

Мирапекс (прамипексол) в лечении не двигательных нарушений при болезни Паркинсона

М.Р. НОДЕЛЬ, Н.Н. ЯХНО

Mirapex (pramipexole) in the treatment of non-motor disturbances in Parkinson's disease

M.R. NODEL, N.N. YAKHNO

Кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Изучали влияние агониста дофаминовых рецепторов — мирапекса на эмоциональные расстройства (тревогу, депрессию), когнитивные нарушения и расстройства сна у 66 пациентов с диагнозом болезни Паркинсона (БП). Мирапекс назначался дополнительно к препаратам леводопы и другим противопаркинсоническим средствам с дозой $3,5 \pm 1,1$ мг в сутки в группе больных с эмоциональными и когнитивными нарушениями (36 пациентов) и $2,9 \pm 0,96$ мг в сутки у пациентов с нарушениями сна (30 человек). Оценка состояния больных велась по ряду клинических психометрических шкал и нейропсихологических жестов. Установили эффективность мирапекса в отношении всех изучавшихся расстройств.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, не двигательные нарушения, депрессия, тревога, расстройства сна, лечение, мирапекс.

The effect of the dopamine receptor antagonist mirapex on emotional disorders (anxiety, depression), cognitive disturbances and sleep disorders has been studied in 66 patients with Parkinson's disease. Mirapex has been administered in addition to levodopa and other antiparkinsonian drugs in dosage $3,5 \pm 1,1$ mg daily to 36 patients with emotional and cognitive disorders and in dosage $2,9 \pm 0,96$ mg daily to 30 patients with sleep disorders. Patient's state has been assessed using a number of psychometric scales and neuropsychological tests. The effectiveness of Mirapex in all disorders studied has been shown.

Key words: Parkinson's disease, non-motor disturbances, depression, anxiety, sleep disorder, mirapex.

Основным методом лечения болезни Паркинсона (БП) в настоящее время продолжает оставаться фармакотерапия. Применение современных подходов лекарственной терапии позволяет значительным образом улучшить качество жизни пациентов с этим заболеванием.

Однако даже при использовании широкого арсенала дофаминергических препаратов нередко возникают проблемы разной степени сложности. Возможны затруднения при ведении пациентов с преимущественно дрожательной формой заболевания в связи с недостаточной эффективностью большинства дофаминергических средств в отношении тремора покоя. Одной из ведущих проблем терапии развернутых и поздних стадий заболевания является коррекция прогрессирующего сокращения периода действия препаратов леводопы (с возобновлением симптомов заболевания через 1,5–4 ч после приема очередной дозы), именуемого двигательными флюктуациями [1, 3].

Помимо основных двигательных симптомов, при БП отмечается широкий спектр не двигательных нарушений, которые нередко дезадаптируют пациентов в большей степени, чем основные двигательные расстройства. Не двигательными проявлениями БП, которые ухудшают качество

жизни больных, являются эмоциональные, когнитивные расстройства, нарушения сна и бодрствования [35, 37]. Терапевтические подходы к их коррекции пока разработаны недостаточно. Назначение дополнительных препаратов для симптоматического контроля не двигательных нарушений в ряде случаев затруднительно, в частности, из-за нежелательности полифармакотерапии у пациентов старшей возрастной группы.

Решению многих сложных вопросов терапии БП способствует применение препарата прамипексола (мирапекс) — агониста дофаминовых рецепторов (АДР). Препарат отличается высокой интенсивностью и селективностью воздействия на D2 тип дофаминовых рецепторов, преимущественно на D3 подтип. Стимуляция D2 дофаминовых рецепторов базальных ганглиев обеспечивает эффективность препарата в отношении двигательных нарушений заболевания, а взаимодействие с D3-рецепторами лимбической системы, премоторных отделов коры мозга — положительное воздействие на нейропсихологические функции [9, 11]. Высокая селективность препарата в отношении дофаминовых рецепторов и низкий аффинитет к другим подтипам рецепторов лежат в основе хорошей переносимости лечения [12, 31].

Согласно данным контролируемых мультицентровых исследований, прамипексол значительно уменьшает тяжесть двигательных нарушений на любых стадиях БП [14, 18, 26, 28–32, 38]. По нашим данным и результатам работ зарубежных авторов [5, 8, 28, 32], одним из значимых достоинств

© М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно, 2008

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2008;108:5:

препарата является высокая эффективность как в отношении брадикинезии и ригидности, так и тремора покоя. Выраженное положительное воздействие на тремор позволяет успешно применять препарат при ротации, устойчивом к другим дофаминергическим препаратам.

Применение мирапекса на ранних стадиях БП в качестве монотерапии достоверно снижает риск развития осложнений (флюктуаций и дискинезий) на более поздних этапах заболевания [30]. В связи с этим препарат рекомендуется назначать в качестве начальной терапии прежде всего пациентам молодого и среднего возраста, у которых эти осложнения развиваются раньше и протекают тяжелее [5, 21–22, 27]. Существенно, что эффективность монотерапии прамипексом у пациентов на ранних стадиях БП сопоставима с препаратами леводопы [14]. Назначение препарата на развернутых стадиях заболевания позволяет эффективно корректировать флюктуации симптоматики. Наш опыт применения прамипексола, а также результаты, полученные другими исследователями, свидетельствуют о достоверном увеличении на фоне применения препарата продолжительности периода ограниченной двигательной активности — «включения» и сокращения ежедневного времени ограниченной двигательной активности — «выключения» (в среднем на 2,5 ч). При этом клинически значимо улучшаются двигательные функции и показатели повседневной активности пациентов [5, 8, 10, 31]. Наши наблюдения показали эффективность прамипексола в отношении так называемых «непредсказуемых» флюктуаций, когда эффект отдельных доз препаратов леводопы непредсказуем по времени начала и продолжительности [10]. Данный результат терапии прамипексом обусловлен высокой биодоступностью и хорошими фармакокинетическими свойствами препарата. Иным важным показателем эффективности терапии препаратом является возможность коррекции дистонических спазмов, осложняющих течение развернутых стадий БП. На фоне приема прамипексола значительно снижается тяжесть ночных и утренних дистонических спазмов, дистонии дневных периодов «выключения» [5, 7, 8, 10]. Назначение прамипексола может способствовать уменьшению хореических дискинезий периодов «включения». Данный эффект достигается главным образом в результате снижения дозы препаратов леводопы. Умеренно выраженные дискинезии в отдельных случаях нивелируются без сопутствующего изменения дозы леводопы [7, 10].

Результаты многоцентрового российского исследования, основанного на длительном наблюдении за пациентами с БП на фоне терапии прамипексом, показали долгосрочный эффект лечения. Так, было продемонстрировано, что у большей части пациентов, которым удалось подобрать адекватную дозу препарата, через год терапии состояние двигательных функций не ухудшилось. При этом большинству больных не потребовалось дополнительного назначения (либо повышения дозы) препаратов леводопы [10]. Данные результаты свидетельствуют о возможности поддержания хорошего эффекта лечения прамипексом в течение продолжительного периода.

Несмотря на достаточный клинический опыт применения мирапекса при БП, эффективность препарата продолжает изучаться. В настоящее время в фокусе внимания исследователей находится такой аспект, как влияние терапии на недвигательные нарушения заболевания.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности терапии прамипексом (мирапексом) эмоциональных, когнитивных расстройств и нарушений сна у пациентов с БП.

Материал и методы

Динамика эмоциональных и когнитивных расстройств на фоне терапии оценивалась у 36 пациентов (группа 1), нарушений сна — у 30 больных (группа 2) с диагнозом БП. В исследование были включены пациенты БП без деменции. Основные демографические и анамнестические данные приведены в таблице.

Мирапекс назначался дополнительно к препаратам леводопы и другим противопаркинсоническим средствам в соответствии со стандартной схемой назначения препарата до достижения оптимальной по эффективности и переносимости дозы. Средняя суточная доза составила — $3,5 \pm 1,1$ мг в группе 1 и $2,90 \pm 0,96$ мг в группе 2.

Для оценки динамики двигательных нарушений применялись «Унифицированная шкала оценки БП» (УШОБП) и Шкала оценки тяжести моторных флюктуаций и дискинезий [17]. Для изучения влияния лечения на эмоциональные нарушения применялись опросник депрессии Бека и шкала оценки тревоги Спилбергера. Оценка динамики интегративных показателей когнитивных функций проводилась с помощью Шкалы комплексной оценки когнитивных функций Маттиса; нейродинамических показателей психической деятельности — методики оценки кратковременной слухоречевой памяти — запоминания пациентами 10 не связанных по смыслу слов с пяти предъявлений (метод А.Р. Лурия), ассоциативного теста (оценка количества грамматически и семантически опосредованных ассоциаций за 1 мин), пробы Шульте. Для изучения влияния терапии на регуляторные (лобные) функции применялись Висконсинский тест сортировки карточек (ВТСК), компьютерные тесты (разработка А. Курганского), позволяющие оценить селективное зрительное и слуховое внимание. Компьютерные тесты включали в себя измерение времени простой реакции, когда задача не содержала элемент выбора, а также измерение времени сложной реакции, оценивающее переключаемость внимания, т. е. реакцию выбора. Анализ динамики показателей когнитивной деятельности первоначально проводился в общей выборке, а затем в выделенных группах пациентов с различной степенью тяжести БП. Нарушения сна оценивались с помощью шкалы оценки сна при БП [16] и разработанного нами опросника для пациентов, направленного на уточнение степени тяжести нарушений засыпания и поддержания сна при БП, а также выявление основных (вторичных) причин их возникновения. Методики

Основные демографические и анамнестические данные пациентов, включенных в исследование

Группа	Возраст, годы	Длительность БП, годы	Стадия (по Хен—Яр)	Длительность приема леводопы, годы	Суточная доза леводопы, мг
1	$58,4 \pm 8,2$	$6,8 \pm 3,2$	$2,5 \pm 0,4$	$2,7 \pm 3,0$	347 ± 305
2	$56,2 \pm 6,02$	$4,9 \pm 2,16$	$2,6 \pm 0,6$	$2,5 \pm 0,5$	352 ± 145

обследования пациентов с двигательными флюктуациями применялись в фазе «включения».

Достоверность динамики показателей шкал оценивалась путем статистического анализа отличий исходных показателей и показателей через 2 мес терапии с использованием Marginal Homogeneity Test. Для выявления взаимосвязи динамики двигательных и недвигательных нарушений применялся коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

Терапия оказала статистически достоверное влияние на выраженность депрессии ($p < 0,05$). До начала исследования средний показатель уровня депрессии в группе 1 пациентов по данным опросника Бека соответствовал умеренной степени, после проведения лечения — мягкой степени. В ходе терапии незначительно, оставаясь по-прежнему высоким, как и до начала терапии, но достоверно ($p < 0,05$) снизился уровень личностной и реактивной тревоги (рис. 1).

На фоне лечения мирапексом отмечена достоверная положительная динамика со стороны ряда показателей когнитивных функций, в результате чего выявлено небольшое, но достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей внимания и концептуализации по шкале Маттиса. При оценке данных ассоциативного теста после проведенной терапии отмечена достоверная ($p < 0,05$) положительная динамика в виде увеличения количества приводимых пациентами ассоциаций (существительных) за 1 мин. Повторное исследование кратковременной слухоречевой памяти (заучивание 10 слов) продемонстрировало статистически значимую динамику в виде заучивания большего количества слов при втором их предъявлении (рис. 2). Эти результаты свидетельствуют об уменьшении трудностей вхождения в задание, т.е. о повышении уровня селективного внимания и уменьшении аспонтанности. Анализируя кривую динамики заучивания слов, можно отметить большую продуктивность запоминания, не подтвержденную, однако, статистически. При оценке динамики показателей регуляторных функций по результатам проведения ВТСК были выявлены значимые качественные изменения в виде уменьшения общего количества ошибок и количества perseverативных ответов (рис. 3 и 4, $p < 0,01$). При изучении влияния терапии на временные параметры когнитивной организации управления произвольными движе-

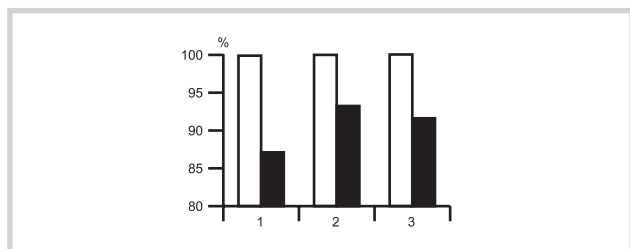


Рис. 1. Показатели тревоги и депрессии до (светлые столбцы) и после (темные столбцы) терапии мирапексом. Различия до и после лечения для всех показателей достоверны. 1 — депрессия, 2 — личностная тревога; 3 — реактивная тревога. По оси ординат — изменения показателей соответствующих шкал в % (за 100% приняты показатели до лечения).

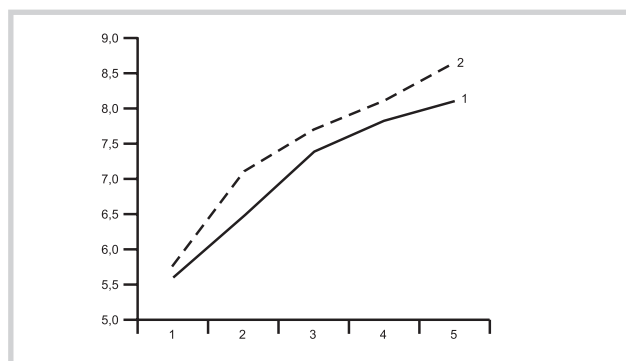


Рис. 2. Показатели заучивания слов до (кривая 1) и после (кривая 2) терапии мирапексом.

По оси абсцисс — число попыток; по оси ординат — среднее количество слов.

Для второй попытки в общей группе 1 и подгруппе с флюктуациями $p < 0,01$; для первой попытки в подгруппе без флюктуаций $p < 0,05$.

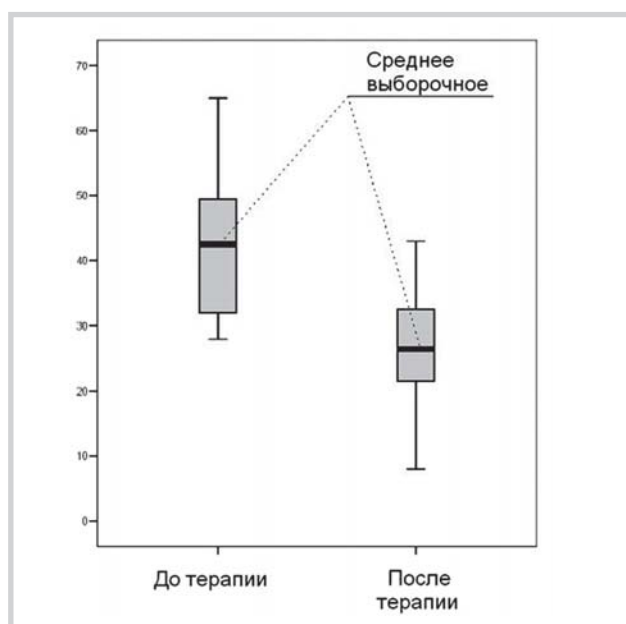


Рис. 3. Количество ошибочных ответов в ВТСК (ось ординат) до и после лечения.

Достоверность — $p < 0,05$.

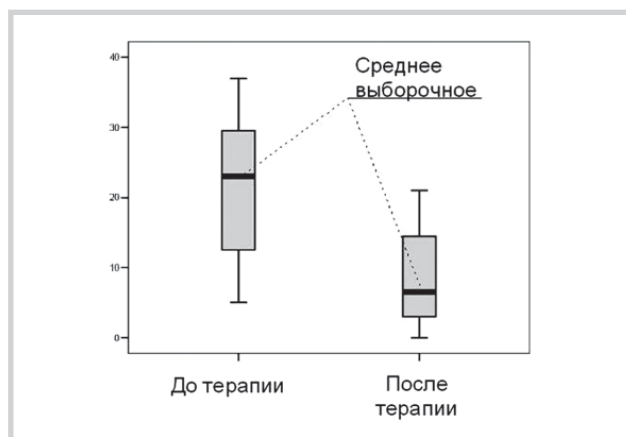


Рис. 4. Количество perseverативных ошибок в ВТСК (ось ординат) до и после лечения.

Достоверность — $p < 0,05$.

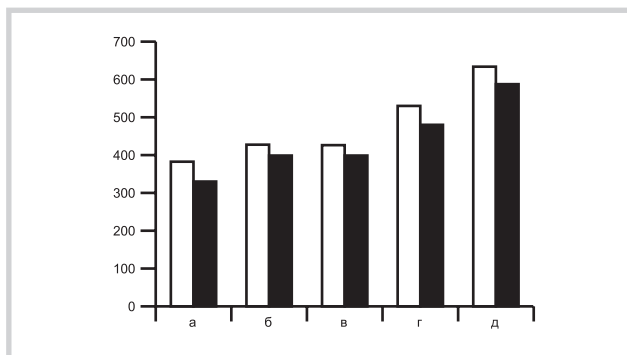


Рис. 5. Показатели психомоторной реакции до (светлые столбцы) и после (темные столбцы) лечения.

По оси ординат — среднее время реакции, мс. По оси абсцисс: а — показатели времени простой зрительной реакции; б и в — показатели времени сложной зрительной реакции; г и д — показатели времени сложной слуховой реакции. Достоверность — $p < 0,05$.

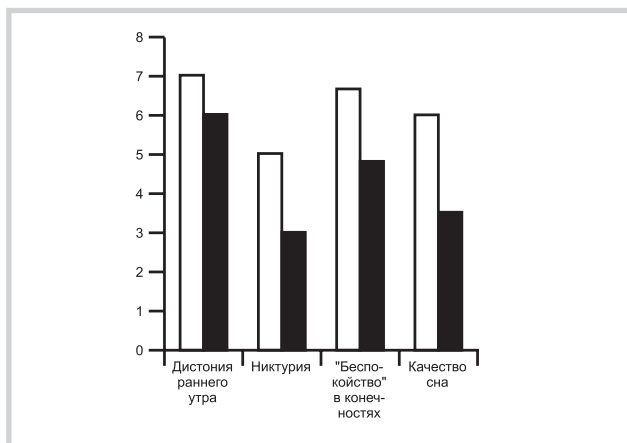


Рис. 6. Динамика частоты нарушений сна.

ниями получены статистически значимые результаты ($p < 0,01$) в форме укорочения времени простой зрительной, а также времени сложной зрительной и слуховой реакций (рис. 5).

Таким образом, в результате терапии была выявлена достоверная положительная динамика со стороны когнитивных функций в виде улучшения показателей внимания и концептуализации; уменьшения спонтанности. В ходе лечения выявлено повышение речевой активности, вероятно, вследствие увеличения скорости психических процессов, улучшения внимания, повышения инициативы, уменьшения истощаемости. Помимо этого, отмечено уменьшение perseverативных и ошибочных ответов в ВТСК, что демонстрирует улучшение процессов мышления (способностей к переключению с одной стратегии на другую, поддержке эффективной стратегии). Сокращение времени простой реакции является отражением, вероятно, повышения внимания, а изменение времени сложной реакции обусловлено положительной динамикой со стороны более сложных когнитивных процессов, связанных с усвоением двигательной программы, планированием и выбором стратегии моторного ответа.

Анализ динамики когнитивных показателей в подгруппах пациентов с различной степенью тяжести БП выявил существенные различия в эффективности терапии. Так, приведенная выше положительная динамика была характерна для пациентов, получающих препараты леводопы с развитием двигательных флюктуаций. При анализе эффективности лечения в отношении когнитивных функций в каждой из подгрупп с более ранними стадиями болезни статистически значимой динамики получено не было. Возможно это было обусловлено относительной малочисленностью подгрупп. В общей группе пациентов без двигательных флюктуаций была выявлена значимая положительная динамика в виде улучшения внимания и уменьшения трудностей вхождения в задание (сокращение времени выполнения первого теста Шульце и заучивания большего количества слов в исследовании слухоречевой памяти при первом предъявлении задания) ($p < 0,05$).

Таким образом, приведенные данные о динамике состояния когнитивных функций свидетельствуют о положительном влиянии терапии мирепексом на нейродинамические нарушения психической деятельности у пациентов на разных этапах БП. Эффект заключался в улучшении внимания, умственной работоспособности, уменьшении трудностей вхождения в задание. Наиболее существенным оказалось влияние терапии на когнитивные функции у пациентов с двигательными флюктуациями. Помимо улучшения нейродинамических функций, была выявлена значимая динамика со стороны регуляторных нарушений психической деятельности в виде уменьшения трудностей планирования; улучшения выбора, поддержания и коррекции правильной стратегии мышления.

На фоне проводимой терапии значительно улучшилось качество сна пациентов с БП. В наибольшей мере терапия мирепексом повлияла на нарушения засыпания (64,7 и 44,1% соответственно) и поддержания сна (в виде сокращения числа ночных пробуждений — 73,5 и 55,9% соответственно), в меньшей степени — на частоту ранних пробуждений (67,6 и 61,8% соответственно). Анализ влияния терапии на показатели шкалы оценки сна выявил положительную динамику в виде общего улучшения качества сна, уменьшения тяжести утренних дистонических спазмов, ощущения «беспокойства» в конечностях; никтурии ($p < 0,01$) (рис. 6). Кроме того, на фоне лечения (по данным опросника для пациентов) уменьшилась выраженность боли/неприятных ощущений в ночной период ($p < 0,05$). Динамика изменения показателя качества сна по шкале оценки сна при БП позитивно коррелировала с уменьшением тяжести ночной гипокинезии ($r = 0,5$; $p < 0,01$). Одной из частых причин ранних пробуждений является депрессия. Однако в исследуемой группе 2 статистически значимой динамики показателя тяжести депрессии на фоне лечения выявлено не было. Вероятно, это было обусловлено низким исходным уровнем депрессии в данной группе пациентов. Полагаем, что положительное влияние терапии на сон связано с уменьшением тяжести ночных двигательных (гипокинезия, дистония) и не двигательных (никтурия, сенсорные нарушения) симптомов БП.

Обсуждение

Полученные данные об эффективности терапии мирепексом депрессии у пациентов с БП подтверждаются результатами наших более ранних наблюдений, а также данными ряда других открытых и контролируемых клинических исследований [5, 6, 8, 13, 25, 33]. Антидепрессивный эффект прамипексола связывают с воздействием препарата на D3-рецепторы мезолимбической системы [11]. Отсутствие столь заметного воздействия терапии на тревожные расстройства, вероятно, обусловлено большей значимостью недофаминергических систем мозга в генезе тревоги. Первоначально антидепрессивный эффект прамипексола был продемонстрирован в психиатрической практике, а затем отмечен при лечении пациентов с БП [17, 39]. В открытом исследовании M. Lemke и соавт. [25] на примере наблюдения 657 пациентов с БП, выявлена эффективность прамипексола не только в отношении депрессии, но и ангедонии — уменьшения способности испытывать удовольствие. Данный симптом обнаруживается у 79,7% пациентов БП с депрессией, являясь одним из ее ведущих проявлений. Следует заметить, что антидепрессивный эффект не является специфичным для всего класса агонистов дофаминовых рецепторов. Так, в результате сравнительного рандомизированного исследования прамипексола и перголида было продемонстрировано антидепрессивное действие только прамипексола [33]. Представляют интерес результаты клинических испытаний, свидетельствующие о сопоставимости антидепрессивного действия прамипексола с эффектом антидепрессантов — ингибиторов обратного захвата серотонина [13, 17]. В рандомизированном (с параллельными группами) исследовании P. Wagone и соавт. [13] сравнивал антидепрессивный эффект прамипексола и сертралина у пациентов БП. Для исключения взаимосвязи антидепрессивного эффекта терапии с коррекцией двигательных осложнений заболевания, в исследование включались пациенты без проявлений двигательных флюктуаций. Антидепрессивный эффект в виде улучшения показателей (на 50% и более) по шкале депрессии Гамильтона был выявлен у 69,7% пациентов, получавших прамипексол, и лишь у 48,5%, принимавших сертралин. Отсутствие корреляции динамики двигательных симптомов и депрессии на фоне приема прамипексола свидетельствовало о самостоятельном антидепрессивном эффекте препарата, не связанном с его антипаркинсоническим действием. Таким образом, результаты этого исследования указывают на возможный приоритет прамипексола перед ингибиторами обратного захвата серотонина в отношении коррекции проявлений депрессии при БП. Следует отметить, что в настоящее время для подтверждения антидепрессивного эффекта препарата с позиций доказательной медицины проводится контролируемое (двойное слепое) международное мультицентровое исследование эффективности прамипексола у пациентов с БП и депрессией.

Депрессия выявляется более чем у половины пациентов с БП и в ряде случаев ухудшает качество жизни больных в большей мере, чем двигательные расстройства [37]. Поэтому своевременная диагностика

и адекватная терапия данного синдрома очевидна. Однако разработка эффективной и безопасной тактики терапии депрессии при БП нередко затруднительна. Прием трициклических антидепрессантов нередко ограничен у пожилых пациентов в связи с соматическими противопоказаниями. Кроме того, антихолинергический эффект трициклических антидепрессантов может способствовать усугублению когнитивных нарушений у пациентов с БП. Ингибиторы обратного захвата серотонина в отдельных случаях могут усиливать тремор и другие симптомы паркинсонизма [33]. Поэтому возможность коррекции эмоциональных нарушений на фоне приема мирепекса без дополнительного назначения антидепрессантов можно считать важным достоинством препарата.

Когнитивные нарушения той или иной степени тяжести наблюдаются фактически у всех пациентов БП. По мере прогрессирования заболевания тяжесть когнитивных нарушений нарастает, достигая в ряде случаев степени деменции, становясь при этом одним из главных факторов дезадаптации пациентов [37]. При этом данные о влиянии дофаминергической терапии на когнитивные функции пациентов с БП довольно противоречивы. Во многом эти противоречия объясняются различными подходами к подбору пациентов и методик их обследования. В работе O.C. Левина и соавт. [6] оценивалось долговременное влияние прамипексола на когнитивные функции у пациентов с разными стадиями БП. В ходе исследования было выявлено улучшение показателей выполнения нейропсихологических тестов, оценивающих, главным образом регуляторные, зрительно-пространственные и нейродинамические функции. Улучшение внимания и других нейродинамических функций, увеличение речевой активности были выявлены лишь у пациентов с ранней стадией заболевания. Эти результаты во многом согласуются с данными других работ, оценивающих эффект дофаминергических препаратов у пациентов, ранее не получавших противопаркинсоническую терапию [2, 4, 24]. Наши данные свидетельствуют о возможности положительного влияния терапии прамипексомом на нейродинамические нарушения у пациентов на разных этапах БП. Дискуссионным является вопрос о влиянии дофаминергической терапии у пациентов на развернутых стадиях болезни, имеющих колебания двигательной активности (смены периодов «включения» и «выключения»). Так, имеются свидетельства негативного влияния короткодействующих препаратов леводопы на когнитивные функции у пациентов с двигательными флюктуациями в периоде «включения» [23]. Одним из объяснений данного факта является денервационная гиперчувствительность дофаминовых рецепторов, связанная с воздействием избыточного количества дофамина (образованного из леводопы [19]) на рецепторы префронтальной коры, лимбической системы в периоде «включения». Положительное влияние терапии на регуляторные нарушения психической деятельности, выявленные в нашей работе, свидетельствует о восстановлении «процедурной мобилизации» или избирательной активации лобных долей мозга у пациентов с двигательными флюктуациями в периоде «включения». Полученные результаты могут являть-

ся косвенным свидетельством того, что применение мирапекса — препарата с длительным периодом полувыведения из плазмы, приводит к более физиологичной продолжительной дофаминергической стимуляции рецепторов мозга, что в свою очередь и оказывает положительное влияние на показатели когнитивной деятельности у пациентов с флюктуациями.

Нарушения сна, как и депрессия, встречаются у большинства пациентов с БП и существенно влияют на их повседневную активность и качество жизни [35]. Нарушения сна при БП имеют мультифакториальную этиологию и комплексную патофизиологию. В патогенез инсомнии вовлечены дегенеративные изменения центральных регулирующих сон систем, а также двигательные, сенсорные, нервно-психические расстройства, связанные с БП [20]. Подходы к терапии инсомнии при БП нуждаются в дальнейшей разработке. Во многом дискуссионным является вопрос о влиянии противопаркинсонической терапии на показатели сна. Известно, что дофаминергические препараты могут нарушать цикл сон—бодрствование. Отмечено, что эффект этих лекарственных средств в отношении сна отчасти является дозозависимым. В

отдельных случаях воздействие дофаминергической терапии проявляется инсомнией или, наоборот, повышенной сонливостью [20]. С другой стороны, показано, что применение дофаминергических препаратов длительного действия позволяет улучшить сон благодаря коррекции ночной акинезии, синдрома беспокойных ног и периодических движений во сне [15]. Терапия прамипексолом способствует улучшению качества сна у пациентов с синдромом «беспокойных ног» [34]. Выявлен умеренный эффект препарата в отношении нарушений поведения во сне с быстрыми движениями глаз (БДГ). При этом прамипексол увеличивает латенцию появления фазы сна с БДГ и сокращает ее длительность [36]. Наши данные об улучшении качества сна на фоне терапии могут служить дополнительным аргументом для назначения препарата пациентам БП с инсомнией.

Обобщая опыт применения препарата, можно заключить, что терапия мирапексом (прамипексолом) позволяет эффективно решать многие сложные вопросы лечения пациентов с БП путем коррекции широкого спектра не только двигательных, но и не двигательных симптомов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Артемов Д.В., Голубев В.Л., Яхно Н.Н.* Болезнь Паркинсона. В кн.: *Болезни нервной системы*. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М: Медицина 2005; 2: 76—96.
2. *Глоzman Ж.М., Артемов Д.В., Дамулин И.В. и др.* Возрастные особенности нейropsychологических расстройств при болезни Паркинсона. *Вестник Московского университета*. Сер. 14. Психология 1994; 3: 25—36.
3. *Голубев В.Л.* Лечение: решенные и нерешенные вопросы. Избранные лекции по неврологии. Под ред. В.Л. Голубева. М: Эйдос Медиа 2006; 395—421.
4. *Захаров В.В., Ярославцева Н.В., Яхно Н.Н.* Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. *Неврол журн* 2003; 8: 2: 11—16.
5. *Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Загоровская Т.Б. и др.* Семилетний опыт применения мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма. *Журн неврол и психиат* 2006; 106: 11: 26—32.
6. *Левин О.С., Смоленцева И.Г., Сэрэнсодном Б. и др.* Влияние дофаминергической терапии на нейropsychологические функции у больных болезнью Паркинсона. *Неврол журн* 2004; 3: 31—57.
7. *Литвиненко И.В., Одинак М.М.* Коррекция двигательных осложнений болезни Паркинсона агонистом D3-рецепторов мирапексом. *Неврол журн* 2002; 7: 5: 36—39.
8. *Нодель М.Р., Артемов Д.В., Яхно Н.Н.* Эффективность дофаминергического агониста мирапекса при болезни Паркинсона. *Неврол журн* 1999; 6: 45—49.
9. *Федорова Н.В., Смоленцева И.Г., Левин О.С.* Применение агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона. *Неврол журн* 2002; 7: 1: 41—45.
10. *Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др.* Эффективность и переносимость прамипексола (мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврол журн* 2004; 3: 25—30.
11. *Aiken C.B.* Pramipexole in psychiatry: a systemic review of the literature. *J Clin Psychiat* 2007; 68: 1230—1236.
12. *Arbor J.A., Wayne Martin W.R., Pogarell O.* Tolerability and safety profile of pramipexole in the treatment of Parkinson's disease. *Rev Contemp Pharmacother* 2001; 12: 105—124.
13. *Barone P., Scarzella L., Antonini A. et al.* Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinsons disease. *J Neurol* 2005; 4: 1—7.
14. *Bressman S.B., Shulman L.M., Tanner C.M. et al.* Long-term safety and efficacy of pramipexole in early Parkinsons disease. *Neurol* 1999; 52: Suppl 2: 34.
15. *Chaudhuri K.R.* Nocturnal symptoms complex in PD and its management. *Neurol* 2003; 61: Suppl 3: 237—241.
16. *Chaudhuri K.R., Pal S., Marco Di A. et al.* The sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinsons disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2002; 73: 629—635.
17. *Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E. et al.* Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depression Anxiety* 2000; 11: 58—65.
18. *Dooley M., Markham A.* Pramipexole. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1998; 12: 6: 495—514.
19. *Eichhorn T.E., Schrag A., Trenkwalder C. et al.* Effectiveness of slow release L-DOPA/benserazide in treatment of end-of-dose akinesia in Parkinson disease. *Nevrvenarzt* 1995; 66: 12: 933—941.
20. *Garcia-Borreguero D., Larrosa O., Bravo M.* Parkinsons disease and sleep. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 2: 115—129.
21. *Goetz C.G., Poewe W., Rascol O.* Evidence-Based Medical Review Update: Pharmacological and Surgical Treatments of Parkinson's Disease: 2001 to 2004. *Mov Dis* 2005; 20: 5: 523—539.
22. *Horstink M., Tolosa E., Bunucelli U. et al.* Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part 1: early (noncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1170—1185.
23. *Kulisevsky J., Avila A., Barbanof M. et al.* Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinsons disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain* 1996; 119: 2121—2132.
24. *Kulisevsky J., Garcia-Sanchez C., Berthier M.L. et al.* Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Dis* 2000; 15: 613—626.
25. *Lemke M.P., Brecht H.M., Koester J.K. et al.* Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinsons disease during treatment with Pramipexole. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2005; 17: 2: 214—220.
26. *Lieberman A., Minagar A., Pinter M.M.* The effect of pramipexole in the treatment of Parkinson's disease. *Rev Contemp Pharmacother* 2000; 12: 59—86.

27. *Miyasaki J.M., Martin W., Suchowersky O. et al.* Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review. *Neurol* 2002; 58: 1: 11–17.
28. *Moller J.C., Oertel W.H., Koster J. et al.* Long-term efficacy and safety of Pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Dis* 2005; 5: 602–610.
29. *Parkinson Study Group, Kieburtz K.* Safety and Efficacy of Pramipexole in Early Parkinson Disease: A Randomized Dose-Ranging Study. *JAMA* 1997; 278: 125–130.
30. *Parkinson Study Group, Holloway R.G.* Pramipexole Versus Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease: A 4-year Randomized Controlled Trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044–1053.
31. *Pinter M.M., Pogarell O., Oertel W.H.* Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomized, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psych* 1999; 66: 436–441.
32. *Pogarell O., Gasser T., Van Hilten J.J. et al.* Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2002; 72: 1–7.
33. *Rektorova I., Rektor I., Bares M. et al.* Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomised study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 399–406.
34. *Saletu M., Anderer P., Saletu-Zyhlarz G. et al.* Acute placebo-controlled sleep laboratory studies and clinical follow-up with pramipexole in patients with restless legs syndrome. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 2002; 252: 185–194.
35. *Scaravilli T., Gasparoli E., Rinaldi F. et al.* Health related quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2003; 74: 2: 163–169.
36. *Schmidt M.H., Koshal V.B., Schmidt H.S.* Use of pramipexole in REM sleep behavior disorder: results from a case series. *Sleep Med* 2006; 7: 418–423.
37. *Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N.* What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2000; 69: 308–312.
38. *Shannon K.M., Bennett J.P., Friedman J.H. et al.* Efficacy of Pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurol* 1997; 49: 724–728.
39. *Szegedi A., Hillert A., Wetzel H. et al.* Pramipexole, a dopamine agonist, in major depression: antidepressant effects and tolerability in an open-label study with multiple doses. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: Suppl 1: 36–45.