

Обухова А.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
Москва, Россия
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Современная терапия болезни Паркинсона

Основной целью терапии болезни Паркинсона (БП) является коррекция дефицита дофамина в nigrostriarной системе. В настоящее время применяются главным образом препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), которые назначают с учетом возраста пациента и тяжести заболевания. Несмотря на то что препараты леводопы являются «золотым стандартом» терапии, их длительное использование ведет к развитию осложнений в виде моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Современные АДР являются препаратами выбора для терапии ранних стадий БП, так как по эффективности не уступают препаратам леводопы. На развернутых стадиях БП АДР используются с целью усиления терапии и коррекции уже развившихся моторных флуктуаций и дискинезий. Одним из наиболее широко применяемых представителей неэрголиновых АДР является прамипексол. В статье анализируются эффективность применения препарата как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения, его влияние на тремор и депрессию при БП. Отдельно рассмотрена новая форма прамипексола с длительным (продолжительным) высвобождением. Обе формы прамипексола, немедленного и постепенного высвобождения, содержат одну и ту же активную субстанцию, имеют похожий профиль взаимодействия с дофаминовыми рецепторами, отличие состоит лишь в скорости высвобождения активного вещества из таблетки. Преимуществами новой формы являются более стабильная концентрация препарата в плазме и 24-часовая продолжительность действия, что обеспечивает постоянную дофаминергическую стимуляцию постсинаптических рецепторов для профилактики возникновения и терапии уже развившихся двигательных осложнений. Применение препарата с постепенным высвобождением один раз в день упрощает схему лечения и повышает приверженность больных терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; агонисты дофаминовых рецепторов.

Контакты: Анастасия Васильевна Обухова; nasta-duk@yandex.ru

Для ссылки: Обухова А.В. Современная терапия болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):80–84.

Current therapy for Parkinson's disease

Obukhova A.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The main goal of therapy for Parkinson's disease (PD) is to correct dopamine deficiency in the nigrostriatal system. Levodopa preparations and dopamine receptor agonists (DRAs) that are prescribed with regards to patient age and disease severity are mainly used now. Notwithstanding the fact that levodopa preparations are the gold standard of therapy, their long-term use gives rise to complications as motor fluctuations and drug-induced dyskinesias. The currently available DRAs are the drugs of choice for the therapy of early-stage PD as they are as effective as levodopa preparations. In extensive-stage PD, DRAs are used to enhance the therapy and correction of developed motor fluctuations and dyskinesias. Pramipexole is one of the most commonly used representatives of non-ergoline DRAs. The paper analyzes the efficacy of the medication used as both monotherapy and part of combined therapy, its effect on tremor and depression in PD. A novel extended-release formulation of pramipexole is considered separately. Both immediate- and extended-release pramipexole formulations contain the same active ingredient and have the same dopamine-receptor interaction profile, but differ in the tablet release rate of the active ingredient. The advantages of the novel formulation are its more steady-state plasma concentration and 24-hour action, which ensures continuous dopaminergic stimulation of postsynaptic receptors to prevent and treat already developed motor complications. The once-daily extended-release formulation of the drug makes its treatment regimen easier and patient compliance higher.

Key words: Parkinson's disease; dopamine receptor agonists.

Contact: Anastasia Vasilyevna Obukhova; nasta-duk@yandex.ru

For reference: Obukhova AV. Current therapy for Parkinson's disease. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(3):80–84.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-80-84>

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, связанное с преимущественной дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции. Многолетнее изучение патофизиологических механизмов БП сформировало подходы к терапии

данной патологии, основанные в наибольшей степени на коррекции дефицита дофамина в nigrostriarной системе. В настоящее время в клинической практике используются несколько групп препаратов, оказывающих влияние на дофаминергические системы головного мозга. Метаболиче-

ский предшественник дофамина леводопа является основой противопаркинсонической лекарственной терапии с конца 60-х годов прошлого века, когда этот препарат появился в арсенале неврологов. Учитывая, что при применении леводопы в чистом виде развивается большое количество периферических побочных эффектов, используются двухкомпонентные препараты, имеющие в своем составе ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) — карбидопу или бенсеразид, которые снижают периферическое декарбоксилирование дофамина. Применение ингибитора катехоламин-О-метилтрансферазы (КОМТ) также позволяет уменьшить периферический распад леводопы, тем самым удлиняя период ее полужизни в плазме крови. Для замедления метаболического распада дофамина непосредственно в синапсе используют препараты, блокирующие фермент моноаминоксидазу В (МАО-В).

Препараты леводопы в настоящее время являются наиболее эффективным средством лечения БП — «золотым стандартом» терапии. Их открытие и активное использование в клинической практике позволило более чем в два раза увеличить продолжительность жизни и значительно улучшить качество жизни пациентов с этим заболеванием [1]. К сожалению, как показала многолетняя практика применения, при лечении леводопой через несколько лет у большинства больных развиваются центральные побочные эффекты в виде двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Эти явления значительно видоизменяют клиническую картину и служат одним из наиболее инвалидизирующих факторов на поздних стадиях заболевания. Таким образом, по мере прогрессирования болезни врач сталкивается не только с ее классическими проявлениями в виде гипокинезии, ригидности и тремора, но и с теми осложнениями, которые возникают в результате терапии.

Решение одних вопросов поставило перед исследователями новые, что послужило стимулом к активному изучению механизма развития флуктуаций и дискинезий, а также поиску новых препаратов, сравнимых по эффективности с леводопой и способных ее частично или полностью заменить.

Результаты многолетних исследований продемонстрировали связь развития двигательных флуктуаций со степенью дегенерации нигростриарных нейронов. Известно, что леводопа имеет короткий период полувыведения из плазмы крови — около 90 мин, поэтому на фоне приема отдельных доз в течение суток наблюдаются колебания концентрации препарата в крови. На ранних стадиях заболевания, при сохранении определенного количества нигростриарных нейронов, экзогенный дофамин, образованный из леводопы, накапливается в пресинаптических окончаниях этих нейронов, а затем постепенно высвобождается в синаптическую щель. По мере прогрессирования заболевания уменьшается количество стриарных нейронов и их терминалей, утрачивается их «буферная» функция, т. е. 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 [2, 3]. Вскоре после приема очередной дозы концентрация леводопы резко повышается, затем быстро падает, при этом дофаминовые рецепторы подвергаются активации то высокого, то низкого уровня, что в конце концов изменяет их чувствительность, а также функциональное состояние базальных ганг-

лиев. Дальнейшие эксперименты на животных и исследования с участием больных привели к формированию концепции «постоянной дофаминергической стимуляции», которая основана на предположении, что непрерывная доставка дофаминергического препарата позволит предотвратить двигательные флуктуации за счет тонической, т. е. более физиологичной, стимуляции рецепторов. Эффективность данной теории была подтверждена на практике с помощью постоянной внутривенной инфузии леводопы, что позволило нивелировать двигательные осложнения у пациентов с поздними стадиями БП [4]. Однако технические сложности данного метода лечения не позволили внедрить его в клиническую практику.

Таким образом, уже через 10 лет после начала практического применения препаратов леводопы была поставлена задача поиска новых лекарственных средств, действующих в обход неуклонно погибающих нигростриарных нейронов, т. е. непосредственно стимулирующих дофаминовые рецепторы. Такими препаратами, воспроизводящими эффект дофамина, стали агонисты дофаминовых рецепторов (АДР).

Первыми агонистами дофаминовых рецепторов были производные алкалоидов спорыньи, или эрголиновые, в частности бромокриптин. Однако он существенно уступал леводопе по влиянию на основные симптомы паркинсонизма и, кроме того, гораздо чаще приводил к возникновению тошноты, рвоты, ортостатической гипотензии. При длительном приеме эрголиновых АДР были отмечены случаи развития фиброза клапанов сердца, легких и забрюшинного пространства. В связи с этим встал вопрос о разработке новых препаратов, имеющих более высокое сродство к дофаминовым рецепторам и обладающих более высокой безопасностью при длительном применении.

Появление неэрголиновых АДР, таких как прамипексол и ропинирол, позволило существенно пересмотреть тактику ведения пациентов с БП. У пациентов на развернутых стадиях болезни, получающих препараты леводопы, добавление АДР позволило уменьшить их дозу и, следовательно, снизить риск развития и выраженность моторных флуктуаций и дискинезий. В дальнейшем было показано, что данный класс препаратов при использовании в виде монотерапии на начальных стадиях заболевания по эффективности не уступает препаратам леводопы и позволяет отсрочить их назначение.

К преимуществам АДР относятся:

- 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 метаболизма в ЦНС;
- антидепрессивный эффект некоторых препаратов.

Одним из наиболее эффективных препаратов этой группы является прамипексол — синтетический неэрголиновый АДР, преимущественно действующий на D₃-подтип D₂-дофаминовых рецепторов в стриатуме и лимбической системе.

Прамипексол с 1997 г. одобрен к применению в США, а с 1998 г. — в большинстве европейских стран. В настоящее время среди всех используемых в мире АДР он является наиболее часто назначаемым при БП препаратом, как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами леводопы. Клиническая эффективность прамипексола доказана в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, как у нас в стране, так и за рубежом [5–9]. На ранних стадиях заболевания эффективность современных АДР, в том числе прамипексола, максимально приближается к эффекту леводопы, что позволяет отсрочить ее назначение на несколько лет, тем самым снизив риск развития флуктуаций и дискинезий [10, 11].

Крупное рандомизированное исследование с участием 300 больных с ранней стадией БП показало, что через 4 года у 74% пациентов, начавших лечение с леводопы, развились различные дофаминергические осложнения (феномен истощения дозы, феномен включения-выключения, дискинезии), а в группе получавших в начале исследования прамипексол таких пациентов было 52%. Различия в результатах между группами было наиболее впечатляющим в отношении дискинезий (54% в группе леводопы и 25% в группе прамипексола) [12]. Несмотря на то что в группе пациентов, начавших терапию с леводопы, наблюдалось чуть более значительное улучшение двигательных функций на протяжении всего исследования, чем в группе первоначально принимавших прамипексол, качество жизни пациентов обеих групп существенно не различалось [12]. Доказана эффективность не только монотерапии прамипексолом на ранних стадиях БП, но и комбинированной терапии прамипексолом с препаратами леводопы у больных на развернутых и поздних стадиях заболевания. Добавление прамипексола позволяет уменьшить выраженность моторных флуктуаций и дискинезий, наблюдающихся при длительном приеме препаратов леводопы [13–16].

Следует отметить влияние прамипексола на тремор — инвалидизирующий симптом, нередко достаточно резистентный к традиционной противопаркинсонической терапии. Это свойство препарата было продемонстрировано в нескольких мультицентровых исследованиях как на ранних, так и на развернутых стадиях заболевания [17–19].

В последние годы внимание исследователей привлекает изучение не только моторных симптомов БП, но и немоторных проявлений, которые оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов. Особое внимание уделяется ранней диагностике и терапии нервно-психических нарушений, представленных эмоциональными, когнитивными и психотическими расстройствами. Данные проявления затрудняют уход за пациентами, утяжеляют течение и, в конечном счете, ухудшают прогноз заболевания. Благодаря селективной стимуляции D3-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологический статус и уменьшает степень выраженности депрессивного синдрома у пациентов с БП [20–23].

Помимо разработки новых лекарственных средств для терапии БП, происходит совершенствование способа и скорости доставки уже известных, хорошо зарекомендовавших себя веществ. Учитывая концепцию постоянной дофаминергической стимуляции, разработка более совершенных лекарственных форм направлена на синтез препаратов,

обеспечивающих стабильную стимуляцию дофаминовых рецепторов. С этой точки зрения интересным и перспективным представляется внедрение пролонгированных форм некоторых представителей группы АДР.

Начиная с 2007 г. было проведено несколько крупных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований новой формы прамипексола длительного высвобождения. Эта новая лекарственная форма предполагает однократный прием в течение суток, в отличие от традиционной формы прамипексола с немедленным высвобождением, использование которой требовало трехкратного приема в течение дня. Активное действующее вещество в таблетках замедленного высвобождения то же, что и стандартных формах, с периодом полувыведения в плазме 8–12 ч. Различия состоит лишь в скорости высвобождения активного вещества, что обусловлено особой структурой таблетки: это матриксная таблетка, в которой активное вещество равномерно распределено в полимерном матриксе. При попадании в желудочно-кишечный тракт полимерный матрикс набухает, превращаясь в гель, который равномерно высвобождает прамипексол. Прамипексол хорошо растворяется в жидкой среде вне зависимости от уровня ее pH и выделяется из матрикса на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Выделение активного вещества не зависит от секреции желудочного сока и моторики кишечника [24, 25].

Очевидные преимущества таких препаратов — более стабильная концентрация в плазме на протяжении суток, что повышает эффективность лечения в ночное время и в ранние утренние часы, более простая схема приема и, соответственно, более высокая приверженность пациентов лечению. Помимо этого рассматривается возможность лучшей переносимости в связи с меньшей амплитудой колебаний концентрации в плазме и меньшим эффектом пиковой концентрации [25, 26].

Активному внедрению препарата в клиническую практику предшествовало большое количество исследований по изучению эффективности и переносимости новой формы как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания, по подтверждению эквивалентности равных доз прамипексола немедленного высвобождения и прамипексола пролонгированного высвобождения, а также возможности перехода от одной формы к другой при сохранной эффективности [27–33].

Во многих работах было продемонстрировано, что по эффективности и переносимости новая пролонгированная форма препарата не отличается от хорошо зарекомендовавшего себя прамипексола немедленного высвобождения [34, 35].

Существенную роль в достижении оптимальных результатов лечения играет приверженность пациентов терапии. Известно, что при БП этот показатель довольно низок и не превышает 50% [36]. Одним из методов повышения приверженности терапии является упрощение графика приема препаратов, в том числе за счет уменьшения кратности приема при использовании комбинированных лекарственных средств или препаратов пролонгированного действия [37, 38].

При проведении клинических исследований по сравнению традиционной и пролонгированной форм прамипексола пациентам задавался вопрос об удобстве использования каждой из форм. Среди пациентов с ранней стадией БП почти 94% респондентов отдали предпочтение пре-

парату с однократным приемом, аналогичная картина наблюдалась среди больных с развернутыми стадиями болезни: пролонгированную форму выбрали 89% участников опроса. При этом интересно, что пациенты с развернутыми стадиями БП, получающие препараты леводопы в сочетании с другими противопаркинсоническими препаратами в многократном режиме, все равно отметили удобство однократного приема [39].

При выборе противопаркинсонического препарата необходимо учитывать многие факторы: возраст больного, степень функционального дефекта, наличие или отсутствие когнитивных расстройств, сопутствующие заболевания, стоимость лечения, социально-экономические факторы. В прошлом году Центром фармакоэкономических исследований был опубликован анализ фармакоэкономических показателей эффективности, полезности и выгоды затрат у пациентов с БП при применении противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии [40]. Препараты леводопы в данном исследовании не рассматривались, расчеты проводились с использованием препаратов из группы АДР и ингибиторов МАО. Фармакоэкономический анализ пока-

зал, что прамипексол пролонгированного высвобождения (мирапекс ПД) имеет наименьший показатель эффективности затрат (СЕР), равный 57 572 руб. за одного пациента, ответившего на противопаркинсоническую терапию, в год. Таким образом, препарат мирапекс ПД является наиболее эффективным противопаркинсоническим препаратом с клинико-экономической точки зрения. Данное исследование было выполнено с использованием оригинальных препаратов, и полученные результаты не могут быть перенесены на дженерики.

В заключение следует еще раз отметить главные преимущества пролонгированной формы прамипексола. Новая форма препарата с замедленным высвобождением активного вещества в первую очередь означает новые преимущества для пациентов. Возможность однократного приема по сравнению с приемом три раза в сутки повышает приверженность больных терапии и уменьшает частоту пропусков приема дозы. Помимо этого, постепенное высвобождение препарата позволяет обеспечивать более равномерную стимуляцию дофаминовых рецепторов и в результате более эффективно контролировать симптомы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьев ДВ. Эволюция дофаминергической терапии болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. Москва: НЦН РАМН; 2008. С. 147–50. [Artem'ev DV. Evolution of dopaminergic therapy of an illness of Parkinson. In: *Bolezni' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Parkinson's illness and disorders of the movements. The guide for doctors]. Illarioshkin SN, Yakhno NN, etidors. Moscow: NTsN RAMN; 2008. P. 147–50.]
2. Claveria LE, Calne DB, Allen JG. «On-off» phenomena related to high plasma levodopa. *Br Med J*. 1973;2(5867):641–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5867.641>.
3. Tolosa ES, Martin WE, Cohen HP, Jacobson RL. Patterns of clinical response and plasma dopa levels in Parkinson's disease. *Neurology*. 1975 Feb;25(2):177–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.25.2.177>.
4. Quinn N, Parkes JD, Marsden CD. Control of on/off phenomenon by continuous intravenous infusion of levodopa. *Neurology*. 1984 Sep;34(9):1131–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.34.9.1131>.
5. Федорова НВ, Кулуа ТК. Опыт применения прамипексола в лечении болезни Паркинсона. *Consilium Medicum*. 2007;9(2):103–7. [Fedorova NV, Kulua TK. Experience of application of a pramipexol in treatment of an illness of Parkinson. *Consilium Medicum*. 2007;9(2):103–7. (In Russ.)]
6. Яхно НН, Нодель МР, Федорова НВ и др. Эффективность и переносимость прамипексола (Мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2004;9(3):25–30. [Yakhno NN, Nodel' MR, Fedorova NV, et al. Efficacy and tolerance of pramipexol (mirapex) in long-term therapy of patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2004;9(3):25–30. (In Russ.)]
7. Иллариошкин СН, Иванова-Смоленская ИА, Загоровская ТБ и др. Семилетний опыт применения Мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(11):1–8. [Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA, Zagorovskaya TB, et al. Seven years' experience of application of Mirapeks for patients with various forms of primary parkinsonism. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(11):1–8. (In Russ.)]
8. Reichmann H, Brecht MH, Köster J, et al. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2003;17(13):965–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200317130-00003>.
9. Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring, agonist useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998 May-Jun;21(3):141–51.
10. Hauser RA, McDermott MP, Messing S, et al. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63:1756–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.63.12.1756>.
11. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1931–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.15.1931>.
12. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61:1044–53.
13. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology*. 1997;49:162–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.49.1.162>.
14. Moller JC, Oertel WH, Koster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord*. 2005;20(5):602–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20397>.
15. Weiner WJ, Factor SA, Jankovic J, et al. The long-term safety and efficacy of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;7(2):115–20. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(00\)00031-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(00)00031-6).
16. Иллариошкин СН. Возможности агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;(2):78–83. [Illarioshkin SN. Capacities of the dopamine receptor agonist pramipexole in the treatment of patients with Parkinson's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2):78–83. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-389>.
17. Левин ОС, Бойко АН, Нестерова ОС и др. Влияние агониста дофаминовых рецепторов прамипексола (мирапекса) на тремор, аффективные нарушения и качество жизни у больных с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(2):39–44. [Levin OS, Boiko AN, Nesterova OS, et al. Effect of dopamine agonist

- pramipexole (mirapex) on tremor, affective disorders and quality of life in patients with Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(2):39–44. (In Russ.)]
18. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:713–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.72.6.713>.
19. Артемьев ДВ. Лечение болезни Паркинсона в молодом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;(3):6–11. [Artem'ev DV. Treatment of Parkinson's disease at a young age. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(3):6–11. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-93>.
20. Нодель МР. Депрессия при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;(4):11–7. [Nodel' MR. Depression in Parkinson's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(4):11–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-110>.
21. Нодель МР, Яхно НН. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(5):32–8. [Nodel' MR, Yakhno NN. Mirapex (pramipexole) in the treatment of non-motor disturbances in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(5):32–8. (In Russ.)]
22. Barone P, Scarzella L, Antonini A, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinsons disease. *J Neurol*. 2005;4:1–7.
23. Lemke MP, Brecht HM, Koester JK, et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinsons disease during treatment with Pramipexole. *J Neuropsych Clin Neurosci*. 2005;17(2):214–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17.2.214>.
24. Левин ОС, Тумгоева АИ. Применение новой лекарственной формы агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении болезни Паркинсона. *Справочник поликлинического врача*. 2011;(8):53–7. [Levin OS, Tumgoeva AI. Application of a new dosage form of an agonist of dopamine receptors of a pramipeksol in treatment of an illness of Parkinson. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2011;(8):53–7. (In Russ.)]
25. 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;7:297–302. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S10097>.
26. Eisenreich W, Sommer B, Hartter S, Jost WH. Pramipexole extended release: a novel treatment option in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2010;2010:612–9. DOI: [10.4061/2010/612619](https://doi.org/10.4061/2010/612619).
27. Обухова АВ. Опыт применения прамипексола пролонгированного действия при болезни Паркинсона. Эффективная фармакотерапия. 2013;23:4–11. [Obukhova AV. Experience of using long-acting pramipexole in patients with Parkinson's disease. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;23:4–11. (In Russ.)]
28. Обухова АВ, Артемьев ДВ. Новая пролонгированная лекарственная форма прамипексола в лечении болезни Паркинсона. Эффективная фармакотерапия. 2012;(4):14–8. [Obukhova AV, Artem'ev DV. The new prolonged dosage form of a pramipeksol in treatment of an illness of Parkinson. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;(4):14–8. (In Russ.)]
29. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2542–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23317>.
30. Poewe W, Barone P, Hauser RA, et al. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. *Movt Disord*. 2009;24(Suppl 1):S273.
31. Hauser RA, Schapira AH, Barone P, et al. Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):736–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12375>.
32. Poewe W, Rascol O, Barone P. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology*. 2011 Aug 23;77(8):759–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822affb0>.
33. Schapira A, Barone P, Hauser RA, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2011 Aug 23;77(8):767–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822affdb>.
34. Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, et al. Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. *Parkinsons Dis*. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/467131>.
35. Rascol O, Barone P, Hauser RA. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate – to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Oct 30;25(14):2326–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23262>.
36. Тумгоева АИ, Шиндряева НН, Левин ОС. Приверженность к терапии больных с болезнью Паркинсона. *Уральский медицинский журнал*. 2011;(10):58–62. [Tumgoeva AI, Shindryaeva NN, Levin OS. Patient compliance with Parkinson's disease. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2011;(10):58–62. (In Russ.)]
37. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 Aug;23(8):1296–310. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80109-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80109-0).
38. Grosset KA, Bone I, Grosset D. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(11):1502–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20602>.
39. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, 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 Jan;20(1):50–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03712.x>.
40. Белоусов ДЮ, Афанасьева ЕВ, Ефремова ЕА. Фармакоэкономический анализ применения противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона. *Качественная клиническая практика*. 2013;(1):27–43. [Belousov DYu, Afanas'eva EV, Efremova EA. The farmacoekocomicol analysis of application the antiparkinsonic preparations in the monotherapy mode at early stages of an illness of Parkinson. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2013;(1):27–43. (In Russ.)]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.