

# Применение прамипексола немедленного и постепенного высвобождения на разных стадиях болезни Паркинсона

*Н.В. Федорова*

Прамипексол (Мирапекс) относится к числу неэрголиновых агонистов дофаминовых D2/D3-рецепторов и является высокоэффективным в лечении как ранней стадии болезни Паркинсона (БП) (в режиме монотерапии), так и в комбинации с леводопой у пациентов с развернутой стадией заболевания. В статье сопоставляются свойства двух форм прамипексола – стандартного препарата немедленного высвобождения и новой формы прамипексола постепенного высвобождения, обладающего 24-часовым действием. Отмечается, что преимуществами прамипексола постепенного высвобождения являются однократный прием в течение суток, высокая комплаентность больных БП, относительная простота титрования и возможное нейропротективное действие препарата в связи с обеспечением постоянной дофаминергической стимуляции.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, прамипексол, постоянная дофаминергическая стимуляция.

Традиционно лекарственные препараты для лечения болезни Паркинсона (БП) рассматривали как исключительно симптоматическую терапию. В сознании врачей укоренилась доктрина, что лечение на ранних стадиях БП не следует начинать до тех пор, пока симптомы паркинсонизма не начнут влиять на социальную, бытовую и профессиональную активность больного. Однако достижения в понимании патогенеза БП и появление новых эффективных препаратов сделали указанный подход не таким однозначным. Недавние исследования с применением нейровизуализационных методов показали, что латентный период от начала гибели nigrostriарных нейронов до появления первых двигательных симптомов БП составляет от 6 до 7 лет [1]. Нарастание двигательных нарушений на ранней стадии БП происходит относительно быстро: за первый год наблюдения оценка по шкале UPDRS увеличивается на 8–10 баллов, что сопровождается значительным ухудшением качества жизни [4]. В настоящее время считается, что раннее назначение симптоматической терапии оказывает благоприятное влияние в отношении ближайшего и долгосрочного улучшения двигательных симптомов и качества жизни больных. Начало лечения сразу после диагностики заболевания рассматривается как более перспективная и эффективная стратегия фармакотерапии БП.

Раннее начало терапии БП должно обеспечивать улучшение повседневной активности и качества жизни больных, возможно, замедлять прогрессирование заболевания и

предотвращать развитие в будущем моторных флуктуаций и дискинезий. Для повышения сниженной дофаминергической активности в качестве терапии больных БП с 1971 г. применяются **агонисты дофаминовых рецепторов (АДАР)**, которые благодаря своим химическим свойствам напрямую стимулируют дофаминовые рецепторы, воспроизводя эффект дофамина. Изначально они назначались больным БП в качестве дополнения к леводопе, однако в последующем было установлено, что на ранних стадиях АДАР обладают эффективностью, сопоставимой с таковой у леводопы. Кроме того, их раннее назначение приводит к уменьшению риска возникновения моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Они эффективно контролируют основные симптомы БП, в том числе и тремор, уменьшают выраженность депрессии и тревоги, которые часто сопутствуют БП.

Открытие АДАР обеспечило новую важную фармакотерапевтическую стратегию при БП. Агонисты обладают способностью непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы в головном мозге, при этом вызывают селективную стимуляцию различных подтипов рецепторов. Фармакологический эффект препаратов этого класса осуществляется “в обход” дегенерирующих nigrostriарных нейронов и не связан с превращением леводопы в дофамин. Агонисты дофаминовых рецепторов представляют собой разнородную по химическому составу группу препаратов, их эффект зависит от типа дофаминовых рецепторов, с которыми они взаимодействуют. Традиционно выделяют два основных типа дофаминовых рецепторов (D1 и D2), а в последние годы с помощью молекулярно-генетических методов исследования удалось выявить не менее 5 подтипов

**Наталья Владимировна Федорова** – профессор, кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва.

рецепторов, при этом некоторые из них имеют фармакологические свойства D1-рецепторов (D1, D5), другие – свойства D2-рецепторов (D2, D3, D4). Подтипы рецепторов отличаются различной локализацией на пресинаптических и постсинаптических мембранах и разной чувствительностью к эндогенному дофамину и к АДАР.

Противопаркинсонический эффект связан со стимуляцией D2-рецепторов. Дофаминергические нейроны имеют пресинаптические ауторецепторы, влияющие на активность нейрона, синтез и высвобождение дофамина. Их роль выполняют D2- и D3-рецепторы. Предполагается, что с активацией именно этих рецепторов связан нейропротекторный эффект АДАР. Функция D4- и D5-рецепторов остается неизвестной. Некоторые из АДАР повышают умственную работоспособность, память, внимание за счет избирательного взаимодействия с D2/D3-рецепторами мезолимбической системы и уменьшения разрушения дофамина в лобной коре. Существуют значительные различия между агонистами в продолжительности периода полувыведения, связывания с норадренергическими и серотонинергическими рецепторами. Прямых сравнительных исследований эффективности различных АДАР не проводилось, что затрудняет выявление их специфических свойств. Некоторые данные позволяют предполагать определенные различия их клинического эффекта у больных БП.

С 1996 г. для терапии ранних и поздних стадий БП стали применять **прамипексол (Мирапекс)**. С 1998 г. по настоящее время проводятся широкие многоцентровые международные рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности прамипексола на ранних и развернутых стадиях заболевания. В двойных слепых контролируемых исследованиях эффективности прамипексола при назначении в виде монотерапии на ранних стадиях БП продемонстрировано, что препарат оказывает выраженный антипаркинсонический эффект. Больше половины больных БП оставались на монотерапии прамипексомом в течение 3 лет наблюдения, а через 5 лет – 35% больных.

Период полужизни АДАР последнего поколения в 3–4 раза превышает период полужизни стандартных препаратов леводопы. Это обеспечивает более продолжительную, близкую к физиологическим условиям стимуляцию дофаминовых рецепторов, предупреждает или уменьшает выраженность уже развившихся двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий, связанных с колебанием уровня леводопы в крови и изменением чувствительности рецепторов. Длительный прием препаратов леводопы неизбежно приводит к появлению двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий. В среднем частота моторных флуктуаций возрастает на 10% в год при длительной леводопотерапии. Более того, согласно последним данным литературы, моторные флуктуации и лекарственные дискинезии диагностируются на более ранних этапах лечения, если для их выявления используются специальные шкалы. Так, в течение двухлетнего периода лечения больных БП леводопой “истощение” эффекта дозы наблюдается в 38–50% слу-

Таблица 1. Достоинства и недостатки АДАР

| Достоинства   | Недостатки  |
|---|---|
| Сопоставимая с таковой у леводопы эффективность на ранних стадиях при монотерапии | Относительно высокая частота побочных эффектов (нейропсихические расстройства, нарушения сна и др.) |
| Влияние на тремор   |   |
| Снижение риска развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий            |   |
| Возможность снижения дозы леводопы за счет аддитивного дофаминергического эффекта |   |
| Коррекция уже развившихся моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий          |   |
| Антидепрессивный эффект у ряда АДАР   |   |
| Улучшение когнитивных функций   |   |
| Возможный нейропротекторный эффект  |   |

чаев, феномен “включения–выключения” – в 5–10%, а лекарственные дискинезии – в 30%. Частота двигательных флуктуаций зависит и от стадии БП: на I стадии заболевания она составляет 10% случаев, на II стадии – 38%, а на III стадии – 50%. Патогенетическими факторами развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий являются: пульсирующая нефизиологическая стимуляция дофаминовых рецепторов, отражающая колебания концентрации леводопы в плазме; утрата буферной функции нигростриарных нейронов; нарушение способности сохранившихся нигростриарных нейронов к захвату, депонированию леводопы и синтезу из нее дофамина; изменение функции постсинаптических дофаминовых рецепторов.

Агонисты дофаминовых рецепторов не конкурируют с белками пищи при транспорте через желудочно-кишечный тракт и гематоэнцефалический барьер в отличие от препаратов леводопы. Кроме того, у АДАР более длительный период полужизни в плазме, этот класс лекарственных средств обеспечивает более длительную, близкую к физиологическим условиям, избирательную стимуляцию дофаминовых рецепторов. Во многих контролируемых проспективных исследованиях продемонстрировано, что начальная монотерапия агонистами по сравнению с терапией леводопой значительно уменьшает риск и отодвигает сроки появления моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий [17]. При метаболизме АДАР не образуются свободные радикалы, которые могут ускорять апоптоз нейронов при БП. Достоинства и недостатки современных АДАР представлены в табл. 1.

Хотя результаты контролируемых клинических испытаний позволяют предположить, что фармакотерапевтическая эффективность и профиль побочных эффектов разных АДАР сходные, в некоторых исследованиях выявлено, что эффективность разных агонистов у пациентов может различаться. В связи с этим иногда возникает необходимость перевода больного с одного агониста на другой.

Наиболее характерными побочными эффектами всех АДАР являются тошнота, рвота, диспепсия, постуральная гипотензия, сердечные аритмии, а также центральные побочные эффекты в виде галлюцинаций и психозов, нарушений сна и приступов дневной сонливости. Психотические расстройства наблюдаются чаще в пожилом и старческом возрасте при наличии выраженных когнитивных нарушений, поэтому этой группе больных следует с осторожностью назначать АДАР, давать их в меньших терапевтических дозах, с более длительным периодом титрования суточной дозировки. В последние годы обсуждаются возможные побочные эффекты агонистов в виде развития патологических влечений (игромании, шопингомании, гиперсексуальности).

**Необходимость замены АДАР** возникает в случае появления побочных эффектов, снижения эффективности фармакотерапии, а также при необходимости лечения специфических немоторных симптомов (депрессии, ортостатической гипотензии, нарушений сна, синдрома беспокойных ног и др.).

Важным вопросом является **способ перевода** больного БП с одного АДАР на другой. Перевод пациента на другой агонист можно проводить постепенно, в течение 1–2 нед, методом снижения дозы одного препарата вплоть до полной его отмены с последующим введением нового агониста и наращиванием его дозы. Именно этот способ ретитрования распространен в повседневной практике [10]. Однако при его применении неизбежно некоторое ухудшение симптомов паркинсонизма.

Другой способ – перевод больного с одного на другой агонист, назначаемый сразу на следующий день в эквивалентной дозе без периода ретитрования. По результатам некоторых немногочисленных исследований, и этот способ перевода является безопасным [5]. К тому же он не сопровождается временным нарастанием двигательных симптомов. В открытом клиническом исследовании изучали безопасность быстрого способа перевода (на следующий день) на прамипексол у 227 пациентов с БП, получавших или бромокриптин, или перголид, или ропинирол в комбинации с леводопой [12]. После перевода на прамипексол у всех пациентов с БП отмечалось улучшение показателей шкалы UPDRS на 26–30%, при этом удалось незначительно уменьшить суточную дозу леводопы.

Наконец, третий способ – снижение дозы предыдущего АДАР с постепенным введением и повышением дозы другого агониста. При этом способе два агониста назначаются совместно в течение 2 нед, а в последующем первый агонист вытесняется другим [20].

В большом исследовании, в которое вошло 1202 больных БП, независимо от способов перевода с других агонистов на прамипексол во всех случаях отмечалось улучшение состояния пациентов [18]. Причиной перевода больных БП на прамипексол была необходимость коррекции тремора, депрессии и ангедонии.

**Прамипексол (Мирапекс)** – неэрголиновый АДАР, является синтетическим производным аминоксантиазола.

Препарат избирательно воздействует на D2- и D3-рецепторы, лишь незначительно связываясь с недофаминергическими рецепторами. Экспериментальные данные показали, что низкие дозы прамипексола активируют пресинаптические D2- и D3-ауторецепторы, обеспечивая реализацию дофамина; в то же время высокие дозы препарата взаимодействуют с постсинаптическими D2- и D3-рецепторами. Так как количество пресинаптических дофаминовых рецепторов значительно уменьшается при дегенерации нигростриарных нейронов, основной эффект прамипексола при БП реализуется за счет воздействия на постсинаптические рецепторы. Важно, что прамипексол не взаимодействует с D1-рецепторами, стимуляция которых, согласно экспериментальным данным, приводит к развитию лекарственных дискинезий.

Прамипексол быстро абсорбируется при пероральном приеме, его биодоступность очень высока – более 90%. Он удаляется в основном через почки, при этом минимально взаимодействует с ферментами печени (цитохромом P450) и не взаимодействует с другими лекарственными препаратами, которые часто вынужден принимать пожилой пациент (сердечно-сосудистые, антиаритмические, антигипертензивные и другие средства). Период полувыведения прамипексола составляет 8–12 ч. В клинических исследованиях выявлено, что увеличение периода полувыведения прамипексола у пожилых людей не вызывает увеличения риска возникновения побочных эффектов препарата.

Клиническая эффективность прамипексола доказана в большом количестве длительных и коротких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований при лечении ранних и развернутых стадий БП.

При монотерапии прамипексомом **ранних стадий** снижалась степень выраженности двигательных нарушений: показатели рейтинговой шкалы UPDRS (III часть) улучшались в среднем на 25% по сравнению с ухудшением на 6,9% в группе больных, получавших плацебо. Кроме того, значительно улучшалась повседневная активность. При прямом сравнении эффективности прамипексола и леводопы в качестве начальной терапии БП (исследование CALM-PD) прамипексол значительно уменьшал развитие двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Начальная терапия прамипексомом в течение 2 и 4 лет больных с ранней стадией БП уменьшала риск возникновения моторных флуктуаций (феноменов “истощения” эффекта дозы, “включения–выключения”) на 30% по сравнению с показателями при приеме леводопы, а лекарственных дискинезий – на 50% [9]. Продолжительные открытые исследования показали, что многие больные БП могут оставаться только на монотерапии прамипексомом в течение довольно длительного срока (более 3 лет), так как его эффективность на ранних стадиях почти сопоставима с таковой у препаратов леводопы.

В значительном числе исследований, посвященных изучению эффективности прамипексола на развернутых стадиях БП, выявлено, что добавление к леводопе прами-

пексола уменьшает выраженность моторных флуктуаций [13]. Благодаря селективной стимуляции D3-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологические нарушения и уменьшает степень депрессивного синдрома (связывание с D3-рецепторами обеспечивает антидепрессивный и антиангедонический эффекты). При БП в 40–90% случаев (по данным разных авторов) развиваются аффективные нарушения (тревога, депрессия). Основными причинами депрессии при БП являются биохимические нарушения (недостаток синтеза норадреналина и серотонина), а также появление психологической реакции больного на наличие хронического прогрессирующего неизлечимого заболевания и неблагоприятные социально-экономические перспективы.

Депрессия при БП снижает повседневную активность, качество жизни больных, а также приверженность пациента к назначенной терапии (комплаентность). Кроме того, депрессия отягощает течение заболевания и является одним из факторов риска развития в последующем когнитивных нарушений. Таким образом, важно, чтобы назначенная больному терапия АДАР вызвала уменьшение степени выраженности не только двигательных, но и аффективных расстройств.

В международных двойных слепых контролируемых исследованиях выявлено наличие дозозависимого антидепрессивного эффекта прамипексола как при лечении психиатрических больных с депрессией, так и при терапии больных БП с аффективными нарушениями. При этом фармакотерапевтический эффект прамипексола был выше, чем у антидепрессантов флуоксетина и сертралина [3]. Кроме того, был выявлен и антиангедонический эффект прамипексола [11].

Прамипексол значительно уменьшает выраженность тремора при БП и позволяет добиться улучшения качества жизни больных с труднокурабельной дрожательной формой заболевания [14]. Тремор встречается у 70–75% больных БП, при этом он часто имеет постуральный и кинетический компоненты, что в значительной степени ограничивает качество жизни пациентов.

Суточная доза прамипексола, так же как и большинства других противопаркинсонических препаратов, подбирается постепенно, в течение 3–5 нед, методом титрования (медленного наращивания) дозы, в последующем суточная доза становится стабильной при достижении терапевтического эффекта. Подбор терапевтической дозы прамипексола (Мирапекса) немедленного высвобождения осуществляется следующим образом:

- 1-я неделя лечения – 0,125 мг 3 раза в день;
- 2-я неделя лечения – 0,250 мг 3 раза в день;
- 3-я неделя лечения – 0,5 мг 3 раза в день;
- 4-я неделя лечения – 0,751 мг 3 раза в день и т.д. (т.е.

с увеличением суточной дозировки на 0,75 мг за 1 нед) до достижения эффективной терапевтической дозы (максимально 4,5 мг/сут).

Прамипексол в меньшей степени, чем эрголиновые АДАР, стимулирует недофаминергические рецепторы ( $\alpha$ -адренорецепторы, серотониновые и мускариновые рецепторы), реже вызывает периферические вегетативные, сердечно-сосудистые и гастроэнтерологические побочные эффекты. Неэрголиновая природа препарата исключает такие осложнения, как язва желудка, периферический вазоспазм, легочный и забрюшинный фиброз.

Современная концепция паркинсонологии предполагает, что нефизиологическая дофаминовая стимуляция при приеме стандартных форм препаратов леводопы вызывает целый каскад патологических процессов – дисрегуляцию функции дофаминергических и недофаминергических рецепторов стриатума, а также образование патологических интрацеллюлярных импульсов в стриарных нейронах и базальных ганглиях, что в конечном счете приводит к моторным флуктуациям и дискинезиям. Пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к индуцированию различных изменений генной экспрессии в стриарных нейронах [16].

Эти данные являются основанием для **первого выбора** АДАР в качестве лечения более молодых пациентов, а также больных пожилого возраста без декомпенсированных сопутствующих заболеваний.

Одним из важных аргументов в пользу целесообразности начала терапии БП с назначения АДАР является их возможный **нейропротекторный эффект**. Нейропротекторный эффект прамипексола подтвержден лишь в экспериментальных исследованиях на животных и в культуре дофаминергических нейронов (in vivo, in vitro). Его связывают с уменьшением синаптического кругооборота дофамина, стимуляцией D1-рецепторов, синтезом белков с антиоксидантными свойствами, а также со стимуляцией аутоτροφической активности нейронов, снижением тонуса расторможенных при БП подкорковых структур (субталамического ядра) и уменьшением выработки глутамата.

Фармакоэкономическое исследование, проведенное в 2004 г., показало меньшую стоимость монотерапии прамипексомом больных БП, чем терапии леводопой, в связи с уменьшением риска развития моторных флуктуаций и дискинезий [15].

С 2009 г. в странах Европы и США в клинической практике стал применяться **прамипексол с постепенным высвобождением активного вещества** (пролонгированная форма препарата), который назначается больным 1 раз в сутки. К преимуществам прамипексола постепенного высвобождения (ППВ) относятся стабилизация концентрации препарата в плазме, 24-часовая продолжительность действия, а также возможность увеличения комплаентности (приверженности больного к терапии).

Необходимость увеличения комплаентности больных является важной проблемой фармакотерапии БП. Низкая комплаентность пациентов с БП связана со многими факторами: сложным режимом приема препаратов; необходимостью комбинации различных лекарственных средств;

периодом титрования доз при введении нового противопаркинсонического средства; частым изменением схемы приема препаратов лечащим врачом в зависимости от клинической эффективности терапии и наличия побочных эффектов. Кроме того, аффективные расстройства (тревога, депрессия, апатия) и когнитивные нарушения при БП часто приводят к преждевременному отказу от приема лекарственных средств или изменению схемы терапии самим пациентом. В одной из работ было установлено, что из 39 обследованных больных 50% пропускали прием одной дозы, а 20% – прием трех и более доз противопаркинсонического препарата в течение 1 нед наблюдения [7]. В исследовании, проведенном в Великобритании и Европе, было выявлено, что пациенты с БП предпочитают однократный прием трехкратному приему препарата [6].

Характеристиками фармакокинетического профиля ППВ являются: высокая биодоступность – более 90%; время достижения максимальной концентрации в плазме – 6 ч; связывание с белками плазмы – менее 20%; период полужизни в плазме – 8–12 ч [2]. Фармакотерапевтическая эффективность ППВ была изучена в многочисленных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с участием большого числа пациентов с ранними и поздними стадиями БП [8, 19]. В конце 2012 г. ППВ появится в России под названием **Мирапекс ПД** (продолжительного действия) в таблетках с тремя дозировками: 0,375; 0,75; 1,5 мг.

**Способ применения и дозы пролонгированного прамипексола.** Таблетки пролонгированного действия следует принимать 1 раз в день, приблизительно в одно и то же время. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой, их нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи. В случае пропуска дозы препарата ее следует принять, если с момента обычного времени приема прошло не более 12 ч. Если прошло более 12 ч, то пропущенную дозу принимать не следует, а очередную дозу нужно принять на следующий день в обычное время. Пациентов, которые уже принимают Мирапекс, можно перевести на таблетки пролонгированного действия в течение одних суток, в той же дозе.

При начале терапии пролонгированным прамипексолом дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0,375 мг/сут и затем повышая каждые 5–7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных

эффектов дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта (табл. 2).

Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальной дозы 4,5 мг/сут.

**Таблица 2.** Схема титрования дозы пролонгированного Мирапекса в начале терапии

| Неделя | Доза, мг | Полная суточная доза, мг |
|--------|----------|--------------------------|
| 1-я    | 0,375    | 0,375                    |
| 2-я    | 0,750    | 0,750                    |
| 3-я    | 1,500    | 1,500                    |

Таким образом, к преимуществам прамипексола, представителя АДАР нового поколения, по сравнению с препаратами леводопы можно отнести следующие свойства:

- непосредственное стимулирование дофаминовых рецепторов;
- отсутствие метаболического преобразования;
- отсутствие конкуренции с аминокислотами пищи за всасывание в кишечнике и проникновение через гематоэнцефалический барьер;
- длительный период полувыведения, обеспечивающий стабильную и близкую к физиологической стимуляцию дофаминовых рецепторов, что снижает риск развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий;
- отсутствие окислительного метаболизма АДАР, что предотвращает образование свободных гидроксильных радикалов, разрушающих ДНК, белки и мембранные липиды, а также ускоряющих апоптоз нейронов;
- возможность применения двух форм – с немедленным и постепенным высвобождением;
- возможный нейропротекторный эффект.

### Заключение

Две формы прамипексола – постепенного и немедленного высвобождения – различаются лишь скоростью реализации активного вещества из содержимого таблетки. Обе формы содержат ту же активную субстанцию, имеют одинаковый профиль взаимодействия с дофаминовыми рецепторами, сходную фармакотерапевтическую эффективность. Постепенное высвобождение активного вещества из депотаблетки обуславливает более продолжительный период полужизни препарата в плазме и более стабильную концентрацию в течение суток, что обеспечивает постоянную дофаминергическую стимуляцию постсинаптических рецепторов и профилактику возникновения моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий, а также эффективную терапию уже развившихся двигательных осложнений леводопотерапии. Кроме того, пролонгированная форма препарата, вероятно, будет обеспечивать лучший контроль ночных моторных и немоторных симптомов у больных БП.

Прамипексол постепенного высвобождения можно назначать однократно в сутки или в виде монотерапии, или в комбинации с амантадинами и ингибиторами моноаминоксидазы типа В. При развернутых стадиях болезни препарат назначают в комбинации с препаратами леводопы. Перевод больных с прамипексола немедленного высвобождения на ППВ осуществляется на следующий день после ночного перерыва в приеме в эквивалентной суточной дозе. Если эффект фармакотерапии несколько снижается после перевода на пролонгированную форму, возможна коррекция суточной дозы на последующих этапах лечения.

Большим преимуществом ППВ является однократный прием в течение суток, что значительно увеличивает compliance больных БП.

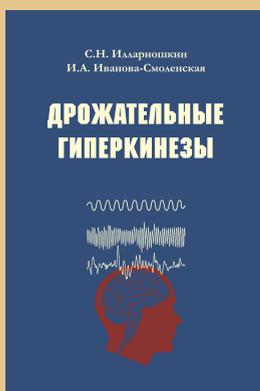
Весьма перспективным представляется изучение динамики лекарственных дискинезий различного типа на фоне

приема ППВ. Дальнейшими направлениями в изучении АДАР являются сравнительное исследование эффективности различных препаратов, продолжение изучения нейропротекторного эффекта АДАР в клинической практике, их влияния на аффективные и когнитивные нарушения при БП.

### Список литературы

1. Chaudhuri K.R. et al. // Lancet Neurol. 2006. V. 5. P. 235.
2. Claudrine M. et al. // CNS Drugs. 2010. V. 24. P. 327.
3. Corrigan M.H. et al. // Depress. Anxiety. 2000. V. 11. P. 58.
4. Fhan S. et al. // N. Engl. J. Med. 2004. V. 351. P. 2498.
5. Goetz C.G. et al. // Neurology. 1999. V. 52. P. 1227.
6. Grosset D. et al. // Mov. Disord. 2009. V. 24. P. 826.
7. Grosset K.A. et al. // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 1502.
8. Hauser R. et al. // Neurology. 2009. V. 72. Suppl. 3. P. 412.
9. Holloway R.G. et al. // Arch. Neurol. 2004. V. 61. P. 1044.
10. Junghanns S. et al. // J. Neurol. 2004. V. 251. Suppl. 6. P. 19.
11. Lemke M.R. et al. // J. Neuros. Clin. Neurosci. 2005. V. 17. P. 214.
12. Linazasoro G. // J. Neurol. 2004. V. 251. P. 335.
13. Moller J.C. et al. // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 602.
14. Navan P. et al. // Eur. J. Neurol. 2005. V. 12. P. 1.
15. Noyes K. et al. // Med. Decis. Making. 2004. V. 24. P. 472.
16. Olanov C.W. et al. // Mov. Disord. 2004. V. 19. P. 997.
17. Parkinson Study Group // J. Clin. Neuropharmacol. 2000. V. 23. P. 34.
18. Reichmann H. et al. // J. Neural. Transm. Suppl. 2006. V. 71. P. 17.
19. Schapira A.H. et al. // Mov. Disord. 2009. V. 24. Suppl. 1. P. 277.
20. Takahashi H. et al. // J. Int. Med. Res. 2008. V. 36. P. 106. ●

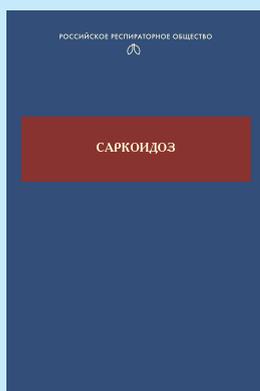
## КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



### **Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей (Серия руководств “Двигательные расстройства”). Авторы С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская**

В первом отечественном руководстве, посвященном чрезвычайно актуальной и наиболее распространенной форме двигательных расстройств – тремору, систематизированы вопросы классификации, клинических проявлений, диагностики, методов регистрации тремора, представлены основные заболевания, проявляющиеся дрожательными гиперкинезами, рассмотрен патогенез различных вариантов тремора, проанализированы современные возможности консервативного и хирургического лечения тремора. В Приложениях приведены современные шкалы и опросники для количественной оценки тремора и связанных с ним функциональных нарушений, которые могут быть полезными на практике при обследовании пациентов с дрожательными гиперкинезами. 360 с., ил.

*Для неврологов, психиатров, врачей общей практики, нейрофизиологов, нейрофармакологов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов, а также для других специалистов, интересующихся проблемой тремора.*



### **Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)**

Третья монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с саркоидозом. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания. Впервые болезнь рассматривается не как легочное заболевание, а как полиорганый гранулематоз, требующий мультидисциплинарного подхода. Клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика представлены по органам и системам. Вопросы лечения ограничены проверенными алгоритмами, рекомендованными медицинскими обществами. В монографии обсуждаются вопросы качества жизни, прогноза, правовые аспекты. 416 с., ил.

*Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, фтизиатров, патофизиологов, патологов, рентгенологов.*

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте [atm-press.ru](http://atm-press.ru)