



РМАПО,  
кафедра неврологии

Центр  
экстрапирамидных  
заболеваний  
Минздравсоцразвития  
России

# Перспективы применения прамипексола с длительным высвобождением в лечении болезни Паркинсона

Д.м.н., проф. О.С. ЛЕВИН

*По мере прогрессирования болезни Паркинсона схема лечения неизбежно усложняется за счет увеличения количества необходимых препаратов и кратности их приема, что во многом обуславливает проблему недостаточной приверженности пациентов терапии. В связи с этим разработка новых лекарственных форм противопаркинсонических препаратов, обеспечивающих их длительное высвобождение и позволяющих однократный прием в течение дня, не просто делает лечение более удобным, но и повышает долгосрочную эффективность терапии. Прамипексол (Мирапекс) с длительным (контролируемым) высвобождением, предполагающий однократный прием в течение дня, расширяет возможности индивидуализации терапии, обеспечивает более высокую приверженность лечению и позволяет лучше контролировать симптомы заболевания.*

**Б**лезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, требующее постоянного приема лекарственных средств, компенсирующих дефицит дофамина в полосатом теле – основной нейрохимический дефект, который лежит в основе многих клинических проявлений заболевания. Применение дофаминергических средств, прежде всего леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), позволяет в течение многих лет эффективно контролировать основные двигательные симптомы БП, поддерживая мобильность и повседневную активность, а в конеч-

ном итоге – увеличивать выживаемость больных [1, 2]. Однако по мере прогрессирования заболевания схема лечения неизбежно усложняется за счет увеличения количества принимаемых препаратов и кратности их приема. Это неотвратимо создает проблему недостаточной приверженности пациентов лечению: чем больше препаратов пациент вынужден принимать и выше кратность их приема, тем чаще пациент намеренно или ненамеренно отклоняется от назначений врача. В связи с этим разработка новых лекарственных форм противопаркинсонических препаратов длительного высвобождения, предназна-

ченных для однократного приема в течение дня, улучшает приверженность пациентов лечению и повышает долгосрочную эффективность терапии. Кроме того, при медленном высвобождении препарата в течение суток достигается более стабильная его концентрация в крови, что обеспечивает его лучшую переносимость и эффективный контроль симптомов заболевания в течение всего дня (как в дневное, так и в ночное время) [3–5].

## **Клиническая фармакология прамипексола**

Прамипексол (Мирапекс) – синтетический неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов, преимущественно действующий на D3-подтип D2-дофаминовых рецепторов в стриатуме и лимбической системе. Прамипексол активно используется в лечении БП с 1998 г. и относится к наиболее часто применяемым в мире АДР. Контролируемые исследования и многолетний практический опыт показывают, что прамипексол может быть полезен в лечении как ранней, так и развернутой или поздней стадий БП. На ранней стадии БП прамипексол (в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором МАО-В, амантадином или холинолитиком) позволяет существенно улучшить основные



симптомы паркинсонизма и отсрочить назначение препаратов леводопы, нередко на несколько лет, снижая тем самым риск развития моторных флуктуаций и дискинезий, неизбежно возникающих на фоне продолжительной терапии леводопой. Длительные проспективные исследования показывают, что даже спустя 6 лет частота дискинезий была ниже у больных, начинавших терапию с прамипексола, а не с препарата леводопы [6–10]. Низкая частота дискинезий при применении прамипексола и других АДР может объясняться двумя факторами:

- 1) длительным действием, обеспечивающим более физиологическую (тоническую) стимуляцию дофаминовых рецепторов;
- 2) избирательным действием на D2/D3 дофаминовые рецепторы (дискинезии в большей степени опосредуются активацией D1-рецепторов).

Кроме того, клинический эффект прамипексола характеризуется тремя важными особенностями. Во-первых, у части больных с выраженным тремором покоя (в том числе сохраняющимся при удержании позы) прамипексол эффективно уменьшает дрожание, устойчивое даже к средним дозам леводопы. Во-вторых, по данным целой серии исследований, в том числе плацебо-контролируемых, прамипексол у больных БП с умеренной депрессией оказывает антидепрессивный эффект, сопоставимый с действием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В-третьих, в эксперименте показано нейропротекторное действие прамипексола, которое может объясняться активацией пресинаптических ауторецепторов с уменьшением кругооборота дофамина и переходом дофаминергических нейронов в более «щадящий» режим работы, прямым антиоксидантным действием, стимуляцией трофической активности и торможением процессов апоптоза, опосредованно-

го активацией D2-рецепторов, а также ослаблением эксайтотоксического влияния расторможенного субталамического ядра на нейроны черной субстанции [5, 11–14].

Тем не менее по мере прогрессирования заболевания к АДР неизбежно приходится добавлять леводопу, что за счет возникающей в условиях снижения численности нигростриарных окончаний пульсирующей стимуляции, а также сочетанного действия препарата на D1- и D2-рецепторы ведет к повышению риска флуктуаций и дискинезий. Текущий процесс гибели клеток черной субстанции одновременно снижает эффективность приема АДР, создавая потребность в применении леводопы, и приближает момент развития флуктуаций и дискинезий на фоне ее приема.

На развернутой или поздней стадиях БП прамипексол применяется в комбинации с препаратами леводопы. Комбинирование прамипексола с леводопой позволяет снизить необходимую дозу леводопы и тем самым уменьшить выраженность осложнений длительной терапии леводопой, а позднее провести коррекцию моторных флуктуаций и дискинезий. Прамипексол и другие АДР превосходят препараты других групп противопаркинсонических средств (ингибиторы КОМТ, ингибиторы МАО-В, амантадин) в эффективности при моторных флуктуациях, обеспечивая более значительное удлинение периода включения, снижение оценки по II и III частям UPDRS в периоде «включения» и более существенное снижение суточной дозы леводопы.

### Особенности действия прамипексола с длительным высвобождением

Традиционный препарат прамипексола – с немедленным высвобождением – отличается высокой (почти 100%) биодоступностью, быстрым всасыванием активного соединения, но относительно ко-

роткой продолжительностью полужизни (8–12 ч), что предполагает обязательный трехкратный прием в течение дня [9, 14]. Новая лекарственная форма прамипексола с длительным (контролируемым) высвобождением, предполагающая однократный прием в течение дня, стала применяться в европейских странах и США с 2009 г. В таблетке активное вещество равномерно распределено в полимерном матриксе, который, впитывая жидкость в желудочно-кишечном тракте, превращается в гель, равномерно высвобождающий прамипексол в течение 24 ч. Поскольку прамипексол хорошо растворяется в жидкой сре-

Прамипексол (Мирапекс) – синтетический неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов, преимущественно действующий на D3-подтип D2-дофаминовых рецепторов в стриатуме и лимбической системе.

де независимо от ее pH, активное вещество высвобождается из матрикса и всасывается на протяжении всего кишечника. Скорость опорожнения желудка и моторика кишечника не оказывают существенного влияния на действие препарата. Параметры всасывания не зависят также от того, принимается препарат натощак или после еды [5]. При разработке новой лекарственной формы была учтена возможность простого, одномоментного перехода от традиционной формы препарата к пролонгированной. Это обусловлено тем, что равные суточные дозы препарата с немедленным (прием 3 раза в день) и длительным (прием 1 раз в день) высвобождением оказывают одинаковое противопаркинсоническое действие [3, 5]. Существенной разницы в эффективности между двумя лекарственными формами ожидать не следует, поскольку в обеих фор-



мах прамипексол имеет одинаковый профиль рецепторного действия. Период полужизни самого прамипексола при применении обеих форм один и тот же, различие заключается лишь в скорости высвобождения активного вещества. Благодаря контролируемому высвобождению обеспечивается более длительное поддержание терапевтической концентрации препарата в крови.

Эквивалентность действия равных суточных доз препаратов прамипексола с немедленным и длительным высвобождением

Новая лекарственная форма прамипексола с длительным (контролируемым) высвобождением, предполагающая однократный прием в течение дня, стала применяться в европейских странах и США с 2009 г.

была подтверждена в целом ряде клинических испытаний. О. Rascol и соавт. (2009) показали, что при одномоментном (день в день) переводе пациентов, принимавших ранее препарат с немедленным высвобождением, на равную дозу препарата с длительным высвобождением достигнутый эффект сохраняется в 84,5% случаев (изменение суммарной оценки по II и III частям UPDRS у этих пациентов не превышало 15%). Более того, при переходе на препарат с замедленным высвобождением отмечалась тенденция к снижению оценки по UPDRS, более высокой оценке по шкале общего впечатления, увеличению числа респондеров, хотя она и не достигла уровня статистической достоверности. Не было существенных различий и по частоте побочных эффектов. В то же время у 13,8% пациентов при переводе на препарат с длительным высвобождением требовалось увеличение дозы, а у 3,8% – сниже-

ние дозы [15]. Сходный результат был получен японскими учеными Y. Mizuno и соавт., которые осуществили успешный одномоментный перевод на препарат прамипексола с длительным высвобождением 83% пациентов. Более того, при этом также была отмечена тенденция к более высокому эффекту при сохранении той же суточной дозы [16].

### **Применение прамипексола с длительным высвобождением на ранней стадии БП**

Эффективность прамипексола с длительным высвобождением у пациентов с ранней стадией БП подтверждена в нескольких плацебоконтролируемых исследованиях. В международное многоцентровое исследование W. Poewe и соавт. (2011) были включены 539 пациентов с длительностью заболевания в среднем около 12 месяцев. Пациентов распределили на три группы в соотношении 2:2:1, которые получали соответственно препарат с немедленным высвобождением, препарат с длительным высвобождением и плацебо в течение 26 недель. Оказалось, что обе лекарственные формы в равной степени уменьшают выраженность симптомов паркинсонизма, оцениваемую суммарным показателем II и III частей UPDRS, а также шкалой общего впечатления. Не выявлено существенных различий и в частоте побочных эффектов [17].

В исследовании L. Salin и соавт. (2009) было показано, что, несмотря на то что оценки клиницистов (с помощью UPDRS или шкалы общего клинического впечатления) давали близкие результаты при применении обеих лекарственных форм прамипексола, показатель общего впечатления пациентов был выше при использовании препарата с длительным высвобождением. Это свидетельствует о том, что пролонгированная лекарственная форма может оказывать более благоприятное действие на немоторные симптомы [18].

R. Hauser и соавт. (2009), проводившие плацебоконтролируемое исследование препарата с немедленным и длительным высвобождением на 259 больных БП с давностью заболевания около года, также пришли к выводу об эквивалентности эффекта равных суточных доз обеих лекарственных форм (оценка по II и III частям UPDRS снизилась на 7,5 и 7,4 балла соответственно), при этом профиль и частота нежелательных явлений были сопоставимыми [19]. Следует подчеркнуть достоинство новой лекарственной формы прамипексола, которую достаточно принимать один раз в день, что особенно удобно для пациентов с ранней стадией БП, продолжающих работать. На данный момент остается неясным, позволяет ли препарат с длительным высвобождением при раннем применении дополнительно снижать риск развития флуктуаций и дискинезий, возникающих на фоне приема леводопы.

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что поддержание относительно стабильной концентрации препарата в крови, обеспечивающее более постоянную дофаминергическую стимуляцию, способствует снижению риска дискинезий и их ослаблению, если они успели развиться. Показано, что сам период полужизни препарата в этом случае не имеет столь важного значения.

### **Применение прамипексола с длительным высвобождением на развернутой и поздней стадиях БП**

Наиболее важное исследование прамипексола с длительным высвобождением на развернутой стадии БП было выполнено A. Scharira и соавт. (2011). Исследование включало 517 пациентов со средней длительностью заболевания около 6 лет, принимавших в среднем около 600 мг леводопы в сутки. Пациенты были разделены на 3 группы в соотношении 1:1:1, при этом одна из групп



принимала традиционную форму прамипексола, другая – форму с длительным высвобождением, третья – плацебо. На фоне приема прамипексола с длительным высвобождением по сравнению с исходным уровнем отмечено снижение оценки по II и III частям UPDRS на 11 баллов (4,9 балла в сравнении с плацебо), а длительность периода «выключения» уменьшилась на 2,1 ч в сутки (0,7 ч по отношению к плацебо). Достоверных различий в клиническом эффекте с препаратом прамипексола немедленного высвобождения отмечено не было. Например, длительность периода «выключения» снизилась при приеме прамипексола с длительным высвобождением на 13,3%, а при приеме препарата с немедленным высвобождением – на 15,9%. Частота и степень выраженности побочных эффектов при применении обеих лекарственных форм были сопоставимыми, тем не менее частота тошноты и головокружения на фоне приема препарата с пролонгированным действием была ниже, чем при приеме препарата с немедленным высвобождением [20]. Таким образом, препарат длительного высвобождения может быть столь же полезен в коррекции моторных или немоторных флуктуаций и дискинезий у больных БП, как и препарат с немедленным высвобождением. Вместе с тем более высокая приверженность лечению, достигаемая за счет уменьшения кратности приема препарата, может позволить лучше контролировать симптомы заболевания. Как и при использовании других агонистов, при применении прамипексола повышен риск развития нарушения контроля импульсов, дневной сонливости, отеков на нижних конечностях, психотических нарушений. Пока остается неясным, влияет ли длительное высвобождение препарата и поддержание относительно стабильной его концентрации в крови на риск этих осложнений, которые ограничивают возможность долгосрочного применения АДР.

Таблица 1. Схема титрования доз прамипексола с длительным высвобождением

Неделя	Доза
1-я	0,375 мг 1 раз в день
2-я	0,75 мг 1 раз в день
3-я	1,5 мг 1 раз в день
4-я	2,25 мг 1 раз в день
5-я	3 мг 1 раз в день
6-я	3,75 мг 1 раз в день
7-я	4,5 мг 1 раз в день

### Практические аспекты применения прамипексола с длительным высвобождением в клинической практике

Прамипексол (Мирапекс) с длительным высвобождением показан в тех же ситуациях, что и традиционная форма прамипексола:

- на ранней стадии БП (с целью отсрочить назначение леводопы или минимизировать эскалацию ее дозы);
- на развернутой и поздней стадиях БП (для коррекции моторных или немоторных флуктуаций и дискинезий);
- на любой стадии – для коррекции тремора покоя и депрессивной симптоматики [1, 11, 12].

Если больной в момент начала приема прамипексола не получает АДР, то во избежание побочного действия препарат назначается путем медленного титрования – по той же схеме, что и препарат с немедленным высвобождением. Для этого таблетки прамипексола с длительным высвобождением выпускаются в 7 дозировках: 0,375; 0,75; 1,5; 2,25; 3; 3,75 и 4,5 мг. Лечение начинают с дозы 0,375 мг 1 раз в день, далее при условии хорошей переносимости каждые 7 дней переходят на следующий уровень дозы до достижения оптимального эффекта, максимально до 4,5 мг/сут (табл. 1). После достижения дозы 1,5 мг/сут титрование иногда целесообразно про-

водить медленнее, так как развитие полного лечебного эффекта может потребовать нескольких недель. Рекомендуемая доза для поддерживающей терапии (как на ранней, так и на развернутой или поздней стадиях заболевания) может колебаться от 0,375 до 4,5 мг/сут [3]. Наиболее часто используемая доза – 3 мг/сут. Пациенты должны принимать препарат примерно в одно и то же наиболее удобное для себя время суток. Практический опыт показывает, что у пациентов с ранней стадией БП несколько более

Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что поддержание относительно стабильной концентрации препарата в крови, обеспечивающее более постоянную дофаминергическую стимуляцию, способствует снижению риска дискинезий и их ослаблению, если они успели развиться.

предпочтителен прием препарата в утренние часы. Время приема пищи может не учитываться. Хотя, как и в случае приема прамипексола с немедленным высвобождением, употребление жир-



ной пищи может увеличивать всасывание активного вещества на 25%, что, однако, не оказывает существенного влияния на эффективность препарата.

Если прамипексол начинает принимать пациент, уже находящийся на лечении леводопой, доза последней может быть снижена, однако это не должно быть самоцелью. Снижение дозы леводопы оправдано при возникновении дофаминергических осложнений либо в тех случаях, когда она явно чрезмерна. Наш опыт применения показывает, что после назначения прамипексола больным, ранее принимавшим леводопу, ее дозу в течение первых 6 месяцев удалось снизить более чем у половины больных: у пациентов с I–II стадиями – в среднем на 20%, с III–IV стадиями – на 10%. В то же время если у больных с I–II стадиями первоначальное снижение средней дозы леводопы осталось стабильным по крайней мере в течение 12 мес.,

изводить немедленно (день в день) при соотношении доз 1:1. Например, если больной принимал таблетку прамипексола с немедленным высвобождением по 1 мг 3 раза в день, препарат с длительным высвобождением следует назначить в дозе 3 мг 1 раз в день. В подавляющем большинстве случаев это переключение происходит без существенных отклонений в состоянии пациента, то есть не приводит к ощутимому приращению эффективности лечения (если больной был привержен лечению), но, с другой стороны, не вызовет усиления дискинезий или появления галлюцинаций. Тем не менее у небольшой части пациентов эффективность лечения может снизиться, что потребует увеличения дозы. Некоторая часть пациентов предпочитают препарат с немедленным высвобождением, обеспечивающий более быстрый подъем концентрации активного средства и более высокий пик дозы и, соответственно, более яркий и ощутимый эффект. Тем не менее более стабильная концентрация препарата может ослаблять побочные эффекты, возникающие на пике дозы.

Спектр и частота побочных эффектов при применении прамипексола с длительным высвобождением те же, что и при использовании традиционной формы прамипексола. Следует избегать внезапной отмены прамипексола, не компенсируемой назначением другого дофаминомиметического средства. По общему правилу, дозу прамипексола следует уменьшать на 0,75 мг/сут – до достижения 0,75 мг/сут, в дальнейшем дозу снижают на 0,375 мг/сут. Наличие печеночной недостаточности не требует коррекции дозы препарата, равно как и наличие почечной недостаточности при  $CL_{Cr} > 50$  мл/мин ( $> 3$  л/ч) [3].

Более сложная проблема – перевод с одного АДР на другой. Прежде всего, следует подчеркнуть, что не стоит менять один АДР на другой, если препарат приносит ощутимую пользу. Замена име-

ет смысл, если ранее назначенный АДР в адекватных дозах неэффективен или вызывает неприемлемые нежелательные явления. В этих ситуациях возможны три схемы замены одного АДР на другой [2]. Медленная схема предполагает постепенную отмену одного препарата и последующее титрование дозы второго препарата. Промежуточная схема предполагает разумное наложение во времени постепенной отмены первого и титрования дозы второго препарата. Однако в последние годы чаще используют быструю схему замены препаратов, которая предполагает одномоментный переход с одного препарата на эквивалентную дозу другого препарата. Привлекательность данной схемы определяется не только ее простотой, но и отсутствием опасности ослабления эффективности терапии. Если замену АДР производят из-за недостаточной эффективности, то, безусловно, следует придерживаться принципа эквивалентности доз, согласно которому 1 мг прамипексола примерно соответствует по эффективности 4–5 мг ропинирола, 10 мг бромокриптина и 100 мг пирибедила. Вместе с тем следует учитывать, что отдельные пациенты могут быть более или менее чувствительны к тем или другим препаратам. В силу этого при замене препарата между врачом и пациентом должна существовать возможность обратной связи. Если замена агонистов проводится из-за плохой переносимости ранее принимаемого препарата, то при переключении новый препарат следует назначить в дозе ниже эквивалентной.

Таким образом, возможность приема препарата один раз в день – главное преимущество формы прамипексола с длительным высвобождением. Появление такой формы делает лечение БП более удобным для пациентов, повышает их приверженность терапии, расширяет возможности индивидуализации терапии, обеспечивает круглосуточный контроль симптомов заболевания. ✱

Возможность приема препарата один раз в день – главное преимущество формы прамипексола с длительным высвобождением. Появление такой формы делает лечение БП более удобным для пациентов, повышает их приверженность терапии, расширяет возможности индивидуализации терапии, обеспечивает круглосуточный контроль симптомов заболевания.

то у больных с III–IV стадиями к концу года наблюдения для поддержания мобильности дозу леводопы пришлось вновь увеличить, вследствие чего средняя доза леводопы вернулась к исходному уровню [7].

Если больной ранее принимал традиционный препарат прамипексола, то перевод следует про-

Для лечения начальных и развернутых стадий  
болезни Паркинсона

# В ритме С ЖИЗНЬЮ



Реклама

  
**Мирапекс<sup>®</sup>**

таблетки прамипексола

**Контроль движения и даже больше**

 **Boehringer  
Ingelheim**

Пер. уд.: П № 015908/01 от 02.08.2010



# Литература

**О.С. ЛЕВИН**

**Перспективы применения прамипексола с длительным высвобождением в лечении болезни Паркинсона**

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999.
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2011. 351 с.
3. Chwieduk C.M., Curran M.P. Pramipexole extended release in Parkinson's disease // CNS Drugs. 2010. Vol. 24. № 4. P. 327–336.
4. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2005. Vol. 20. № 11. P. 1502–1507.
5. Jenner P., Könen-Bergmann M., Schepers C., Haertter S. Pharmacokinetics of a once-daily extended-release formulation of pramipexole in healthy male volunteers: three studies // Clin. Ther. 2009. Vol. 31. № 11. P. 2698–2711.
6. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // РМЖ. 2000. № 15–16. С. 643–646.
7. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цередодном Б. Эффективность прамипексола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования) // Фарматека. 2007. № 1. С. 28–34.
8. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость прамипексола при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона // Неврологич. журн. 2004. № 3. С. 25–30.
9. Dziedzicka-Wasylewska M., Ferrari F., Johnson R.D. et al. Mechanisms of action of pramipexole: effects on receptors // Rev. Contemp. Pharmacother. 2001. Vol. 12. P. 1–31.
10. Kvermmo T., Härtter S., Bürger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists // Clin. Therap. 2006. Vol. 28. P. 1065–1078.
11. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цередодном Б. и др. Влияние дофаминергической терапии на нейропсихологические функции у больных болезнью Паркинсона // Неврологич. журн. 2004. № 3. С. 31–37.
12. Протокол ведения больных «Болезнь Паркинсона» // Пробл. стандартизац. в здравоохран. 2005. № 3. С. 74–166.
13. Mireau J., Schneider F.J., Ensinger H.A. et al. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D2, D3 and D4 receptors // Eur. J. Pharmacol. 1995. Vol. 290. № 1. P. 29–36.
14. Möller J.C., Oertel W.H. Pramipexole in the treatment of Parkinson's disease: new developments // Expert Rev. Neurother. 2005. Vol. 5. № 5. P. 581–586.
15. Rascol O., Barone P., Debieveure C.D. Overnight switching from immediate- to extended-release (ER) in early Parkinson's disease // Neurology. 2009. Vol. 72. № 11. Suppl. P. A320.
16. Mizuno Y., Yamamoto M., Kuno S. et al. Efficacy of pramipexole extended release (ER) and switching from pramipexole immediate release (IR) to ER in Japanese advanced Parkinson's disease (PD) patients // Proceedings of the 18th WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Miami Beach, USA, 2009. Poster 2.192.
17. Poewe W., Rascol O., Barone P. et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial // Neurology. 2011. Vol. 77. № 8. P. 759–766.
18. Salin L., Hauser R., Koester J. et al. Double-blind evaluation of pramipexole extended-release (ER) in early Parkinson's disease // Neurology. 2009. Vol. 72. № 11. Suppl. 3. P. A412–413.
19. 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. Disord. 2010. Vol. 25. № 15. P. 2542–2549.
20. Schapira A., Barone P., Hauser R.A. et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease // Neurology. 2011. Vol. 77. № 8. P. 767–774.

**Я.И. ЛЕВИН, А.Ш. ТХОСТОВ, Е.И. РАСКАЗОВА**

**Клинико-психологические факторы эффективности лечения больных инсомнией препаратом Кластерфрау МЕЛИСАНА®**

1. Вейн А.М. Сон. Тайны и парадоксы. М., 2003. 196 с.
2. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы / под ред. Я.И. Левина. М., 2005. 115 с.
3. Левин Я.И. Нарушения сна // Национальное руководство по неврологии / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М., 2009. С. 548–565.
4. Левин Я.И. Парадигма медицины сна в современной медицине // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2011. № 2. С. 14–22.
5. Geist-Martin P., Ray E., Sharf B. Communicating health: personal, cultural, and political complexities. Belmont, 2003.
6. Principles and practice of sleep medicine / eds. M. Kryger, T. Ross, W. Dement. Philadelphia, 2005. P. 547–575, 615–622, 714–746, 1297–1349.
7. Harvey K., Espie C. Development and preliminary validation of the glasgow content of thoughts inventory (GCTI): a new measure for the assessment of pre-sleep cognitive activity // Br. J. Clin. Psychol. 2004. Vol. 43. Pt. 4. P. 409–420.
8. Morin C.M. Insomnia: psychological assessment and management. NY, 1993.
9. Harvey A.G., Farrel C. The efficacy of a pennebaker-like writing intervention for poor sleepers // Behavioral Sleep Medicine. 2003. Vol. 1. № 2. P. 115–124.
10. Рассказова Е.И. Нарушения психологической саморегуляции при невротической инсомнии: дисс. ... канд. психол. наук. М., 2008. 220 с.
11. Рассказова Е.И. Представления о сне и бессоннице у больных хронической инсомнией и испытуемых без нарушений сна // Новое в психологии. Сборник статей молодых ученых факультета психологии МГУ. М., 2006. С. 186–195.
12. Bastein C., Vallieres A., Morin C. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research // Sleep. Med. 2001. Vol. 2. № 4. P. 297–307.
13. Savard M.-H., Sasavard J., Simard S., Ivers H. Empirical validation of the insomnia imagery and verbal thoughts // Br. J. of Clinical Psychology. 2005. Vol. 42. P. 271–288.
14. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб., 2001. 272 с.
15. Соколова Е.Т., Николаева В.В. Особенности личности при пограничных расстройствах и соматических заболеваниях. М., 1995. 359 с.
16. Тхостов А.Ш., Левин Я.И., Рассказова Е.И. Психологическая модель невротической инсомнии: факторы хронификации // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2007. № 3. С. 44–57.
17. Rechtchaffen A., Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects. Bethesda, Washington, 1968. 235 p.

**О.В. ВОРОБЬЕВА**

**Постинсультная депрессия: необходимость назначения антидепрессантов**

1. Воробьева О.В. Депрессия как фактор, сопутствующий цереброваскулярной болезни // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 2. С. 129–132.