



Применение прамипексола с длительным высвобождением в лечении болезни Паркинсона

О.С. Левин

Адрес для переписки: Олег Семенович Левин, oslevin@mail.ru

В статье рассматриваются клинико-фармакологические особенности прамипексола быстрого и длительного высвобождения. Представлены данные многочисленных исследований эффективности препарата на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона. Даны рекомендации по переходу с одной формы препарата на другую. Отмечается, что прамипексол длительного высвобождения, допускающий однократный прием в течение дня, делает терапию болезни Паркинсона не только более удобной, но и более эффективной, обеспечивая высокую приверженность пациентов лечению.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, леводopa, прамипексол длительного высвобождения

Введение

Болезнь Паркинсона – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, требующее постоянного приема лекарственных средств, корригирующих 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, позволяет в течение многих лет эффективно контролировать основные

двигательные симптомы болезни Паркинсона, поддерживать мобильность и повседневную активность, а в конечном итоге – увеличивать выживаемость больных [1, 2].

Однако по мере прогрессирования заболевания неизбежно увеличивается число необходимых препаратов и растет кратность их приема. Чем сложнее становится схема лечения, тем чаще пациент намеренно или ненамеренно отклоняется от назначений врача, приверженность терапии снижается. В этой связи разработка

новых лекарственных форм противопаркинсонических препаратов, обеспечивающих длительное высвобождение агонистов дофаминовых рецепторов и допускающих однократный прием препарата в течение дня, делает терапию не только более удобной, но и более эффективной (особенно длительную). Кроме того, при медленном высвобождении лекарственного средства в течение суток достигается стабильная концентрация действующего вещества в крови, что может обеспечить лучшую переносимость и эффективный контроль симптомов заболевания как в дневное, так и в ночное время [3–5].

Клинико-фармакологические особенности прамипексола

Прамипексол (препарат Мирапекс) – синтетический неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов, преимущественно действующий на дофаминовые рецепторы D3, относящиеся к группе D2-подобных рецепторов, в стриатуме и лимбической системе. Прамипексол относится к наиболее часто применяемым в мире агонистам дофаминовых рецепторов и активно используется в лечении болезни Паркинсона



с 1998 г. Контролируемые исследования и многолетний практический опыт показывают, что прамипексол может быть полезен как на ранней, так и на развернутой или поздней стадиях заболевания.

На ранней стадии болезни Паркинсона прием прамипексола (в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором моноаминоксидазы типа В, амантадином или холинолитиком) позволяет существенно уменьшить основные симптомы паркинсонизма и отсрочить назначение препаратов леводопы, нередко на несколько лет. При этом снижается риск развития моторных флуктуаций и дискинезий, неизбежно возникающих на фоне длительной терапии леводопой. Длительные проспективные исследования показывают, что у пациентов, лечившихся прамипексолом, даже через шесть лет терапии частота дискинезий была ниже, чем у пациентов, изначально принимавших препарат леводопы [6–10].

Низкая частота дискинезий при применении прамипексола и других агонистов дофаминовых рецепторов 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 может основываться на трех факторах. Во-первых, у части больных с выраженным тремором покоя (в том числе сохраняющимся при удержании позы) благодаря прамипексолу уменьшается дрожание, даже если оно было резистентным к средним дозам леводопы. Во-вторых, по данным целой серии исследований, в том числе плацебоконтролируемых, прамипексол оказывает антидепрессивный эффект у пациентов с болезнью Паркинсона с умеренной степенью депрессии,

причем этот эффект сопоставим с действием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В-третьих, в эксперименте показан нейротропный эффект прамипексола, который 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, опосредованного активацией D2-рецепторов, а также ослаблением эксцитотоксического влияния расторможенного субталамического ядра на нейроны черной субстанции [5, 11–14].

Тем не менее по мере прогрессирования заболевания эффективность монотерапии агонистами дофаминовых рецепторов неизбежно снижается, возникает потребность в приеме препаратов леводопы. В условиях снижения численности нигростриарных окончаний при пульсирующей стимуляции, а также сочетанного действия леводопы на D1- и D2-рецепторы риск флуктуаций и дискинезий повышается. Процесс гибели клеток черной субстанции одновременно снижает эффективность приема агонистов дофаминовых рецепторов, создавая потребность в применении леводопы, и приближает момент развития флуктуаций и дискинезий на фоне ее приема.

На развернутой или поздней стадии болезни Паркинсона прамипексол применяется в комбинации с препаратами леводопы. Это позволяет снизить дозу леводопы и уменьшить выраженность осложнений длительной терапии леводопой, а позднее провести коррекцию моторных флуктуаций и дискинезий.

Прамипексол и другие агонисты дофаминовых рецепторов превосходят препараты других групп противопаркинсонических средств (ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, ингибито-

На ранней стадии болезни Паркинсона прием прамипексола (в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором моноаминоксидазы типа В, амантадином или холинолитиком) позволяет существенно уменьшить основные симптомы паркинсонизма и отсрочить назначение препаратов леводопы, нередко на несколько лет

ры моноаминоксидазы типа В, амантадин) по эффективности при моторных флуктуациях. При этом агонисты дофаминовых рецепторов обеспечивают более длительный период выключения, снижают оценку по частям II и III Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS) в периоде выключения и существенно уменьшают суточную дозу леводопы.

Особенности действия прамипексола с длительным высвобождением

Традиционный препарат прамипексола (с немедленным высвобождением) отличается высокой (почти 100%-ной) биодоступностью, быстрым всасыванием активного соединения, но относительно короткой продолжительностью периода полувыведения (8–12 часов), что предполагает обязательный трехкратный прием в течение дня [9, 14].

Лекарственная форма прамипексола с длительным (контролируемым) высвобождением, позволяющая принимать препарат однократно в течение дня, используется в странах Европы и США с 2009 г. Препарат представляет собой таблетку, в которой активное вещество равномерно распределено в полимерном матрикесе. Прамипексол хорошо растворяется в жидкой среде независимо от ее pH. В желудочно-кишечном



На развернутой или поздней стадии болезни Паркинсона прамипексол (препарат Мирапекс) применяется в комбинации с препаратами леводопы. Это позволяет снизить дозу леводопы и уменьшить выраженность осложнений длительной терапии леводопой, а позднее провести коррекцию моторных флуктуаций и дискинезий

тракте матрикс впитывает жидкость и превращается в гель, который равномерно высвобождает прамипексол в течение 24 часов. При этом скорость опорожнения желудка и моторика кишечника также не оказывают существенного влияния на действие препарата. Параметры всасывания не зависят и от того, как принимается препарат – натощак или после еды [5].

При разработке новой лекарственной формы была учтена возможность одномоментного перехода на нее с традиционной формы препарата. Это стало возможным благодаря тому, что равные суточные дозы препарата с быстрым высвобождением (принимается три раза в день) и длительным высвобождением (принимается один раз в день) оказывают одинаковое противопаркинсоническое действие [3, 5].

Различие между новой и традиционной лекарственными формами прамипексола заключается лишь в скорости высвобождения активного вещества. Активное вещество одно и то же, имеет тот же профиль рецепторного действия, поэтому существенных различий в эффективности этих двух лекарственных форм нет. Период полураспада прамипексола при применении обеих форм одинаков, но контролируемое высвобождение обеспечивает более длительное поддержание терапев-

тической концентрации препарата в крови.

Эквивалентность действия равных суточных доз препаратов прамипексола с быстрым и длительным высвобождением была подтверждена в целом ряде клинических испытаний. Так, O. Rascol и соавт. (2009) показали, что при одномоментном (день в день) переводе пациентов, принимавших ранее препарат с быстрым высвобождением, на равную суточную дозу препарата с длительным высвобождением достигнутый эффект сохраняется в 84,5% случаев (изменение суммарной оценки по частям II и III шкалы UPDRS у этих пациентов не превышало 15%). Кроме того, при переходе на препарат с контролируемым высвобождением наблюдалась тенденция к снижению оценки по шкале UPDRS, отмечалась более высокая оценка по шкале общего впечатления, увеличивалось число пациентов, ответивших на терапию, хотя эти показатели и не достигали уровня статистической достоверности. Не было существенных различий и по частоте побочных эффектов. В то же время 13,8% пациентов при переводе на препарат с длительным высвобождением требовалось увеличение дозы, а 3,8% – снижение дозы [15].

Похожий результат был получен японскими исследователями Y. Mizuno и соавт. (2009), которые осуществили успешный одномоментный перевод на препарат прамипексола с длительным высвобождением 83% пациентов. При этом было отмечено повышение эффективности препарата при сохранении той же суточной дозы [16].

Применение прамипексола с длительным высвобождением на ранней стадии болезни Паркинсона

Эффективность применения прамипексола с длительным высвобождением на ранней стадии болезни Паркинсона подтверждена в нескольких плацебоконтроли-

руемых исследованиях. В исследовании W. Roewe и соавт. (2011) были включены 539 пациентов, средняя продолжительность заболевания составила 12 месяцев. Пациентов распределили на три группы (соотношение 2 : 2 : 1). Первая группа получала препарат с быстрым высвобождением, вторая – с длительным высвобождением, а третья – плацебо в течение 26 недель. Оказалось, что обе лекарственные формы в равной степени уменьшают выраженность симптомов паркинсонизма, оцениваемую суммарным показателем частей II и III шкалы UPDRS, а также по шкале общего впечатления. Не выявлено существенных различий и в частоте побочных эффектов [17].

В исследовании L. Salin и соавт. (2009) было отмечено, что, несмотря на сопоставимые результаты при применении обеих лекарственных форм прамипексола (оценка с помощью шкалы UPDRS и шкалы общего клинического впечатления), показатель по шкале общего клинического впечатления пациентов был выше при использовании препарата с длительным высвобождением. Это может отражать более благоприятное действие данной лекарственной формы на немоторные симптомы [18].

R. Hauser и соавт. (2009), проводившие плацебоконтролируемое исследование препарата с быстрым и длительным высвобождением с участием 259 пациентов с болезнью Паркинсона (длительность заболевания около года), также пришли к выводу об эквивалентной эффективности равных суточных доз обеих лекарственных форм (оценка по частям II и III шкалы UPDRS снизилась на 7,5 и 7,4 балла соответственно), при этом профиль и частота побочных эффектов были сопоставимыми [19]. Следует подчеркнуть, что на ранней стадии болезни Паркинсона данный препарат можно принимать один раз в день, что особенно важно для пациентов с болезнью Паркинсона, продолжающих работать.

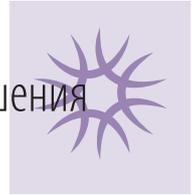


Таблица 1. Сравнение эффективности средств, корригирующих моторные флуктуации

| Группа препаратов | Длительность «выключения», ч/сут | Доза леводопы, мг/сут | UPDRS II, баллы | UPDRS III, баллы | Частота дискинезий, ОШ | Выход из исследования, ОШ |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|------------------------|---------------------------|
| Агонисты дофаминовых рецепторов | -1,54 | -116 | -2,05 | -4,86 | 2,70 | 0,56 |
| Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы | -0,83 | -52 | -0,91 | -2,02 | 2,50 | 1,06 |
| Ингибиторы моноаминоксидазы типа В | -0,93 | -29 | - | -2,90 | 0,94 | 0,74 |
| Средний показатель | -1,05 | -55,65 | -1,31 | -2,84 | 2,50 | 0,71 |

ОШ – отношение шансов.

На данный момент остается неясным, позволяет ли препарат с длительным высвобождением при применении дополнительно снижать риск развития флуктуаций и дискинезий, возникающих на фоне приема леводопы на ранних стадиях.

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что поддержание относительно стабильной концентрации препарата в крови обеспечивает более постоянную дофаминергическую стимуляцию, а следовательно, способствует снижению риска дискинезий или их ослаблению, если они уже развились. Показано, что величина периода полураспада препарата в этом случае не имеет значения.

Применение прамипексола с длительным высвобождением на развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона

Одной из важнейших проблем развернутой и поздней стадий болезни Паркинсона являются моторные флуктуации и дискинезии, развивающиеся на фоне длительного приема препаратов леводопы. Для их коррекции изменяют кратность приема и/или дозы препарата леводопы, переводят пациентов на препараты леводопы с замедленным высвобождением, добавляют в схему лечения агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы или моноаминоксидазы типа В.

Метаанализ, основанный на непосредственном сопоставлении эффективности трех групп вспомогательных средств, используемых в коррекции моторных флуктуаций, показал преимущество агонистов дофаминовых рецепторов перед двумя другими классами препаратов (табл. 1).

Наиболее важное исследование прамипексола с длительным высвобождением на развернутой стадии болезни Паркинсона было выполнено А. Schapira и соавт. (2011). В нем приняло участие 517 пациентов с болезнью Паркинсона (длительность заболевания около шести лет), которые принимали в среднем 600 мг леводопы в сутки. Пациенты были разделены на три группы в соотношении 1 : 1 : 1, при этом одна из групп принимала традиционную форму прамипексола, другая – современную форму препарата, третья – плацебо. По сравнению с исходным уровнем на фоне приема прамипексола с длительным высвобождением отмечено снижение оценки по частям II и III шкалы UPDRS на 11 баллов (4,9 балла в сравнении с плацебо) и сокращение периода выключения на 2,1 часа (0,7 часа по отношению к плацебо). Достоверных различий в клинической эффективности с препаратом прамипексола быстрого высвобождения отмечено не было. Например, период выключения снизился при приеме прамипексола с длительным вы-

свобождением на 13,3%, а при приеме препарата с быстрым высвобождением – на 15,9%. Частота и степень выраженности побочных эффектов при применении обеих лекарственных форм были сопоставимы, однако тошнота и головокружение на фоне приема препарата с длительным высвобождением отмечались реже, нежели при приеме препарата с быстрым высвобождением [20]. Таким образом, препарат длительного высвобождения может быть так же эффективен в коррекции моторных и немоторных флуктуаций и дискинезий у пациентов с болезнью Паркинсона, как и препарат с быстрым высвобождением. Вместе с тем более высокая приверженность лечению, достигаемая благодаря уменьшению кратности приема препарата, позволяет лучше контролировать симптомы заболевания. При приеме прамипексола, как и других агонистов дофаминовых рецепторов, повышен риск возникновения симптомов импульсивных и компульсивных действий, дневной сонливости, отеков нижних конечностей, психотических нарушений. Пока остается неясным, влияет ли длительное высвобождение препарата и поддержание относительно стабильной его концентрации в крови на повышение риска осложнений, которые могут ограничить применение агонистов дофаминовых рецепторов в течение длительного времени.

Неврология



Таблица 2. Схема титрования прамипексола с длительным высвобождением

| Неделя | Доза |
|-----------|--------------------------------------|
| Первая | 0,375 мг один раз в день |
| Вторая | 0,75 мг один раз в день |
| Третья | 1,5 (0,75 + 0,75) мг один раз в день |
| Четвертая | 2,25 (1,5 + 0,75) мг один раз в день |
| Пятая | 3 мг один раз в день |
| Шестая | 3,75 (3 + 0,75) мг один раз в день |
| Седьмая | 4,5 (3 + 1,5) мг один раз в день |

Показания к применению и назначение прамипексола с длительным высвобождением в клинической практике

Прамипексол (препарат Мирапекс) с длительным высвобождением показан в тех же случаях, что и прамипексол быстрого высвобождения:

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

Если больной до начала приема прамипексола не получал агонистов дофаминовых рецепторов, во избежание побочного действия препарат назначается по той же схеме, что и препарат с быстрым высвобождением, но в меньших дозах с последующим их увеличением. Сейчас прамипексол с длительным высвобождением выпускается в дозировках 0,375, 0,75, 1,5, 3 и 4,5 мг. Лечение начинают с дозы 0,375 мг один раз в день, при условии хорошей переносимости каждые семь дней переходят на следующий уровень дозы до достижения оптимального эффекта максимально (до 4,5 мг/сут) (табл. 2). После достижения дозы 1,5 мг/сут титрование иногда целесообразно проводить 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 стадии заболевания) может колебаться от 0,375 до 4,5 мг/сут [3]. Наиболее часто применяемая доза – 3 мг/сут.

Препарат рекомендуется принимать в одно и то же время, наиболее удобное для пациента. Практика показывает, что на ранней стадии болезни Паркинсона предпочтителен прием препарата в утренние часы. Время приема пищи может не учитываться. Хотя, как и в случае прамипексола с быстрым высвобождением, употребление жирной пищи может увеличить время всасывания активного вещества на 25%, это не оказывает существенно 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. Доза леводопы снижается при возникновении дофаминергических осложнений либо если она явно чрезмерна. Наш опыт показывает, что после назначения прамипексола больным, ранее принимавшим леводопу, ее дозу в течение первых шести месяцев удалось снизить более чем у половины больных, причем на I и II стадиях заболевания – в среднем на 20%, а на III и IV стадиях – на 10%. Если пациентам с болезнью Паркинсона на I и II стадиях в течение 12 месяцев после снижения средней дозы леводопы увеличивать ее не понадобилось, то пациентам с III и IV стадиями

заболевания к концу года наблюдения для поддержания мобильности дозу леводопы пришлось повысить, в результате средняя доза леводопы вернулась к исходному уровню [7].

Если больной ранее получал традиционный препарат прамипексола, то переводить его на новую форму имеет смысл лишь в том случае, если принимаемый препарат был эффективным, но был назначен в неадекватно низкой дозе. Перевод следует производить день в день при соотношении доз 1 : 1. Например, если пациент принимал прамипексол с быстрым высвобождением по 1 мг три раза в день, прамипексол с длительным высвобождением следует назначить в дозе 3 мг один раз в день. В большинстве случаев при одномоментном переводе состояние пациента существенно не изменяется, то есть ощутимого прироста эффективности лечения (если больной был привержен лечению) не наблюдается, но при этом дискинезии или галлюцинации не усиливаются. Тем не менее у небольшого числа пациентов эффективность лечения может снизиться, что потребует увеличения дозы прамипексола.

Некоторые пациенты предпочитают препарат с быстрым высвобождением. Это связано с тем, что быстрее увеличивается концентрация активного средства и достигается пик дозы, соответственно наблюдается более ощутимый эффект. Однако надо помнить, что стабильная концентрация препарата может ослабить побочные эффекты, возникающие на пике дозы.

Перечень и частота побочных эффектов при применении новой формы прамипексола те же, что и при использовании традиционной формы.

Следует избегать внезапной отмены прамипексола, не компенсированной 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

Теперь 1 раз в день!



24-часовой контроль
над моторными и немоторными
проявлениями болезни Паркинсона¹

Новый Мирапекс® ПД сочетает в себе доказанные клинические преимущества обычного Мирапекса® с удобством одноразового приема²

1. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, Haaksma M, Juhel N, Poewe W. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Nov 15. 2. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Debieuvre C, Fraessdorf M, Poewe W; Pramipexole ER Studies Group. 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 Jan.



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingelheim.com
www.boehringer-ingelheim.com

Мирапекс® ПД

таблетки пролонгированного действия
прамипексол

Контроль движения и даже больше

Рег. уд.: ЛП-000710

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией



Возможность приема препарата один раз в день – главное достижение формы прамипексола (препарат Мирапекс) с длительным высвобождением. Это делает лечение болезни Паркинсона более удобным для пациентов, повышает их приверженность терапии, обеспечивает круглосуточный контроль симптомов заболевания

на 0,375 мг/сут. Наличие печеночной недостаточности не требует коррекции дозы препарата, равно как и наличие почечной недостаточности при клиренсе креатинина > 50 мл/мин (> 3 л/ч) [3].

Более сложная проблема – перевод с одного агониста дофаминовых рецепторов на другой. Прежде всего следует подчеркнуть: если агонист дофаминовых рецепторов приносит ощутимую пользу, то его не следует менять на другой, пусть и более привлекательный препарат. Замена препарата целесообразна, если ранее назначенный агонист дофаминовых рецепторов в адекватных дозах неэффективен или вызывает побочные эффекты. Возможны три схемы замены одного агониста дофаминовых рецепторов на другой [2]:

- медленная: постепенная отмена одного препарата и последующее титрование дозы второго препарата;
- промежуточная: разумное наложение постепенной отмены первого и титрование дозы второго препарата;
- быстрая (самая распространенная): одномоментное переключение с одного препарата на эквивалентную дозу другого препарата.

Быстрая схема привлекательна не только простотой, но и отсутствием опасности ослабления эффективности терапии. Если агонист дофаминовых рецепторов заменяется из-за недостаточной

эффективности, то, безусловно, следует придерживаться принципа эквивалентности доз, согласно которому 1 мг прамипексола соответствует по эффективности 4–5 мг ропинирола, 10 мг бромкриптина и 100 мг пирибедила. Вместе с тем следует учитывать, что отдельные пациенты могут быть более или менее чувствительны к разным препаратам, поэтому перед тем, как поменять препарат, врач должен обсудить это с пациентом. Если замена агонистов производится из-за плохой переносимости принимаемого препарата, новый препарат следует назначить в дозе ниже эквивалентной.

Проблема приверженности терапии у пациентов с болезнью Паркинсона

Проблема приверженности терапии у пациентов с болезнью Паркинсона стоит довольно остро. Им приходится принимать противопаркинсонические препараты много лет, при этом схема приема постоянно усложняется и, как правило, предусматривает многократный прием препаратов. Она может меняться в зависимости от результатов лечения, переносимости лекарственных препаратов и др. Нередко пациент ощущает пользу от приема каждой дозы препарата (например, в случае приема препаратов леводопы), что, с одной стороны, может подкреплять его приверженность лечению, а с другой – создает соблазн увеличить предписанную дозу.

Наиболее крупное многоцентровое исследование, проведенное F. Valldeoriola и соавт., показало, что лишь 60% пациентов (по результатам теста Morisky – Green) могут считаться приверженными терапии, в то время как лечащие врачи были уверены на основании клинического наблюдения, что число таких пациентов не менее 93% [21]. Таким образом, врачи переоценивают приверженность пациентов лечению.

В многоцентровом европейском исследовании D. Grosset и соавт.

с помощью флаконов с электронным контролем (регистрировалась дата и время открывания крышки) определили, что 12% пациентов принимали менее 80% назначенной дозы [22].

Недостаточная приверженность лечению при приеме противопаркинсонических препаратов отмечалась и в других исследованиях. Низкая приверженность пациента лечению может усугубить симптомы паркинсонизма и стать причиной неоправданного изменения схемы приема препаратов, их дозировок и вместо положительного эффекта вызывать развитие побочных эффектов, что в конечном итоге ослабляет приверженность лечению, таким образом, круг замыкается.

Есть данные о наличии связи между выраженными симптомами болезни Паркинсона и низкой приверженностью лечению противопаркинсоническими препаратами, однако причинно-следственная связь между этими фактами недостаточно ясна. Превышение назначенной дозы дофаминергических препаратов, равно как и периодические перерывы в их приеме, может повысить вероятность развития моторных осложнений, особенно дискинезий.

В то же время упрощение схемы лечения может улучшить приверженность. Упрощение схемы лечения может быть достигнуто назначением препаратов с более низкой частотой приема, пролонгированных лекарственных форм, комбинированных препаратов.

Заключение

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



Неврология

Литература

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. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
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. et al. 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 // Русский медицинский журнал. 2000. № 15–16. С. 42–51.
7. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б. Эффективность прамипексола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования) // Фарматека. 2007. № 1. С. 28–34.
8. Яхно И.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. № 3. С. 25–30.
9. Dziejzicka-Wasylewska M., Ferrari F., Johnson R.D. et al. Mechanisms of action of pramipexole: effects on receptors // Rev. Contemp. Pharmacother. 2001. Vol. 12. № 1–2. P. 1–31.
10. Kvernmo T., Härtter S., Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists // Clin. Ther. 2006. Vol. 28. № 8. P. 1065–1078.
11. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б. и др. Влияние дофаминергической терапии на нейропсихологические функции у больных болезнью Паркинсона // Неврологический журнал. 2004. № 3. С. 31–37.
12. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 3. С. 74–166.
13. Mierau 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., Hauser R.A. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to extended-release (ER) in early Parkinson's disease // Mov. Disord. 2010. Vol. 25. № 14. P. 2326–2332.
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. 18th WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. FL, USA. 2009. Poster 2.192.
17. Poewe W., Rascol O., Barone P. et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson's disease: a 33-week randomized controlled trial // Neurology. 2011. Vol. 77. № 8. P. 759–766.
18. Salin L., Hauser R., Koester J. Double-blind evaluation of maintenance of efficacy of pramipexole extended-release in early Parkinson's disease // Proceedings of the 61st Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2009; Seattle, Wash, USA. Abstract P06.150
19. 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.
20. 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.
21. Valldeoriola F., Coronell C., Pont C. et al. Socio-demographic and clinical factors influencing the adherence to treatment in Parkinson's disease: the ADHESON study // Eur. J. Neurol. 2011. Vol. 18. № 7. P. 980–987.
22. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2005. Vol. 20. № 11. P. 1502–1507.

Pramipexole extended release in the management of Parkinson's disease

O.S. Levin

Russian medical academy of postgraduate education, center of extrapyramidal diseases

contact person: Oleg Semyonovich Levin, oslevin@mail.ru

The article addresses clinical and pharmacological characteristics of immediate and extended-release pramipexole formulations. The results of numerous studies of efficacy of pramipexole in early, moderate and advanced Parkinson's disease (PD) are presented along with the recommendations on switching from immediate- to extended-release pramipexole. The author emphasizes that once daily extended-release pramipexole is characterized by improved efficacy and therapy convenience producing better medication adherence in Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, dopamine receptor agonists, levodopa, extended-release pramipexole



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
научно-
исследовательский
институт
цереброваскулярной
патологии
и инсульта

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте

Н.А. Шамалов

Адрес для переписки: Николай Анатольевич Шамалов, shamalovn@gmail.com

В статье рассматриваются возможности применения в остром периоде ишемического инсульта технологий реперфузионной терапии: системной тромболитической терапии, селективного внутриартериального тромболизиса и тромбоемболэктомии. Отмечается, что указанные технологии при применении в первые часы ишемического инсульта достоверно улучшают исходы заболевания, обуславливая снижение смертности, и достоверно увеличивают количество пациентов с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций.

Ключевые слова: ишемический инсульт, системная тромболитическая терапия, селективный внутриартериальный тромболизис, тромбоемболэктомия

Широкая распространенность, высокий процент инвалидизации и смертности обуславливают медицинскую и социальную значимость инсульта. Новые подходы к лечению ишемического инсульта заключаются в применении современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания. Методы направлены на восстановление кровотока в пораженном сосуде и предотвращение необратимых повреждений вещества головного мозга либо уменьшение их объема, что позволяет минимизировать выраженность остаточного неврологического дефицита.

Системная тромболитическая терапия

В соответствии с рекомендациями Европейской организации

по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation – ESO) (класс доказательности 1, уровень А) и Американской ассоциации по борьбе с инсультом (American Stroke Association – ASA) (класс доказательности 1, уровень В) системная тромболитическая терапия с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator – rt-PA) является наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в первые четыре с половиной часа с момента развития симптоматики [1, 2]. Безопасность и эффективность системного тромболизиса с применением rt-PA при ишемическом инсульте изучались в ряде крупных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований.

Исследование NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) было первым рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием, в ходе которого была доказана безопасность и эффективность системной тромболитической терапии с использованием rt-PA в первые три часа от момента развития заболевания. Вероятность отсутствия инвалидизации или наличия лишь минимальных неврологических расстройств спустя три месяца после инсульта была выше по крайней мере на 30% у пациентов, получавших rt-PA (основная группа), чем у больных, получавших плацебо (контрольная группа). Несмотря на увеличение частоты симптомного внутримозгового кровоизлияния среди пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы (6,4 против 0,6%, $p=0,001$), достоверных различий по уровню смертности выявлено не было (17% при использовании rt-PA и 21% – плацебо, $p=0,3$) [3]. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) I и II [4, 5] оценивалась безопасность и эффективность применения rt-PA в разных дозах (ECASS I – 1,1 мг/кг, а ECASS II – 0,9 мг/кг) в течение шести часов от начала развития ишемического инсульта. Результаты ECASS I и ECASS II, касающиеся безопасности использования rt-PA, были сопоставимы с результатами, полученными в исследовании NINDS, однако не было выявлено достовер-



ных различий по эффективности между группами rt-PA и плацебо. В исследованиях ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) А и В оценивалась безопасность и эффективность применения rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в течение пяти часов от начала развития инсульта. При начале терапии в период от трех до пяти часов с момента появления симптоматики существенного положительного эффекта от применения rt-PA по сравнению с плацебо не было [6]. В то же время у пациентов, которые получали rt-PA в течение трех часов от начала инсульта, увеличивались шансы благоприятного исхода спустя 90 дней ($p=0,01$). Метаанализ исследований NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS А и В [7] подтвердил, что применение rt-PA у пациентов с ишемическим инсультом в течение трех часов снижает риск летального исхода или зависимости от окружающих через 90 дней. Шанс сохранить самостоятельность в повседневной жизни после применения rt-PA в указанное время (\leq трех часов от начала заболевания) повышался на 50% (в сравнении с плацебо). Было также показано, что при применении rt-PA в указанное трехчасовое терапевтическое окно смертность не увеличивается, несмотря на увеличение частоты развития внутричерепных кровоизлияний (по сравнению с плацебо). Вероятность благоприятного исхода в случае применения rt-PA была тем выше, чем раньше начиналась тромболитическая терапия. Через 3–4,5 часа от начала заболевания сохранялась вероятность благоприятного исхода (отношение шансов (ОШ) 1,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,72); начиная с 4,5 до шести часов тромболитическая терапия была неэффективна (ОШ 1,04, 95% ДИ 0,84–1,29). Данное обоснование эффективности системной тромболитической терапии в первые 4,5 часа явилось предпосылкой проведения исследования ECASS III, завершеного в 2008 г. [7]. Как показали результаты исследования ECASS III, применение rt-PA

в период до 4,5 часов от начала заболевания увеличивает количество благоприятных функциональных исходов по сравнению с плацебо (52,4 против 45,2%, ОШ 1,34, 95% ДИ 1,0–1,65, $p<0,05$) [8]. При этом внутричерепные кровоизлияния развивались чаще у пациентов, получавших rt-PA, по сравнению с пациентами в группе плацебо (27 против 17,6%, $p=0,001$). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении развития симптомных внутричерепных кровоизлияний (2,4% против 0,2%, $p=0,008$). По количеству летальных исходов различий между группами выявлено не было (7,7 против 8,4%, $p=0,68$). По результатам ECASS III были пересмотрены Европейские и Американские рекомендации по лечению ишемического инсульта, в том числе увеличена продолжительность терапевтического окна при проведении системного тромболитического до 4,5 часов [1, 2]. В Российской Федерации соответствующие изменения в инструкцию к препарату алтеплаза были внесены 25 мая 2011 г. Теперь выполнение системной тромболитической терапии стало возможным в первые 4,5 часа после развития заболевания. Многоцентровые исследования острого инсульта MAST-I, MAST-E (Multicentre Acute Stroke Trial) и ASK (Australian Streptokinase Trial), в которых для проведения тромболитического при инсульте использовалась стрептокиназа, были остановлены досрочно из-за увеличения риска смерти в группе стрептокиназы вследствие более высокой частоты геморрагической трансформации зоны ишемического инсульта [9–11]. Изучение другого фибринолитика, полученного из слюны летучих мышей, – десмотеплазы, более фибринспецифичного и менее нейротоксичного по сравнению с rt-PA, проводилось в исследованиях DEDAS (Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke) [12] и DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke) I и II [13, 14]. Десмотеплаза вводилась в течение

трех – девяти часов от начала заболевания при выявлении области перфузионно-диффузионного несоответствия (DWI-PWI mismatch) при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В первой части исследования DIAS пациенты получали 25, 37,5 или 50 мг препарата либо плацебо. Исследование было досрочно прекращено из-за высокой частоты симптомных внутричерепных кровоизлияний в группе десмотеплазы (26,7%). Во второй части исследования DIAS использовались меньшие дозы препарата (62,5, 90 и 125 мкг/кг), что значительно снизило количество случаев симптомной геморрагической трансформации зоны ишемического инсульта (2,2%). Реканализация в группе, получавшей десмотеплазу (125 мкг/кг), наблюдалась в 71,4% случаев, в то время как в группе плацебо – только в 19,2% случаев ($p=0,0012$). В группе плацебо благоприятные исходы заболевания к 90-му дню были выявлены у 22,2% пациентов, а в группе десмотеплазы – у 13,3% больных при введении дозы 62,5 мкг/кг ($p=0,757$), у 60% больных при введении дозы 125 мкг/кг ($p=0,0090$). Было показано, что применение десмотеплазы в интервале трех – девяти часов от начала развития ишемического инсульта у пациентов с верифицированным перфузионно-диффузионным несоответствием, установленным при МРТ, ассоциируется с большей частотой реканализации и хорошими клиническими исходами заболевания по сравнению с плацебо. В исследовании DEDAS [12] было включено 37 пациентов. Обязательным критерием участия было наличие перфузионно-диффузионного несоответствия при МРТ головного мозга. Больные получали десмотеплазу в дозе 90 или 125 мкг/кг либо плацебо. Реканализация наблюдалась у 37,5% пациентов, получивших плацебо, у 18,2% пациентов, получивших десмотеплазу в дозе 90 мкг/кг, и у 53,3% пациентов, получивших препарат в дозе 125 мкг/кг.

Неврология



Возможность приема препарата один раз в день — главное достижение формы прамипексола (препарат Мирапекс) с длительным высвобождением. Это делает лечение болезни Паркинсона более удобным для пациентов, повышает их приверженность терапии, обеспечивает круглосуточный контроль симптомов заболевания

на 0,375 мг/сут. Наличие печеночной недостаточности не требует коррекции дозы препарата, равно как и наличие почечной недостаточности при клиренсе креатинина > 50 мл/мин (> 3 л/ч) [3].

Более сложная проблема — перевод с одного агониста дофаминовых рецепторов на другой. Прежде всего следует подчеркнуть: если агонист дофаминовых рецепторов приносит ощутимую пользу, то его не следует менять на другой, пусть и более привлекательный препарат. Замена препарата целесообразна, если ранее назначенный агонист дофаминовых рецепторов в адекватных дозах неэффективен или вызывает побочные эффекты. Возможны три схемы замены одного агониста дофаминовых рецепторов на другой [2]:

- медленная: постепенная отмена одного препарата и последующее титрование дозы второго препарата;
- промежуточная: разумное наложение постепенной отмены первого и титрование дозы второго препарата;
- быстрая (самая распространенная): одномоментное переключение с одного препарата на эквивалентную дозу другого препарата.

Быстрая схема привлекательна не только простотой, но и отсутствием опасности ослабления эффективности терапии. Если агонист дофаминовых рецепторов заменяется из-за недостаточной

эффективности, то, безусловно, следует придерживаться принципа эквивалентности доз, согласно которому 1 мг прамипексола соответствует по эффективности 4–5 мг ропинирола, 10 мг бромкриптина и 100 мг пирибедила. Вместе с тем следует учитывать, что отдельные пациенты могут быть более или менее чувствительны к разным препаратам, поэтому перед тем, как поменять препарат, врач должен обсудить это с пациентом. Если замена агонистов производится из-за плохой переносимости принимаемого препарата, новый препарат следует назначить в дозе ниже эквивалентной.

Проблема приверженности терапии у пациентов с болезнью Паркинсона

Проблема приверженности терапии у пациентов с болезнью Паркинсона стоит довольно остро. Им приходится принимать противопаркинсонические препараты много лет, при этом схема приема постоянно усложняется и, как правило, предусматривает многократный прием препаратов. Она может меняться в зависимости от результатов лечения, переносимости лекарственных препаратов и др. Нередко пациент ощущает пользу от приема каждой дозы препарата (например, в случае приема препаратов леводопы), что, с одной стороны, может подкреплять его приверженность лечению, а с другой — создает соблазн увеличить предписанную дозу.

Наиболее крупное многоцентровое исследование, проведенное F. Valldeoriola и соавт., показало, что лишь 60% пациентов (по результатам теста Morisky – Green) могут считаться приверженными терапии, в то время как лечащие врачи были уверены на основании клинического наблюдения, что число таких пациентов не менее 93% [21]. Таким образом, врачи переоценивают приверженность пациентов лечению.

В многоцентровом европейском исследовании D. Grosset и соавт.

с помощью флаконов с электронным контролем (регистрировалась дата и время открывания крышки) определили, что 12% пациентов принимали менее 80% назначенной дозы [22].

Недостаточная приверженность лечению при приеме противопаркинсонических препаратов отмечалась и в других исследованиях. Низкая приверженность пациента лечению может усугубить симптомы паркинсонизма и стать причиной неоправданного изменения схемы приема препаратов, их дозировок и вместо положительного эффекта вызывать развитие побочных эффектов, что в конечном итоге ослабляет приверженность лечению, таким образом, круг замыкается.

Есть данные о наличии связи между выраженными симптомами болезни Паркинсона и низкой приверженностью лечению противопаркинсоническими препаратами, однако причинно-следственная связь между этими фактами недостаточно ясна. Превышение назначенной дозы дофаминергических препаратов, равно как и периодические перерывы в их приеме, может повысить вероятность развития моторных осложнений, особенно дискинезий.

В то же время упрощение схемы лечения может улучшить приверженность. Упрощение схемы лечения может быть достигнуто назначением препаратов с более низкой частотой приема, пролонгированных лекарственных форм, комбинированных препаратов.

Заключение

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



Литература

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. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
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. et al. 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 // *Русский медицинский журнал*. 2000. № 15–16. С. 42–51.
7. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б. Эффективность прамипексола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования) // *Фарматека*. 2007. № 1. С. 28–34.
8. Яхно И.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. № 3. С. 25–30.
9. Dziejzicka-Wasylewska M., Ferrari F., Johnson R.D. et al. Mechanisms of action of pramipexole: effects on receptors // *Rev. Contemp. Pharmacother.* 2001. Vol. 12. № 1–2. P. 1–31.
10. Kvernmo T., Härtter S., Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists // *Clin. Ther.* 2006. Vol. 28. № 8. P. 1065–1078.
11. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б. и др. Влияние дофаминергической терапии на нейропсихологические функции у больных болезнью Паркинсона // *Неврологический журнал*. 2004. № 3. С. 31–37.
12. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2005. № 3. С. 74–166.
13. Mierau 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., Hauser R.A. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to extended-release (ER) in early Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2010. Vol. 25. № 14. P. 2326–2332.
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. 18th WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. FL, USA. 2009. Poster 2.192.
17. Poewe W., Rascol O., Barone P. et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson's disease: a 33-week randomized controlled trial // *Neurology*. 2011. Vol. 77. № 8. P. 759–766.
18. Salin L., Hauser R., Koester J. Double-blind evaluation of maintenance of efficacy of pramipexole extended-release in early Parkinson's disease // *Proceedings of the 61st Annual Meeting of the American Academy of Neurology*; 2009; Seattle, Wash, USA. Abstract P06.150
19. 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.
20. 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.
21. Valldeoriola F., Coronell C., Pont C. et al. Socio-demographic and clinical factors influencing the adherence to treatment in Parkinson's disease: the ADHESON study // *Eur. J. Neurol.* 2011. Vol. 18. № 7. P. 980–987.
22. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2005. Vol. 20. № 11. P. 1502–1507.

Pramipexole extended release in the management of Parkinson's disease

O.S. Levin

Russian medical academy of postgraduate education, center of extrapyramidal diseases

contact person: Oleg Semyonovich Levin, oslevin@mail.ru

The article addresses clinical and pharmacological characteristics of immediate and extended-release pramipexole formulations. The results of numerous studies of efficacy of pramipexole in early, moderate and advanced Parkinson's disease (PD) are presented along with the recommendations on switching from immediate- to extended-release pramipexole. The author emphasizes that once daily extended-release pramipexole is characterized by improved efficacy and therapy convenience producing better medication adherence in Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, dopamine receptor agonists, levodopa, extended-release pramipexole