



Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова,  
кафедра нервных  
болезней

# Опыт применения прамипексола пролонгированного действия при болезни Паркинсона

А.В. Обухова

Адрес для переписки: Анастасия Васильевна Обухова, nasta-duk@yandex.ru

*На примере прамипексола быстрого высвобождения и прамипексола пролонгированного действия рассматриваются возможности применения агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона. Отмечается, что прамипексол пролонгированного действия обеспечивает более равномерную концентрацию действующего вещества в плазме и в мозге, что, согласно концепции постоянной дофаминергической стимуляции, позволяет более эффективно контролировать симптомы заболевания. Приведенные клинические случаи подтверждают, что прамипексол пролонгированного действия эффективен как на ранних стадиях болезни Паркинсона в виде монотерапии, так и на поздних стадиях в сочетании с препаратами леводопы.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, прамипексол

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, связанное

с преимущественной дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции и снижением уровня дофамина в базальных

ганглиях. Помимо этого, в патогенезе БП важную роль играет относительный избыток ацетилхолина и глутамата, а также недостаточный синтез норадреналина и серотонина. Причины развития нейродегенеративного процесса окончательно не установлены. Заболевание является в основном sporadическим, его частота увеличивается с возрастом.

## Клиническая картина БП

Ядром клинической картины являются двигательные нарушения в виде гипокинезии, мышечной ригидности и тремора покоя, по мере прогрессирования заболевания развиваются поструральные нарушения. Кроме этого, в картине болезни наблюдаются и так называемые немоторные симптомы (вегетативные, когнитивные, эмоциональные, сенсорные, а также нарушения сна и бодрствования), которые не-



редко предшествуют развитию двигательного дефицита. С помощью современных методов функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография) установлено, что первые двигательные нарушения появляются, когда уже более половины нейронов черной субстанции погибло и уровень дофамина в полосатом теле снизился более чем на 80%. Таким образом, премоторная, или преклиническая, стадия заболевания, то есть период удовлетворительной компенсации недостаточной функции дофаминергической nigrostriарной системы, может составлять несколько лет. Длительный латентный период обуславливает актуальность проблем диагностики заболевания до развития клинических проявлений и разработки препаратов, замедляющих процесс нейродегенерации, с целью проведения превентивной патогенетической терапии. К сожалению, возможности современной неврологии в реализации стратегии нейропротекции остаются чрезвычайно ограниченными. Во-первых, заболевание является преимущественно спорадическим, поэтому достаточно трудно выявить группу риска, во-вторых, отсутствуют адекватные биомаркеры – биохимические, нейрофизиологические, молекулярно-генетические и др. Высокая стоимость методов функциональной нейровизуализации не позволяет широко использовать их в практике. Кроме этого, на сегодняшний день нет однозначных доказательств нейропротективного действия каких-либо средств при болезни Паркинсона [1, 2].

### Лечение БП

В настоящее время наиболее разработанным направлением терапии БП является симптоматическое лечение. Как уже говорилось, для нейротрансмиттерного баланса при БП характерно снижение уровня дофамина и повышение активности холинергических и глутаматергических систем, следовательно, целью фармакотера-

пии является коррекция данных нарушений. В современной фармакологии используются четыре основные группы препаратов, оказывающих влияние на дофаминергические системы головного мозга.

1. Препараты леводопы – метаболитического предшественника дофамина.
2. Агонисты дофаминовых рецепторов, непосредственно стимулирующие рецепторы дофамина.
3. Ингибиторы моноаминоксидазы В, уменьшающие распад дофамина в синапсе.
4. Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, уменьшающие периферический распад леводопы, удлиняющие период ее полужизни в плазме.

Кроме дофаминергических препаратов в лечении БП применяются также холинолитики, подавляющие повышенную холинергическую активность, и препараты амантадина, снижающие активность глутаматергической системы.

Итак, в распоряжении невролога имеются различные препараты для лечения болезни Паркинсона. Однако врач должен не только выбрать стартовый препарат и принять решение о сроках начала терапии, но и заранее определить долгосрочную стратегию ведения пациентов с учетом закономерного прогрессирования симптоматики и изменений, возникающих на разных стадиях.

Первый вопрос – когда начинать лечение? Длительное время существовало мнение о том, что лечение БП необходимо начинать тогда, когда симптомы болезни нарушают бытовую и социальную сферы жизни. Однако сегодня появились теоретические и практические основания для пересмотра этой точки зрения. Более перспективным и эффективным считается начало фармакотерапии сразу после диагностики БП [3].

Второй вопрос – начинать лечение с монотерапии или комбинации препаратов с различным механизмом действия? Предпочтительной

является монотерапия, с постепенным увеличением дозы препарата до оптимальной (метод титрования дозы). Если после достижения максимальной терапевтической дозы в течение месяца нет регресса симптоматики или лекарство плохо переносится, необходимо заменить препарат. В случае, если препарат оказывает недостаточный эффект, а увеличение дозы затруднено из-за плохой переносимости, следует рассмотреть возможность добавления второго противопаркинсонического средства из другой фармакологической группы. В некоторых случаях комбинированная терапия позволяет достигнуть хорошего эффекта при назначении меньших доз лекарств, что снижает потенциальный риск побочных эффектов каждого из препаратов [1, 3].

Третий вопрос – с какого препарата начинать терапию? Выбор препарата для начала медикаментозной терапии определяется возрастом больного, формой заболевания и уровнем необходимой функциональной активности больного. Таким образом, на выбор препарата влияет не только объективная оценка выраженности двигательных симптомов, но и субъективные факторы (личность больного, его психологические установки, а также социальный статус пациента и особенности его работы). Следует объяснить пациенту, что терапия не всегда позволяет полностью устранить все симптомы, целью лечения является обеспечение оптимального уровня повседневной активности в течение максимально длительного периода. Кроме того, назначая стартовый препарат, необходимо учитывать долгосрочные перспективы лечения и неизбежное развитие осложнений терапии на поздних стадиях заболевания.

Из всех противопаркинсонических препаратов наиболее эффективным средством лечения БП являются препараты леводопы. Однако несмотря на выраженный симптоматический эффект, через

Неврология



несколько лет от начала заболевания у большинства пациентов развиваются центральные побочные эффекты – колебания состояния больного в течение дня (моторные флуктуации) [2, 4]. Кроме этого, могут возникнуть разнообразные лекарственные дискинезии (хореоформные дискинезии пика дозы, дистония конца дозы, двухфазная дискинезия и т.д.). Многочисленные исследования механизма развития флуктуаций и дискинезий показали, что, с одной стороны, они обусловлены коротким периодом полужизни леводопы в крови, с другой – неуклонно прогрессирующей дегенерацией нейронов черной субстанции [2, 4]. Вследствие уменьшения численности дофаминергических окончаний утрачивается их «буферная» функция – способность накапливать и стабильно высвобождать дофамин, образованный из леводопы. Таким образом, концентрация дофамина в базальных ганглиях попадает в зависимость от колебаний уровня леводопы в плазме крови. Вскоре после приема очередной дозы она резко повышается, затем быстро падает. В результате стимуляция дофаминовых рецепторов становится нестабильной, что изменяет их чувствительность и функциональное состояние базальных ганглиев. Помимо длительности заболевания на выраженность моторных флуктуаций и дискинезий оказывают влияние срок применения и суммарная доза леводопы.

С целью предотвращения данных осложнений уже через 10 лет после внедрения препаратов леводопы была поставлена задача поиска новых лекарственных средств, действующих в обход неуклонно погибающих нигростриарных нейронов, то есть препаратов, непосредственно стимулирующих дофаминовые рецепторы [4]. Такими препаратами, воспроизводящими эффект дофамина, стали агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), которые обладают следующими преимуществами:

- более длительный (по сравнению с леводопой) период полужизни и более стабильная стимуляция дофаминовых рецепторов;
- меньший риск развития моторных флуктуаций и дискинезий;
- отчетливая эффективность в отношении тремора;
- отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами, что позволяет принимать препараты вне зависимости от приема пищи;
- отсутствие необходимости дальнейшего метаболизирования в центральной нервной системе;
- антидепрессивный эффект некоторых препаратов.

Одним из наиболее эффективных препаратов этой группы является неэрголиновый АДР – прамипексол, преимущественно действующий на D<sub>3</sub>-подтип D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов. Препарат используется в мире уже более 15 лет и в многочисленных исследованиях продемонстрировал свою эффективность как на ранних стадиях БП в качестве монотерапии, так и на развернутых стадиях в сочетании с препаратами леводопы [5–8]. Важно, что прамипексол уменьшает выраженность тремора у больных с труднокурабельной дрожательной формой болезни. Благодаря селективной стимуляции D<sub>3</sub>-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологический

статус и уменьшает степень выраженности депрессивного синдрома у больных с БП [9–11].

В 2012 г. в России была зарегистрирована новая форма прамипексола длительного высвобождения – Мирапекс ПД. В отличие от традиционной формы прамипексола с немедленным высвобождением, который необходимо принимать три раза в день, новая форма предполагает однократный прием в течение суток. Активное действующее вещество в таблетках обеих форм идентичное, однако благодаря особой структуре таблетки Мирапекса ПД прамипексол равномерно высвобождается на протяжении всего кишечника в течение 24 часов, что позволяет обеспечивать терапевтическую концентрацию лекарственного вещества в организме в течение длительного периода времени [12, 13].

В чем же преимущества препарата пролонгированного действия? Во-первых, благодаря более стабильным концентрациям в плазме на протяжении суток повышается эффективность лечения в ночное время и в ранние утренние часы. Во-вторых, более простая схема приема определяет более высокую приверженность пациентов к лечению. Приверженность пациентов к терапии при болезни Паркинсона играет существенную роль в достижении оптимальных результатов лечения. Известно, что при многих хронических заболеваниях приверженность пациентов к терапии очень низкая. По данным различных авторов, при БП она не превышает 50% [14]. Это связано со многими причинами: ежедневный прием препаратов в течение многих лет, постоянное усложнение схемы приема, связанное с прогрессированием заболевания и появлением новых симптомов, и т.д. Одним из методов повышения приверженности к терапии является упрощение графика приема препаратов, в том числе за счет уменьшения кратности приема при использовании комбиниро-

Благодаря селективной стимуляции D<sub>3</sub>-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологический статус и уменьшает степень выраженности депрессивного синдрома у пациентов с болезнью Паркинсона.



ванных лекарственных средств или препаратов пролонгированного действия [15, 16].

### **Прамипексол пролонгированного действия на ранних стадиях БП**

В работе с больными БП можно выделить несколько этапов, требующих от врача особого внимания. Одним из них является диагностика заболевания на ранних стадиях, сообщение больному диагноза и решение вопроса о стартовой терапии. Это ключевой этап, определяющий тактику в целом, степень доверия пациента к доктору и приверженность его к терапии в дальнейшем. Распространено мнение, что болезнь Паркинсона возникает лишь в пожилом возрасте, хотя, согласно данным литературы, от 4 до 19% больных БП заболевают в возрасте до 50 лет [17, 18]. Нередко пациенты отвергают поставленный диагноз, особенно это касается относительно молодых лиц, начинают менять докторов в поисках альтернативного диагноза. Многие испытывают страх перед перспективой пожизненной приема медикаментозной терапии, высказывают опасения по поводу возможности дальнейшей трудовой деятельности. В этой ситуации очень важна роль врача, который должен в максимально доступной форме объяснить пациенту сущность болезни, рассмотреть пути коррекции имеющихся нарушений. Именно у относительно молодых, работающих пациентов применение пролонгированных препаратов значительно повышает приверженность лечению. Наш опыт показывает, что назначение стартового препарата однократно утром оказывает меньший психологический дистресс, пациенты лучше придерживаются графика приема. В принципе удобство однократного приема отмечается всеми пациентами, независимо от возраста и стадии болезни. При проведении клинических исследований с целью сравнения традиционной и пролонгированной формы прамипексола изучался вопрос

удобства использования этих форм препарата. Среди пациентов с ранней стадией БП почти 94% респондентов отдали предпочтение препарату с однократным приемом, аналогичная картина наблюдалась среди пациентов с развернутыми стадиями болезни – пролонгированную форму выбрали 89% участников опроса. Причем пациенты на развернутых стадиях, получающие препараты леводопы в сочетании с другими противопаркинсоническими препаратами в многократном режиме, все равно отметили удобство однократного приема [19]. Нельзя исключить, что это было связано с психологическим ощущением уменьшения количества ежедневно принимаемых медикаментов. Одним из значительных преимуществ применения АДР, в том числе прамипексола на ранних стадиях БП, является возможность отсрочить назначение препаратов леводопы, не жертвуя при этом эффективностью терапии и качеством жизни пациентов [20–22].

### **Клиническое наблюдение 1**

Пациентка 58 лет, школьная учительница, обратилась с жалобами на нарушение сна, боли в левом плечевом суставе, неловкость и эпизодический тремор в левой руке, усиливающийся при волнении. Боли в плече впервые отметила около полутора лет назад, лечилась у мануального терапевта с кратковременным положительным эффектом. Год назад появилась неловкость в левой руке, однако пациентка правша, поэтому это ей существенно не мешало и было расценено как проявление остеохондроза. Спустя 3 месяца появился эпизодический тремор в руке, в связи с чем она обратилась к неврологу. Был поставлен диагноз «болезнь Паркинсона», однако от специфической терапии было решено воздержаться. На момент осмотра в неврологическом статусе отмечается повышение тонуса по пластическому типу в левой руке, олигобрадикинезия в пробах

Постепенное высвобождение прамипексола пролонгированного действия обеспечивает более равномерную концентрацию препарата в плазме и в мозге, что, согласно концепции постоянной дофаминергической стимуляции, позволяет более эффективно контролировать симптомы заболевания.

слева, тремор покоя в левой руке, ахейрокинез слева. Со слов пациентки, при длительной ходьбе отмечается отставание левой ноги. Постуральных нарушений нет. Диагноз: болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, 1-я стадия по Хен – Яру.

Во время разговора обращает на себя внимание сниженный фон настроения, фиксация на своих ощущениях. При волнении тремор значительно усиливается. Пациентка прочитала в Интернете о своем заболевании, беспокоится о возможности продолжать трудовую деятельность, рассуждает о прогрессировании болезни и неизбежной инвалидизации. Больной были предложены опросники депрессии Бека и Гамильтона, выявлены умеренно выраженные депрессивные расстройства.

С пациенткой проведена беседа, разъяснены все возможности современной терапии заболевания. С учетом относительно молодого возраста и ранней стадии заболевания было принято решение начать терапию АДР – Мирапексом. Так как пациентка работает и не всегда может соблюдать трехкратный прием препарата, была назначена пролонгированная форма – Мирапекс ПД по стандартной схеме. Больная была предупреждена о возможных побочных эффектах терапии и способах их коррекции.

На осмотре через 1,5 месяца отмечено значительное улучшение



состояния. Прошли боли в плече, нормализовался сон, улучшился фон настроения. При осмотре тремора нет, минимальная гипокинезия в пробах, тонус не изменен. Пациентка продолжает работать, практически полностью справляется с нагрузками. Препарат переносит хорошо, с ее слов, в течение первой недели отмечала небольшую тошноту, однако это не послужило поводом для отмены препарата.

Таким образом, назначение в качестве стартового препарата Мирапекса ПД в режиме монотерапии позволило добиться улучшения двигательных функций, нормализовать сон, стабилизировать фон настроения. Однократный режим дозирования и хороший симптоматический эффект способствовали улучшению качества жизни и высокой приверженности пациентки к терапии.

#### **Прамипексол пролонгированного действия на развернутых стадиях БП**

На определенной стадии болезни все пациенты вынуждены начинать прием препаратов леводопы, так как лекарственные средства других групп уже не могут компенсировать все нарастающий двигательный дефицит. Как уже говорилось ранее, по мере течения болезни Паркинсона и на фоне получаемой терапии происходит постепенная трансформация клинической картины заболевания, появляются моторные флуктуации и дискинезии. Большую роль в патогенезе данных расстройств играет короткий период полужизни леводопы и связанное с этим пульсирующее воздействие на дофаминовые рецепторы. Таким образом, постоянная дофаминергическая стимуляция рассматривается как основное направление коррекции осложнений, возникающих на фоне длительной терапии препаратами леводопы.

На развернутых и поздних стадиях БП прамипексол за счет длительной активации дофаминовых рецепторов способствует умень-

шению выраженности моторных флуктуаций и дискинезий, уменьшает продолжительность периода «выключения», а также позволяет снизить суточные дозы препаратов леводопы [8, 23]. Эффективность новой пролонгированной формы прамипексола – Мирапекса ПД – была продемонстрирована в исследовании пациентов на развернутых и поздних стадиях БП [24, 25].

#### **Клиническое наблюдение 2**

Пациентка Ф., 70 лет, пенсионерка. Считает себя больной около 6 лет. Заболевание дебютировало тремором и неловкостью в правой руке. Диагноз болезни Паркинсона был установлен через полгода с момента появления первых симптомов. Был назначен Проноран 50 мг 3 р/сут, который больная получала в течение года с положительным эффектом. Через 1,5 года отметила появление тремора в правой руке, появились затруднения при ходьбе в виде укорочения длины шага и неустойчивости. К терапии было решено добавить небольшие дозы препаратов леводопы – Мадопар 250 мг по 1/2 таблетки 4 р/сут. Пациентка отметила значительное улучшение – улучшилась ходьба, уменьшился тремор. Чувствовала себя удовлетворительно. Однако на фоне приема Мадопара 250 мг 1/2 таблетки 4 р/сут и Пронорана 50 мг 3 р/сут отметила нарастание симптомов. Так, перед приемом очередной дозы леводопы усиливались скованность, дрожание, нарастали поздние нарушения, ухудшалась ходьба. Кроме того, отмечала болезненные сведения в ногах в утренние часы. Вышеуказанные симптомы проходили через 30–40 минут после приема очередной дозы препаратов леводопы. У пациентки был диагностирован феномен «истощения конца действия дозы», проявляющийся постепенным ослаблением эффекта к концу действия разовой дозы леводопы и усилением симптомов паркинсонизма к моменту приема очередной дозы. Ослабление

дофаминергической стимуляции в утренние часы проявлялось дискинезией «выключения» в виде болезненной дистонии в стопах. Было принято решение не увеличивать дозу Мадопара, а усилить терапию агонистами дофаминовых рецепторов. Поскольку пациентка уже получала максимально возможную дозу Пронорана в составе комбинированной терапии, была предпринята попытка смены АДР. Вместо Пронорана больной был назначен Мирапекс ПД в дозе 1,5 мг однократно утром. Переключение с одного АДР на другой было проведено одновременно, в эквивалентных дозировках, накануне пациентка приняла вечернюю дозу Пронорана, утром следующего дня – 1,5 мг Мирапекса ПД. В течение последующих двух недель доза препарата была увеличена до 3 мг однократно утром. На фоне оптимизации терапии больная отметила значительное улучшение состояния, удлинился период действия разовой дозы леводопы, улучшился сон, перестали беспокоить болезненные сведения в ногах.

Таким образом, добавление Мирапекса ПД в схему терапии на развернутых стадиях болезни позволило нивелировать колебания двигательной активности, уменьшить время «выключения» и купировать дискинезию «конца дозы».

#### **Перевод пациентов с Мирапекса на Мирапекс ПД**

Мы имеем большой опыт работы с прамипексолом немедленного высвобождения, поэтому появление новой пролонгированной формы поставило вопрос об эквивалентности обеих форм препарата и возможности перехода от одной формы к другой. В последние годы был проведен ряд исследований, которые показали, что обе формы препарата равноценны по безопасности и переносимости и смена препарата может осуществляться одновременно без потери эффективности [26–28].



### Клиническое наблюдение 3

Пациент 56 лет, директор строительной фирмы, обратился с жалобами на тремор, скованность и неловкость в правой руке, изменение почерка. Впервые изменение почерка отметил около трех лет назад. Через год присоединилась неловкость в руке, появились трудности при выполнении тонких движений кисти – застегивании пуговиц, печатании на компьютере. За медицинской помощью не обращался. Последние полгода беспокоит мелкоамплитудный тремор в правой руке, усиливающийся при волнении. Два месяца назад пациент обратился в клинику. Во время беседы с больным обращали на себя внимание гипомимия, замедленная и монотонная речь. В неврологическом статусе выявлялся повышенный тонус в аксиальной мускулатуре и правой руке, при проведении «зеркальных проб» легкое повышение тонуса было обнаружено и в левом лучезапястном суставе. Тремор покоя справа. Четко выраженная гипокинезия в правых конечностях. Ослабление содружественных движений рук при ходьбе. Диагноз: болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, 2-я стадия по Хен – Яру. Пациенту был назначен Мирапекс в дозе 1 мг 3 р/сут. По мере наращивания дозы был отмечен положительный эффект в виде уменьшения скованнос-

ти, тремор практически не беспокоил, за исключением эпизодического дрожания в руке при волнении. Объективно возросли темп и амплитуда движений при выполнении проб на гипокинезию. Основной жалобой пациента на момент осмотра была выраженная сонливость. Она носила пароксизмальный характер и чаще всего возникала через некоторое время после приема очередной дозы. С учетом специфики работы эта проблема была достаточно значимой, и пациент вновь обратился в клинику для подбора новой схемы терапии. При планировании лечения мы исходили из того, что проводимая ранее терапия оказала достаточно хороший эффект и эпизоды сонливости имели четкую временную связь с приемом препарата. Было принято решение перевести больного на пролонгированную форму – Мирапекс ПД в эквивалентной дозировке однократно на ночь. Переноса приема на вечернее время, мы руководствовались тем, что при терапии стандартной формой Мирапекса максимальная сонливость развивалась вскоре после приема очередной дозы. Так как пациент принимал стандартный Мирапекс в дозе 1 мг 3 р/сут, то переход на пролонгированную форму был осуществлен в эквивалентной дозе 3 мг 1 р/сут на ночь. На фоне изменения схемы приема было отмечено уменьше-

ние сонливости в дневное время, улучшение сна ночью, при этом сохранялся положительный эффект в отношении двигательных нарушений, который был достигнут ранее.

В данном случае продемонстрирована возможность перевода больных в течение суток со стабильной дозы стандартного прамипексола, принимаемого 3 раза в день, на новую пролонгированную форму в той же дозе без потери эффективности. Более стабильная концентрация прамипексола в течение суток при приеме Мирапекса ПД позволила уменьшить такие побочные эффекты препарата, как императивные засыпания в течение дня.

### Заключение

Новая форма прамипексола пролонгированного действия имеет большое преимущество в виде однократного приема в течение суток, что упрощает схему приема и повышает приверженность больных терапии. Постепенное высвобождение препарата обеспечивает более равномерную концентрацию в плазме и в мозге, что, согласно концепции постоянной дофаминергической стимуляции, позволяет более эффективно контролировать симптомы заболевания. Препарат эффективен как на ранних стадиях БП в виде монотерапии, так и на поздних стадиях в сочетании с препаратами леводопы. \*

### Литература

1. Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона // Российский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 10. С. 604–608.
2. Schapira A.H., McDermott M.P., Barone P. et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial // Lancet Neurol. 2013. Vol. 12. № 8. P. 747–755.
3. Артемьев Д.В., Обухова А.В. Современные подходы к лечению ранних стадий болезни Паркинсона // Consilium medicum. 2008. Т. 10. № 7. С. 101–104.
4. Артемьев Д.В. Эволюция дофаминергической терапии болезни Паркинсона. Руководство для врачей // Материалы I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». М., 2008. С. 147–150.
5. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н. и др. Семилетний опыт применения Мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 11. С. 26–32.
6. Федорова Н.В., Кулуа Т.К. Опыт применения прамипексола в лечении болезни Паркинсона // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 2. С. 103–107.
7. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость прамипексола (Мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона // Неврологический журнал. 2004. Т. 9. № 3. С. 25–30.



8. Reichmann H., Brecht M.H., Köster J. et al. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease // *CNS Drugs*. 2003. Vol. 17. № 13. P. 965–973.
9. Нодель М.П., Яхно Н.Н. Мирапекс (прамипексол) в лечении не двигательных нарушений при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. Т. 108. № 5. С. 32–38.
10. Barone P., Scarzella L., Marconi R. et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study // *J. Neurol*. 2006. Vol. 253. № 5. P. 601–607.
11. Lemke M.R., Brecht H.M., Koester J. et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with Pramipexole // *J. Neuropsych. Clin. Neurosci*. 2005. Vol. 17. № 2. P. 214–220.
12. Antonini A., Calandrella D. Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients // *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2011. Vol. 7. P. 297–302.
13. Chwieduk C.M., Curran M.P. Pramipexole extended release: in Parkinson's disease // *CNS Drugs*. 2010. Vol. 24. № 4. P. 327–336.
14. Тумгоева А.И., Шиндряева Н.Н., Левин О.С. Приверженность к терапии больных с болезнью Паркинсона // *Уральский медицинский журнал*. 2011. № 10. С. 58–62.
15. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // *Clin. Ther*. 2001. Vol. 23. № 8. P. 1296–1310.
16. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease // *Mov. Disord*. 2005. Vol. 20. № 11. P. 1502–1507.
17. Обухова А.В., Артемьев Д.В. Паркинсонизм на специализированном амбулаторном приеме (опыт работы специализированного консультативного приема больных с паркинсонизмом) // *Неврологический журнал*. 2009. № 6. С. 48–54.
18. Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Bernstein A.L. et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity // *Am. J. Epidemiol*. 2003. Vol. 157. № 11. P. 1015–1022.
19. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol*. 2013. Vol. 20. № 1. P. 50–56.
20. Hauser R.A., Schapira A.H., Rascol O. 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.
21. Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a 4-year randomized controlled trial // *Arch. Neurol*. 2004. Vol. 61. № 7. P. 1044–1053.
22. Poewe W., Rascol O., Barone P. Extended-release pramipexole in early Parkinson's disease: a 33-week randomized controlled trial // *Neurology*. 2011. Vol. 77. № 8. P. 759–766.
23. Utsumi H., Okuma Y., Kano O. et al. Evaluation of the efficacy of pramipexole for treating levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease // *Intern. Med*. 2013. Vol. 52. № 3. P. 325–332.
24. Левин О.С., Тумгоева А.И. Применение новой лекарственной формы агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении болезни Паркинсона // *Справочник поликлинического врача*. 2011. № 8. С. 53–57.
25. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial // *Neurology*. 2011. Vol. 77. № 8. P. 767–774.
26. Федорова Н.В. Прамипексол пролонгированного действия – новое терапевтическое направление в лечении болезни Паркинсона // *Consilium medicum*. 2011. № 9. С. 15–20.
27. 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. Disord*. 2010. Vol. 25. № 14. P. 2326–2332.
28. Eisenreich W., Sommer B., Hartter S. et al. Pramipexole extended release: a novel treatment option in Parkinson's disease // *Parkinson's Dis*. 2010. Vol. 2010. ID 612619.

### Experience of using long-acting pramipexole in patients with Parkinson's disease

A.V. Obukhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Neurology Department

Contact person: Anastasiya Vasilyevna Obukhova, nasta-duk@yandex.ru

Administration of fast-release pramipexole and long-acting pramipexole as dopamine receptor agonists in patients with Parkinson's disease is discussed. There was shown that long-acting pramipexole was providing with a more stable concentration of the active compound both in serum and brain, that according to the therapeutic concept of continuous dopaminergic stimulation it allowed to more effectively control symptoms of disease. Medical cases reported in paper confirm that long-acting pramipexole was effective both at early stages of Parkinson's disease as monotherapy as well as at late stages when it was combined with levodopa.

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