

- stant proportion of deleted mitochondrial DNA in blood cells during 6 years of follow-up. J Neurol Sci 1998;158(1):106–9.
66. Kakura H., Tachibana Y., Nakamura K. et al. Mitochondrial encephalomyopathy (Kearns-Sayre syndrome) with complete atrioventricular block: a case report. Jpn Circ J 1998;62(8):623–5.
67. Lamont P.J., Surtees R., Woodward C.E. et al. Clinical and laboratory findings in referrals for mitochondrial DNA analysis. Dis Child 1998;79(1):22–7.
68. Porteous W.K., James A.M., Sheard P.W. et al. Bioenergetic consequences of accumulating the common 4977-bp mitochondrial DNA deletion. Eur J Biochem 1998;257(1):192–201.
69. Wilichowski E., Korenke G.C., Ruitenbeek W. et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and altered respiratory chain function in a patient with Kearns-Sayre. MELAS overlap syndrome and A3243G mtDNA mutation. J Neurol Sci 1998;157(2):206–13.
70. Olson W., Engel W., Walsh G. et al. Oculocraniosomatic neuromuscular diseases ragged-red fibers. Arch Neurol 1972;26:193–211.
71. Molnar M., Neudecker S., Schroder J.M. Increase of mitochondria in vasa nervorum of cases with mitochondrial myopathy, Kearns-Sayre syndrome, progressive external ophthalmoplegia and MELAS. Neuropathol Appl Neurobiol 1995;21(5):432–9.
72. Белоконов Н.А., Клембовский А.И., Брыдун А.В. и др. Мультисистемная митохондриальная патология у детей. Вопр охр мат 1988;7:84–8.
73. Artuch R., Pavia C., Playan A. et al. Multiple endocrine involvement in two pediatric patients with Kearns-Sayre syndrome. Horm Res 1998;50(2):99–104.
74. Consalvo D., Villegas F., Villa A.M. et al. Severe cardiac failure in Kearns-Sayre syndrome. Medicina 1997;57(1):67–71.
75. Di Mauro S., Tonin P., Servidei S. Metabolic myopathies. In: Handbook of Clinical Neurology. New York, NY: Elsevier Science Publishers BV. 1992;62:479–523.
76. Fromenty B., Carrozzo R., Shanske S. et al. High proportions of mtDNA duplications in patients with Kearns-Sayre syndrome occur in the heart. Am J Med Genet 1997;71(4):443–52.
77. Lewy P., Leroy G., Haiat R. et al. Kearns-Sayre syndrome. A rare indication for prophylactic cardiac pacing. Arch Mal Coeur Vaiss 1997;90(1):93–7.
78. Muller-Hocker J., Seibel P., Schneiderbanger K. et al. In situ hybridization of mitochondrial DNA in the heart of a patient with Kearns-Sayre syndrome and dilatative cardiomyopathy. Hum Pathol 1992;23(12):1431–7.
79. Rowland L.P., Blake D.M., Hirano M. et al. Clinical syndromes associated with ragged red fibers. Rev Neurol 1991;147:467–73.
81. Мальберг С.А., Маслова О.И., Ширетова Д.Ч. и др. Синдром Кернса-Сейра. Журн неврол и психиатр 1997;97(8):53–7.
80. Tengan C.H., Kiyomoto B.H., Rocha M.S. et al. Mitochondrial encephalomyopathy and hypoparathyroidism associated with a duplication and a deletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid. J Clin Endocr Metab 1998;83(1):125–9.
82. Kim S.H., Chi J.G. Characterization of a mitochondrial DNA deletion in patients with mitochondrial myopathy. Mol Cells 1997;7(6):726–9.
83. Naranjo I.C., Donderis M.A.C., Beolod V.L. et al. Reversible ischemic neurologic deficit in a patient with the Kearns-Sayre syndrome. Stroke 1988;19:533.
84. Kosinski C., Mull M., Lethen H. et al. Evidence for cardioembolic stroke in a case of Kearns-Sayre syndrome. Stroke 1995;26:1950–2.
85. Chu B.C., Terae S., Takahashi C. et al. MRI of the brain in the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and a review. Neuroradiology 1999;41:759–64.
86. Crimi M., Galbiati S., Moroni I. et al. A missense mutation in the mitochondrial ND5 gene associated with a Leigh-MELAS overlap syndrome. Neurology 2003;60:1857–61.
87. Melone M.A., Tessa A., Pettrini S. et al. Revelation of a new mitochondrial DNA mutation (G12147A) in a MELAS/MERRF phenotype. Arch Neurol 2004;61:269–72.
88. Nishigaki Y., Tadesse S., Bonilla E. et al. A novel mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) mutation in a patient with features of MERRF and Kearns-Sayre syndrome. Neuromuscul Disord 2003;13:334–40.
89. Иллариошкин С.Н. Первичная и вторичная митохондриальная недостаточность в неврологии и подходы к ее коррекции. Cons Med 2007;9(8):107–8.
90. Калашникова Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте. Труды I Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2008.
91. Seki A., Nishino I., Goto Y. et al. Mitochondrial encephalomyopathy with 15915 mutation: clinical report. Pediatr Neurol 1997;17:161–4.

С.Н. Иллариошкин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Возможности агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении пациентов с болезнью Паркинсона

Ведущей стратегией фармакотерапии болезни Паркинсона (БП) остается дофаминергическая стимуляция с помощью препаратов леводопы (биологического предшественника дофамина) и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). Длительное применение леводопы чревато развитием характерных флуктуаций симптомов и лекарственных дискинезий, поэтому в ряде случаев паркинсонизма, особенно у пациентов молодого возраста, АДР являются препаратами выбора и могут применяться как изолированно, так и в составе комбинированной терапии. Одним из наиболее эффективных представителей АДР неэрголиновой природы, имеющих обширную доказательную базу, является прамипексол (мирапекс).

В статье подробно анализируются разнонаправленные свойства прамипексола, его влияние на двигательные (в том числе тремор) и не двигательные (депрессия) проявления БП, обсуждается возможное нейропротективное действие препарата. Отдельно рассмотрен потенциал новой уникальной формы прамипексола с контролируемым высвобождением и 24-часовым действием: применение препарата значительно сокращает период титрации дозы и повышает комплаентность больных.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, лечение, агонисты дофаминовых рецепторов, прамипексол.

Контакты: Сергей Николаевич Иллариошкин snillario@gmail.com

*Capacities of the dopamine receptor agonist pramipexole in the treatment of patients with Parkinson's disease**S.N. Illarioshkin**Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

Dopaminergic stimulation with levodopa, a biological precursor of dopamine precursor, and dopamine receptor agonists (DRA) remains the leading pharmacotherapeutic strategy for Parkinson's disease (PD). The long-term use of levodopa is associated with the development of characteristic fluctuations in its symptoms and drug-induced dyskinesias so DRA are the drugs of choice and may be used alone and as part of combination therapy in a number of cases of parkinsonism in young patients in particular. Pramipexole (mirapex) is one of the most effective representatives of non-ergoline DRA, which has an extensive evidence base.

The paper analyzes the heterodirectional properties of pramipexole in detail and its effect on motor (including tremor) and nonmotor (depression) manifestations of PD and discusses the possible neuroprotective action of the drug. It also separately considers the potential of the new unique 24-hour controlled release formulation: the administration of the drug considerably reduces the dose titration period and enhances patient compliance.

Key words: *Parkinson's disease, treatment, dopamine receptor agonists, pramipexole.*

Contact: *Sergei Nikolayevich Illarioshkin snillario@gmail.com*

Агонисты дофаминовых рецепторов

Одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии, имеющих большое значение как для клинической практики, так и для фундаментальных нейронаук, является болезнь Паркинсона (БП). Данные многочисленных исследований подтверждают ведущую роль нейротрансмиттерного дисбаланса в генезе основных двигательных и недвигательных проявлений заболевания [1], причем коррекции в первую очередь требует дофаминергическая недостаточность, развивающаяся в результате дегенерации нигростриарного пути [2, 3]. Соответственно, при неуклонно расширяющихся терапевтических возможностях в настоящее время препаратами первого ряда при лечении БП считаются два класса соединений: 1) леводопа — биологический предшественник дофамина; 2) агонисты дофаминовых рецепторов (АДР).

После внедрения в широкую практику препаратов леводопы стало очевидным, что данная терапия, оказывая выраженный первоначальный симптоматический эффект, не предотвращает прогрессирования болезни и гибели дофаминергических нейронов черной субстанции. В результате через 35 лет (а иногда и раньше) после начала лечения у пациента изменяется двигательная парадигма: возникают леводопа-индуцированные осложнения в виде суточных флуктуаций симптоматики и лекарственных дискинезий, что создает ряд новых трудноразрешимых проблем [4, 5]. Таким образом, на определенном этапе большие надежды в лечении БП стали связывать с прямым воздействием на постсинаптические дофаминовые рецепторы.

Первым представителем группы АДР стал апоморфин, синтезированный из морфина еще в XIX столетии. В 1951 г. Schwab с коллегами отметили значительное кратковременное уменьшение симптомов БП после инъекции апоморфина, а в 1965 г. Ernst установил структурное сходство апоморфина с дофамином. Широкое использование АДР началось в середине 1970-х годов после внедрения в практику удобных оральных форм этих препаратов — первоначально бромокриптина, а затем перголида и других синтетических производных спорыньи.

Применение АДР первого поколения (в основном их назначали в поздней стадии БП в сочетании с леводопой)

имело большое значение не только для повышения эффективности терапевтических схем, но и для открытия различных классов дофаминовых рецепторов (D₁, D₂) и установления роли D₂-рецепторов в генезе основных паркинсонических двигательных симптомов [6]. Была открыта сопряженность дофаминовых рецепторов со специальными G-белками (от англ. *guanosine triphosphate* — GTP — гуанозин-трифосфат, активируемый трансдуктор), которые дифференцированно активируют или ингибируют аденилатциклазу и меняют уровень цАМФ в нейроне в ответ на D₁- либо D₂-стимуляцию [7]. Установлена дальнейшая гетерогенность дофаминовых рецепторов (клонированы подтипы D₁–D₅ и их варианты), причем в пределах ЦНС локализация и, видимо, функция каждого подтипа достаточно специфичны.

С середины 1980-х годов АДР начинают назначать не только в качестве добавочного противопаркинсонического средства, но и в виде монотерапии при ранних стадиях БП, что значительно расширяет их терапевтический потенциал. Однако на практике серьезным фактором, ограничивающим более широкое применение «старых» АДР, являются многочисленные побочные эффекты препаратов эрголинового ряда — ортостатическая гипотензия, синдром Рейно, забрюшинный и легочный фиброз, клапанная патология сердца, тошнота, рвота, обострение язвенной болезни и т. п. (подобные признаки эрготизма, или «антонов огонь», были известны еще в Средние века, их наблюдали при отравлении человека и животных алкалоидами спорыньи, попавшими в муку из зараженных склероциями зерен ржи).

Новый этап использования АДР у пациентов с БП, наступивший с начала 1990-х годов, связан с разработкой неэрголиновых соединений, характеризующихся значительно лучшей переносимостью и безопасностью. Именно неэрголиновые АДР (прамипексол, ропинирол, пирибедил, позднее — ротиготин и некоторые совсем новые соединения) позволили данному классу препаратов занять ведущее место в ряду противопаркинсонических средств. Всплеск интереса к неэрголиновым АДР был связан и с сообщениями об их возможном нейропротективном действии. Первоначально нейропротективные и антиапоптотические эффекты АДР были продемонстрированы на клеточных моделях окисли-

Таблица 1. Сравнительная характеристика профиля специфичности дофаминовых рецепторов разных АДР

АДР	Рецепторная специфичность					
	D ₁	D ₂	5-НТ	α_1	α_2	β
Апоморфин	+	+++	+	?	?	?
Бромкриптин	-	++	+	+	+	?
Каберголин	+	+++	+	+	+	?
Лизурид	-	+++	+	±	±	?
Перголид	+	+++	+	+	++	+
Пирибедил	-	+++	-	-	++	?
Ропинирол	-	+++	-	-	-	-
Прамипексол	-	+++	-	-	-	-

тельного стресса и моделях токсического повреждения дофаминергических и недофаминергических нейронов [8–10]. Антиоксидантный эффект реализуется за счет наличия в структуре большинства АДР гидроксированного бензольного кольца, имеющего свойства «сборщика» свободных радикалов. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что АДР предотвращают действие митохондриальных токсинов, повышают экспрессию глутатиона, каталазы и супероксиддисмутазы в нейронах, значительно уменьшают концентрацию активных форм кислорода в митохондриальной фракции [11–13].

Свойства АДР подавлять апоптоз наиболее убедительно показаны для прамипексола. На культуре клеток препарат способствовал рекрутированию мозгового нейротрофического фактора (BDNF), предотвращал кальций-зависимую дегенерацию митохондрий, уменьшал активацию каспазы-3 и высвобождение цитохрома С – индукторов апоптоза [14, 15]. Эти эффекты обнаруживались в различных клеточных системах, в том числе нейронах, лишенных дофаминовых рецепторов, что показывает наличие в действии АДР недофаминергического компонента [14]. К дофаминергическим нейропротективным механизмам действия АДР относят стимуляцию пресинаптических дофаминовых ауторецепторов (что позволяет контролировать синтез и кругооборот дофамина), а также ингибирование глутаматной нейротоксичности, связанной с гиперактивностью субталамического ядра [16].

В серии работ, выполненных с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), было показано определенное влияние новых АДР на прогрессирование БП. Так, в крупных исследованиях CALM-PD и REAL-PET анализировали темп дегенерации нигростриарных терминалей по данным ОФЭКТ (в качестве маркера использовали изотоп β -CIT) и ПЭТ (изотоп флюородопа) у пациентов с начальной стадией БП на фоне приема прамипексола/ропинирола или леводопы. В обоих исследованиях было установлено, что при наблюдении от 2 до 4,5 лет прием АДР сопровождается достоверно меньшим угнетением связывания дофаминергических радиофармпрепаратов в стриатуме по сравнению с приемом леводопы [17, 18]. Это было интерпретировано как снижение темпа нарастания дегенера-

тивных изменений дофаминергических нейронов у больных в группе АДР по сравнению с группой леводопы. И хотя результаты исследований CALM-PD и REAL-PET остаются в определенной степени дискуссионными (отсутствие корреляции данных ОФЭКТ/ПЭТ с клиникой, влияние АДР и леводопы на динамику связывания применяемых изотопов с дофаминовыми рецепторами и т. д.), эти работы *in vivo* стали первым конкретным индикатором возможной нейропротекции при использовании АДР [16, 19]. Очевидно, что подтверждение такого эффекта требует дальнейших исследований с усовершенствованием их «протективного» дизайна и внедрением в практику более информативных биомаркеров нейродегенерации.

Прамипексол

В настоящее время одним из наиболее значимых и эффективных представителей АДР, имеющим обширную и весомую доказательную базу, является прамипексол (мирапекс, мирапексин, сифрол), применяемый с 1996 г. для терапии ранних и поздних стадий БП.

Прамипексол представляет собой неэрголиновое производное аминбензотиазола. От других представителей группы АДР (табл. 1) прамипексол отличается относительно высокой селективностью действия в отношении D₂/D₃-рецепторов. Препарат характеризуется высокой биодоступностью и длительным периодом полувыведения (до 12 ч), что выгодно отличает его не только от леводопы, но и от большинства АДР, применяемых в настоящее время [20, 21]. Выводится из организма преимущественно почками и с точки зрения возможности кумуляции относительно безопасен при применении у пожилых лиц.

Клиническая противопаркинсоническая эффективность прамипексола не вызывает сомнений (табл. 2) и продемонстрирована в ряде рандомизированных плацебоконтролируемых исследований у пациентов как с ранней (монотерапия), так и с поздней стадией БП.

В ранней стадии БП монотерапия прамипексолом позволяет:

улучшить суммарные показатели двигательной шкалы (в среднем на 20%);

- отсрочить необходимость назначения леводопы (50–60% больных, получающих прамипексол, не нуждаются в леводопе к концу 3-го года монотерапии) [13, 22].

У пациентов с далеко зашедшей стадией БП прамипексол (в комбинации с препаратами леводопы) также активен в отношении основных двигательных проявлений паркинсонизма, но одновременно дает возможность:

- сократить общую длительность периодов «выключения» (в среднем на 30–40%);

- увеличить период «включения» (в среднем на 2 ч в сутки);

- снизить суточную дозу леводопы (на 15–30%) и таким образом уменьшить тяжесть леводопа-индуцированных дискинезий [13, 23, 24].

Таблица 2. Клинический эффект прамипексола при различных стадиях БП

Стадия БП	Клинический эффект
Начальная (монотерапия)	Уменьшение выраженности двигательных расстройств (эффективность, сопоставимая с таковой леводопы) Уменьшение выраженности некоторых не двигательных расстройств (депрессия) Улучшение показателей повседневной активности Уменьшение риска развития двигательных флуктуаций и дискинезий
Развернутая (прамипексол в комбинации с леводопой)	Уменьшение выраженности двигательных расстройств Уменьшение выраженности некоторых не двигательных расстройств (депрессия) Улучшение показателей повседневной активности Уменьшение общей длительности «выключения» на протяжении суток Увеличение длительности суточных «включений» Снижение суточной дозы леводопы Уменьшение выраженности лекарственных дискинезий пика дозы

По нашим данным [25, 26], в зависимости от режима назначения (монотерапия, сочетание с леводопой или другими препаратами) прамипексол снижает выраженность тремора покоя на 34,6–42,9%, гипокинезии — на 27,1–33,8%, мышечной ригидности — на 19,3–25,6%, почти не влияя при этом на постуральные нарушения. Сокращение совокупного времени периодов «включения» при добавлении прамипексола было отмечено нами у 71,4% больных с БП, а степень сокращения варьировала от 7 до 83% (в среднем — 36%). В 45,6% случаев присоединение прамипексола к схеме лечения сопровождалось уменьшением выраженности ночной дистонии, ночных крампи и дистонии периода «выключения», а также более предсказуемым эффектом принимаемых доз леводопы, что субъективно воспринималось больными весьма положительно и свидетельствовало о несомненном улучшении качества жизни на фоне терапии. У 24,6% больных назначение прамипексола позволило снизить на 15–35% суммарную суточную дозу леводопы, а у 15,8% — сократить на 1–2 приема общее количество приемов леводопы на протяжении дня; оба эффекта были достигнуты без существенного ухудшения двигательных функций и возможности самообслуживания.

Отдельно следует отметить влияние прамипексола на тремор — симптом, достаточно резистентный к традиционной противопаркинсонической терапии. По данным рандомизированных исследований [27–29], ряд АДР проявляют отчетливую активность в отношении паркинсонического тремора, уменьшая его тяжесть в среднем на 30%, при этом прамипексол имеет, по-видимому, наиболее благоприятный профиль. Достоверный положительный эффект прамипексола в отношении выраженного лекарственно-резистентного тремора при БП у больных со стабильной, оптимизированной схемой противопаркинсонической терапии был убедительно продемонстрирован в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [30]. Высокий антитреморный потенциал прамипексола при БП подтверждается и другими исследователями [23, 26, 31, 32]. В дебюте БП монотерапия прамипексолом может почти полностью подавить тремор примерно у 40% больных, но этот эффект наблюдается и у более тяжелых пациентов: так, по данным G. Kunig и соавт. [33], в развернутой стадии БП присоединение прамипексола на 61% снижает выраженность тяжелого тремора покоя. Длительное наблюдение за 84 пациентами, получавшими прамипексол в комбинации с леводопой, продемонстрировало стойкое снижение выраженности тремора покоя на 48%, тогда как на фоне плацебо этот показатель уменьшился

на 13% [34]. В далеко зашедшей стадии БП тремор может становиться менее чувствительным к леводопе и центральному холинолитикам, и тогда роль АДР и в первую очередь прамипексола (наряду с некоторыми антиконвульсантами и атипичными нейролептиками) становится ключевой в медикаментозном лечении дрожательного гиперкинеза [13].

Ранним немоторным проявлением БП является депрессия, которая сохраняется и при прогрессировании нейродегенеративного процесса: в развернутой стадии депрессия наблюдается у 50–90% пациентов, ухудшая качество жизни, течение заболевания и его прогноз [35]. Своевременное купирование эмоционально-аффективных расстройств у пациентов с БП способствует также и улучшению двигательных функций [36]. В этом плане прамипексол обладает важным преимуществом, поскольку результаты многоцентровых контролируемых исследований показали четкий дозозависимый антидепрессивный эффект препарата у больных с БП с аффективными расстройствами [13, 37]. Этот эффект был подтвержден в работах отечественных авторов [23, 26, 38]. Более того, прамипексол с успехом может применяться и в психиатрической практике, т. е. при лечении «чистой» депрессии без сопутствующей БП [39, 40].

Поскольку у 10–30% пациентов, принимающих трициклические и некоторые другие антидепрессанты (независимо от диагноза), может наблюдаться тремор той или иной степени выраженности [41, 42], это осложнение может препятствовать назначению данных препаратов при дрожательных и смешанных фенотипах БП с депрессией. В подобной ситуации предпочтение должно отдаваться прамипексолу как препарату «двойного действия».

Еще одно специальное показание к назначению прамипексола — формы первичного паркинсонизма с ранним появлением симптомов (в том числе наследственные варианты, такие как аутосомно-рецессивный ювенильный паркинсонизм). При этих формах АДР, и прамипексол в частности, играют особую роль ввиду необходимости реализации максимально «щадящей» и долговременной (на десятилетия) схемы противопаркинсонической терапии, а также характерной для ранних форм предрасположенности к быстрому появлению выраженных лекарственных дискинезий даже при небольшой дозе леводопы [25, 43]. Наилучшие результаты терапии прамипексолом были получены нами именно при паркинсонизме с ранним появлением симптомов [26]: почти в половине случаев оказалось возможным полностью отменить либо существенно снизить (в 1,5–2 раза) количество приемов леводопы при удовлетворитель-

ном контроле за моторикой и самообслуживанием больных, почти ни у кого из пациентов с ювенильным паркинсонизмом при наблюдении до 7–10 лет не возникло необходимости в повышении дозы прамипексола в связи с прогрессированием болезни.

Прамипексол пролонгированного действия

В эксперименте показано, что прерывистый режим назначения АДР короткого действия сопровождается развитием двигательных осложнений (дискинезии и др.), тогда как при введении длительно действующих агонистов или непрерывной инфузии АДР эти осложнения не развиваются [44, 45]. В связи с этим большой интерес вызывает внедрение в практику в последние годы пролонгированной формы прамипексола с контролируемым высвобождением и 24-часовым действием [46]. Проведенные исследования показывают, что пролонгированный прамипексол, принимаемый однократно в день, по эффекту идентичен стандартной форме препарата с немедленным высвобождением и 3–4-кратным приемом, это установлено как у пациентов с ранней [47], так и с развернутой стадией БП [48]. В такой ситуации комплаентность, безусловно, существенно выше у больных, леченных пролонгированным прамипексолом, значительно более удобным для повседневного приема на

протяжении многих лет. Важно отметить, что перевод пациентов со стандартного прамипексола на его пролонгированную форму может осуществляться одномоментно (с вечера на утро следующего дня), что практически не требует коррекции общей суточной дозы препарата [49].

В ближайшее время в Российской Федерации ожидается появление данной формы прамипексола — мирапекс ПД (пролонгированного действия) в таблетках с тремя дозировками — 0,375; 1,5 и 3 мг. Таблетки принимаются однократно (обычно утром), независимо от приема пищи, проглатываются целиком. Титрацию дозы начинают с 0,375 мг препарата в день, дозу увеличивают на 0,375–0,75 мг ежедневно, максимальная доза — 4,5 мг/сут.

Можно надеяться, что прамипексол с контролируемым высвобождением займет достойное место в стратегии лечения БП, позволяя эффективно контролировать клинические симптомы заболевания, улучшать состояние пациентов в ночные часы и, возможно, предотвращать либо отдалять развитие осложнений хронической терапии леводопой (двигательные флуктуации и дискинезии). Исследования долгосрочных эффектов пролонгированной формы прамипексола в настоящее время ведутся в ряде паркинсологических центров, и их результаты ожидаются с большим интересом.

ЛИТЕРАТУРА

- Schapiro A.H.V. The management of Parkinson's disease — what is new? *Eur J Neurol* 2011;18(Suppl. 1):1–2.
- Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.). Экстрапирамидные расстройства. Рук-во по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002;700 с.
- Poewe W., Antonini A., Zijlmans J.C. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging* 2010;7:229–38.
- Иллариошкин С.Н., Федорова Н.В. Современная концепция постоянной дофаминергической стимуляции. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Рук-во для врачей. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2008;154–9.
- Quinn N. Drug treatment of Parkinson's disease. *BMJ* 1995;310(Suppl. 9):S75–9.
- Kebabian J.W., Calne D.B. Multiple receptor mechanism for dopamine. *Nature* 1979;227:93–6.
- Rodbell M. Signal transduction: evolution of an idea. In: N. Ringertz (ed). *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1991–1995*. Singapore: World Scientific, 1997:220–36.
- Le W.D., Jankovic J. Are dopamine receptors agonists neuroprotective in Parkinson's disease? *Drugs Aging* 2001;18:389–96.
- Ogawa N., Miyazaki I., Tanaka K. et al. Dopamine D2 receptor mediated antioxidant and neuroprotective effects of ropinirole. *Parkinsonism Relat Dis* 1999;5:S1–S81.
- Schapiro A.H.V., Olanow C.W. Neuroprotection in Parkinson's disease. *Mysteries, Myths and Misconceptions*. *JAMA* 2003;291:358–64.
- Finotti N., Castagna L., Moretti A. et al. Reduction of lipid peroxidation in different rat brain areas after cabergoline treatment. *Pharmacol Res* 2000;42:287–91.
- Nishibayashi S., Asanuma M., Kohno M. et al. Scavenging effects of dopamine agonists on nitric oxide radicals. *J. Neurochem* 1996;67:2208–11.
- Rascol O., Slaoui T., Rezagui W. et al. Dopamine agonists. In: Koller W.C., Melamed E. (eds). *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 84: Parkinson's disease and related disorders. Part II. Elsevier, 2007:73–92.
- Gu M., Iravani M.M., Cooper J.M. et al. Pramipexole protects against apoptotic cell death by non-dopaminergic mechanisms. *J Neurochem* 2004;91:1075–81.
- Schapiro A.H.V. Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15(Suppl. 1):5–13.
- Stocchi F. Neuroprotection in Parkinson's disease: clinical trials. In: Koller W.C., Melamed E. (eds). *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 84: Parkinson's disease and related disorders. Part II. Elsevier, 2007:17–29.
- Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing Pramipexole with Levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD study. *J Clin Neuropharmacol* 2000;23:34–44.
- Whone A.L., Watts R.L., Stoessl A.J. et al. REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REALPET study. *Ann Neurol* 2003;54:93–101.
- LeWitte P.A., Taylor D.C. Protection against Parkinson's disease progression: clinical experience. *Neurotherapeutics* 2008;5:210–25.
- Molho E.S., Factor S.A., Weiner W.J. et al. The use of pramipexole, a novel dopamine (DA) agonist, in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1995;45(Suppl.):225–30.
- Wong K.S., Lu S.-C., Shan D.-E. et al. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2003;216:81–7.
- Shannon K.M., Bennett J.P., Friedman J.H. Efficacy of pramipexol, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:724–8.
- Федорова Н.В. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Рук-во для врачей. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2008;162–70.
- Mizuno Y., Yanagisawa N., Kuno S. et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Dis* 2003;18:1149–56.
- Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении больных первичным паркинсонизмом молодого возраста. *Неврол журн* 2002;2:38–41.
- 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 психиатр* 2006;11:26–32.
- Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсо-

низма: возможности и перспективы. Cons Med 2009(прил. Неврология);1:35–40.

28. Grimaldi G., Manto M. Tremor. From pathogenesis to treatment. Morgan & Claypool, 2008.

29. Navan P., Findley L.J., Jeffs J.A.R. et al.

Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. Mov Dis 2003;18:176–80.

30. 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 Psychiatry 2002;72:713–20.

31. Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Применение препарата мирапекс при болезни Паркинсона. Методические рекомендации. М., 2000; 28 с.

32. Lieberman A., Ranhosky A., Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Neurology 1997;49:162–8.

33. Kunig G., Pogarell O., Moller J.C. et al. Pramipexole, a nonergot dopamine agonist, is effective against rest tremor in intermediate to advanced Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1999;22:301–5.

34. Moller J.C., Oertel W.H. Pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease. Eur J Neurol 2000;7(Suppl. 1):21–5.

35. Reijnders J.S., Eht U., Weber W.E. et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Mov Dis 2007;23:183–9.

36. Chaudhuri K.R., Healy D.G.,

Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006;5:235–45.

37. Barone P., Poewe W., Albrecht S. et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010;9:573–80.

38. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиатр 2008;5:32–8.

39. Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E. et al. Comparison of pramipexol, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. Depress Anxiety 2000;11:58–65.

40. Zarate C.A., Payne J.L., Singh J. et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. Biol Psychiatry 2004;56:54–60.

41. Diaz-Martinez A., Benassinni O., Ontiveros A. et al. A randomized, open-label comparison of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients. Clin Ther 1998;20:467–76.

42. Watanabe S., Yokoyama S., Kubo S. et al. A double-blind controlled study of clinical efficacy of maprotiline and amitriptyline in depres-

sion. Folia Psychiatr Neurol Jpn 1978;32:1–31.

43. Ishikawa A., Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism. Neurology 1996;47:160–6.

44. Brotchie J.M., Lee J., Venderova K.

Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. J Neural Transm 2005;112:359–91.

45. Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-dopaminergic treatments. J Neurol 2000;247(Suppl. 2):II43–II50.

46. Rascol O. Drugs and drug delivery in PD: optimizing control of symptoms with pramipexole prolonged-release. Eur J Neurol 2011;18(Suppl. 1):3–10.

47. Hauser R.A., Schapira A.H., Rascol O. et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. Mov Dis 2010;25:2542–9.

48. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. Movement Disorder Society 13th International Congress. Paris, 2009: Poster We-199.

49. Rascol O., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. Mov Dis 2010;25:2326–32.

М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, С.В. Воробьев

Кафедра нервных болезней

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», С.-Петербург

Возможности медикаментозной коррекции функциональных нарушений при постгипоксической энцефалопатии

Отражены данные литературы о патогенезе постгипоксической энцефалопатии (ПЭ), каскаде патобиохимических реакций, развивающихся в головном мозге при ишемии/гипоксии. Особое внимание уделено возникновению синаптической дисфункции в условиях энергетического дефицита и дестабилизации мембран нервных клеток. Представлены сведения об основных клинических синдромах, алгоритме диагностики, принципах лечения ПЭ. Обсуждается применение актовегина в комплексной терапии ПЭ.

Ключевые слова: постгипоксическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, гипоксия, ишемия, синаптическая дисфункция, актовегин.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин emelinand@rambler.ru

Capacities for the drug correction of functional disorders in posthypoxic encephalopathy

M.M. Odinak, A.Yu. Emelin, V.Yu. Lobzin, S.V. Vorobyev

Department of Nervous System Disease, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg

The paper shows the data available in the literature on the pathogenesis of posthypoxic encephalopathy (PE), a cascade of pathobiochemical reactions developing in the brain in ischemia/hypoxia. Particular emphasis is placed on the occurrence of synaptic dysfunction in energy