. P. 282.
- Girotti F. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1984. V. 47. P. 84.
- Gonzalez V. et al. // J. Neurosurg. 2014. V. 121. P. 114.
- Huntington Study Group // Neurology. 2003. V. 61. P. 1551.
- Huntington Study Group // Neurology. 2006. V. 66. P. 366.
- Heemskerck A.W., Roos R.A. // PLoS Curr. 2012. V. 4. RRN1293.
- Ho A.K. et al. // Mov. Disord. 2009. V. 24. P. 574.
- Hubers A.A.M. et al. // J. Affect. Disord. 2012. V. 136. P. 550.
- Vesper J. // CHDI's 9th Annual HD Therapeutics Conference. Palm Springs, 2014. February 24–27. <http://chdifoundation.org/2014-conference/#vesper>
- Killoran A., Biglan K.M. // Mov. Disord. 2014. V. 29. P. 1404.
- Landwehrmeyer G.B. et al. // Ann. Neurol. 2007. V. 62. P. 262.
- Moreno López-Sendón J.L. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2014. V. 20. P. 260.
- Lundbeck. Xenazine. http://www.lundbeck.com/upload/us/files/pdf/Products/Xenazine_PI_US_EN.pdf
- Maglione M. et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Santa Monica, 2011. http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/150/778/CER43_Off-LabelAntipsychotics_20110928.pdf
- Marder K. et al. // Neurology. 2000. V. 54. P. 452.
- Mason S.L., Barker R.A. // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2009. V. 14. P. 273.
- McCusker E.A. et al. // Neurology. 2013. V. 81. P. 1141.
- Mestre T.A., Ferreira J.J. // Parkinsonism Relat. Disord. 2012. V. 18. P. 316.
- Mestre T. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. V. 3. CD006456.
- Verhagen Metman L. et al. // Neurology. 2002. V. 59. P. 694.
- Novak M.J., Tabrizi S.J. // BMJ. 2010. V. 340. P. c3109.
- Novak M.J., Tabrizi S.J. // Int. Rev. Neurobiol. 2011. V. 98. P. 297.
- O'Suilleabhain P., Dewey R.B. Jr. // Arch. Neurol. 2003. V. 60. P. 996.
- Park S.H. // Formulary J. 2013. 2013. November 8. <http://formularyjournal.modernmedicine.com/formulary-journal/content/tags/antipsychotics/label-use-atypical-antipsychotics-lack-evidence-their-?page=full>
- Peiris J.B. et al. // Med. J. Aust. 1976. V. 1. P. 225.
- Priller J. et al. // Mov. Disord. 2008. V. 23. P. 1788.
- Quinn N., Marsden C.D. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1985. V. 48. P. 292.
- Roos R.A.C. // Orphanet J. Rare Dis. 2010. V. 5. P. 40.
- Rubinsztein D.C. // Trends Genet. 2002. V. 18. P. 202.
- Carsten S. et al. // BMC Neurol. 2006. V. 6. P. 11.
- Scott L.J. // CNS Drugs. 2011. V. 25. P. 1073.
- Simpson M.M. et al. // J. Clin. Psychiatry. 2001. V. 62. P. 694.
- Venuto C.S. et al. // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 31.
- Videnovic A. // Curr. Treat. Options. Neurol. 2013. V. 15. P. 424.
- Zesiewicz T.A. et al. // Clin. Neuropharmacol. 2005. V. 28. P. 188.
- Zesiewicz T.A. et al. // Mov. Disord. 2006. V. 21. P. 1998.



Продолжается подписка
на научно-практический журнал

“NERVNYE BOLEZNI”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.
Подписной индекс 81610.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на любой журнал издательства “Атмосфера”
можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51