

Применение трансдермальной формы нового агониста дофаминовых рецепторов ротиготина при болезни Паркинсона

Е.С. Ляшенко, В.К. Датиева, О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

Новый подход, обеспечивающий постоянное высвобождение агонистов дофаминовых рецепторов, реализован в создании и разработке трансдермальной системы введения ротиготина. В данном обзоре рассмотрены особенности применения ротиготина у больных на ранней и развернутой стадиях болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофаминовые рецепторы, ротиготин.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции в связи с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (тельца Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных, диссомнических и др.) [1, 5, 6]. Немоторные симптомы болезни могут наблюдаться задолго до развития двигательных нарушений, а также отягощать состояние больного на развернутой и особенно поздней стадиях БП [7, 8].

Болезнь Паркинсона – одно из наиболее частых неврологических заболеваний пожилого возраста. Показатель распространенности БП составляет от 120 до 180 случаев на 100 тыс. населения. В возрасте до 50 лет БП встречается относительно редко (примерно в 10 % случаев), но с возрастом показатели распространенности и заболеваемости неуклонно растут. Среди лиц старше 60 лет распространенность БП достигает 1 %, а среди лиц старше 80 лет – 4 % [2, 3]. Показатель заболеваемости при БП колеблется от 10 до 20 на 100 тыс. населения в год. У лиц старше 70 лет

заболеваемость достигает 55 на 100 тыс. в год, а у лиц старше 85 лет – 220–304 на 100 тыс. в год [4].

Даже после 50 лет широкого клинического применения препараты леводопы по-прежнему остаются «золотым стандартом» симптоматического лечения болезни Паркинсона [9]. Они способны в течение длительного срока поддерживать мобильность пациентов и (при условии своевременного назначения) как минимум в 1,5 раза увеличивать выживаемость больных. Опасения о возможности леводопы усиливать окислительный стресс в дофаминергических нейронах и тем самым ускорять процесс нейродегенерации не подтвердились. Тем не менее терапевтические возможности леводопы ограничены практически неизбежным на фоне длительной терапии развитием дискинезий, а также флуктуаций, как моторных, так и немоторных [11, 12].

В связи с этим сохраняется потребность во вспомогательных препаратах, применение которых позволит отсрочить назначение препаратов леводопы на ранней стадии БП, не жертвуя эффективностью противопаркинсонической терапии, а также уменьшить их дозу и побочные эффекты на развернутой и поздней стадиях болезни. К таким препаратам относятся агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В) и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), антиглутаматергические препараты (амантадин) и антихолинергические средства [13].

Именно агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) обладают в ряду других (помимо леводопы) средств наиболее значительным противопаркинсоническим потенциалом, приближаясь на ранней стадии по эффективности к препаратам леводопы. Новое поколение незерголиновых АДР по сравнению с предыдущим поколением АДР, являющихся производными

Наш информационный партнер:

Журнал «Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»

www.bekhterev.ru,
e-mail: amedendi@mail.ru, ppsy@list.ru
Тел./факс: (812) 365-35-50, (812) 412-72-53

Рецензируемое междисциплинарное научно-практическое издание.

Журнал входит в Перечень ВАК, цитируется в РИНЦ, представлен в Научной электронной библиотеке (НЭБ) и на сайте СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева.

Читайте в № 4 2012 г.:

- Проблемы современной диагностики психических расстройств. А.П. Коцюбинский и соавт.
- Клинические характеристики коморбидных состояний при сочетании малопрогредиентной шизофрении и алкогольной зависимости. О.Ф. Ерышев и соавт.
- Затяжные формы невротических расстройств: клинико-психопатологические аспекты и вопросы терапии. А.В. Васильева и соавт.



спорыньи, отличается лучшей переносимостью и безопасностью. Именно неэрголиновые АДР (прамипексол, пирибедил, ропинирол, а теперь и ротиготин) позволили данному классу препаратов занять ведущее место в ряду противопаркинсонических средств. Интерес к этой группе препаратов был «подогрет» также сообщениями об их возможном нейропротективном действии, которое было показано на клеточных моделях и косвенно – с помощью методов функциональной нейровизуализации, однако результаты последних не поддаются однозначной клинической интерпретации.

Одним из главных достоинств современных препаратов АДР является длительный срок действия, что обеспечивает не пульсирующую (как в случае леводопы), а квазифизиологическую тоническую стимуляцию дофаминовых рецепторов, что сопряжено с низким риском развития флуктуации и дискинезий. Согласно экспериментальным и некоторым клиническим данным, достижение относительно постоянной стимуляции дофаминовых рецепторов может снизить риск развития флуктуаций и дискинезий и обеспечивать более предсказуемый эффект дофаминергических средств. Разработка новых лекарственных форм АДР с длительным высвобождением – один из важных шагов на этом пути.

Новый подход, обеспечивающий, постоянное высвобождение АДР, реализован в создании и разработке трансдермальной системы введения ротиготина. Этот препарат был одобрен регуляторными органами Евросоюза в 2007 г. для применения на всех стадиях БП. В данном обзоре мы рассмотрим особенности применения ротиготина у больных на ранней и развернутой стадиях БП.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Ротиготин является агонистом всех подтипов дофаминовых рецепторов (D_1 – D_5), но наибольшим сродством, как и другие неэрголиновые АДР, он обладает к D_3 -рецепторам [14]. Его аффинность к D_3 -рецепторам соответственно в 20 и 100 раз выше, чем к D_2 - и D_1 -рецепторам [15, 16]. Кроме того, он блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы и является агонистом в отношении серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов. В исследованиях *in vitro* ротиготин продемонстрировал способность ингибировать обратный захват дофамина и секрецию пролактина [17].

Форма выпуска препарата в виде трансдермальной системы (пластыря) позволяет поддерживать стабильный уровень ротиготина во внеклеточном пространстве головного мозга, что обеспечивает постоянную стимуляцию дофаминовых рецепторов [18, 19]. Доказана способность ротиготина уменьшать моторные симптомы паркинсонизма на лабораторных моделях [19–22].

Достоинством трансдермальной системы является отсутствие влияния приема пищи и состояния желудочно-кишечного тракта на фармакокинетику препарата. При трансдермальном введении ротиготина биодоступность составляет около 40 %, максимальная концентрация препарата в плазме достигается примерно через 15 часов, а выводится препарат в основном с мочой [22–26]. В связи с возможной кристаллизацией препарата рекомендовано хранить его в холодильнике [27]. Значимых взаимодействий с другими препаратами выявлено не было [26–29].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

К настоящему времени опубликованы результаты пяти небольших исследований второй фазы при ранних и развернутых стадиях БП и пяти крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований третьей фазы, в том числе трех – на ранних стадиях БП, двух – на развернутых стадиях БП.

Выраженность симптомов болезни Паркинсона обычно оценивают по Унифицированной рейтинговой шкале БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) [30]. Она включает в себя четыре раздела: в первом оценивается мышление, поведение и настроение, во втором – повседневная активность, в третьем – двигательные симптомы, в четвертом – осложнения терапии, такие как дискинезии, моторные флуктуации, наличие тошноты, рвоты, нарушений сна и ортостатической гипотензии.

ПРИМЕНЕНИЕ РОТИГОТИНА НА РАННЕЙ СТАДИИ БП

Согласно Guldenpfennig и соавт. [31], проводивших открытое неконтролируемое мультицентровое исследование монотерапии ротиготином (максимальная доза 18 мг/сут) у пациентов с ранней стадией БП, к концу испытания было зафиксировано статистически значимое снижение оценки по I части UPDRS на 0,5 балла, по II части – на 2,7 баллов, по III части – на 4,6 баллов.

В проспективном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании эффективности монотерапии ротиготином на ранней стадии БП было показано, что к концу четвертой недели приема происходит достоверное улучшение повседневной и моторной активности (со снижением оценки по II и III частям на 5,3 балла) в сравнении с плацебо (–0,29) при применении ротиготина в дозе низкой дозы – 6 и 8 мг/сут [32].

В другом плацебо-контролируемом исследовании также было показано, что на фоне применения ротиготина в дозе 6 мг/сут в течение 27 недель оценка по II и III частям достоверно снижалась на 5,3 балла в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$) в основном за счет улучшения движения [33, 34].

Giladi и соавт. [35] сравнивали эффективность ротиготина (в дозе не более 8 мг/сут) и ропинирола (в дозе не более 24 мг/сут) с плацебо при их применении в течение 37 недель у больных с ранней стадией БП. На фоне ротиготина и ропинирола достигнуто примерно равное статистически достоверное (по отношению к плацебо) улучшение повседневной и моторной активности [оценка по II и III субшкалам UPDRS снизилась на 7,2 и 11,0 баллов для ротиготина и ропинирола соответственно (в данном исследовании дозы ротиготина и ропинирола не были эквивалентны), а на фоне плацебо – на 2,2 балла].

Подводя итог, можно отметить, что монотерапия ротиготином у пациентов с ранней стадией БП достоверно улучшает повседневную активность и двигательные функции. Необходимы дополнительные исследования для оценки влияния ротиготина на немоторные симптомы БП, а также его способности отсрочить назначение леводопы и развитие флуктуаций и дискинезий.

ПРИМЕНЕНИЕ РОТИГОТИНА НА РАЗВЕРНУТОЙ И ПОЗДНЕЙ СТАДИИ БП

Одно из первых исследований применения ротиготина на поздней стадии БП показало, что назначение ротиготина в дозе 16 мг/сут позволяло снизить дозу леводопы с 1400 до 400 мг/день без ухудшения двигательных функций, оцененных по шкале UPDRS [36]. В другом исследовании применение ротиготина в течение 12 недель в дозе ≤ 24 мг/сут достоверно уменьшало общий балл по шкале UPDRS [37].

На развернутой и поздних стадиях БП одной из главных проблем терапии становится коррекция моторных флуктуаций и дискинезий, которые связаны как с действием препаратов леводопы, так и с течением самого дегенеративного процесса. Вероятность развития флуктуаций увеличивается с увеличением длительности терапии леводопой, продолжительности и тяжести бо-

лезни. После 4–6 лет лечения леводопой моторные флуктуации развиваются у 30–50 % больных, а спустя 10 лет терапии леводопой – у 60–85 % пациентов. На развернутой и поздней стадиях БП моторные флуктуации и дискинезии становятся одним из наиболее важных факторов, ограничивающих жизнедеятельность и ухудшающих качество жизни пациентов.

Согласно современной концепции, возникновение лекарственных дискинезий при БП вызвано нестабильной концентрацией дофамина в стриатуме, что приводит к пульсирующей стимуляции дофаминовых рецепторов и перестройке нейронов стриатума на пре- и постсинаптическом уровнях, обусловленной «пульсирующей» концентрацией леводопы. В связи с этим полагают, что обеспечение постоянной дофаминергической стимуляции позволит снизить частоту и выраженность моторных флуктуаций и дискинезий [41–44].

В исследованиях PREFER и CLEOPATRA-PD было показано, что применение ротигопина приводит к значительному снижению продолжительности периодов «выключения», увеличению продолжительности периодов «включения» без увеличения выраженности дискинезий пика дозы [39, 40].

Показано, что добавление пластыря ротигопина в дозе 8 и 12 мг/сут к препаратам леводопы сопровождалось снижением продолжительности периодов «выключения» на 1,7 и 2,4 часа в день соответственно [38–40]. По данным исследования PREFER было показано, что при применении ротигопина в дозах 8 и 12 мг происходит статистически значимое улучшение оценки по II части UPDRS на 2,6 и 2,7 баллов соответственно, а снижение оценки по III части UPDRS – на 3,4 и 5,3 баллов соответственно [39]. Улучшение данных показателей наблюдалось и в исследовании CLEOPATRA-PD, где ротигопин применялся в дозе до 16 мг/сут [40].

Влияние ротигопина на качество ночного сна и состояние двигательных функций после пробуждения исследовалось в двух крупных плацебо-контролируемых исследованиях, которые продемонстрировали уменьшение доли пациентов, пробуждающихся в состоянии «выключения» [45, 46]. В исследовании CLEOPATRA доля пациентов, просыпавшихся в состоянии «выключения», снизилась на 22,6 % в группе, получавшей ротигопин в дозе ≤ 16 мг/сут в сравнении с 10,7 % в группе плацебо. В исследовании PREFER лечение ротигопином в дозе 8 и 12 мг/сут уменьшило долю пациентов, просыпавшихся в состоянии «выключения» на 28,8 и 22,6 % соответственно по сравнению с 9,1 % при применении плацебо. По данным исследования CLEOPATRA, показатели шкалы сна при БП (Parkinson's disease sleep scale, PDSS) изменились на 4,9 и 4,3 баллов в сравнении с 2,8 баллами на фоне плацебо ($p < 0,001$) [39, 40]. В другом исследовании ротигопин улучшал моторные функции в ранние утренние часы на 28 % [47].

При лечении больных с поздней стадией БП необходима не только коррекция моторных флуктуаций и дискинезий, связанных с изменением концентрации препарата в структурах мозга, но и вызванных ими же немоторных проявлений. В ряде исследований показано, что качество жизни пациентов, принимающих ротигопин, достоверно выше, чем у пациентов, принимающих плацебо [33, 40, 48, 49, 51].

Благодаря трансдермальной форме препарата удалось добиться высокой приверженности к терапии [34, 39, 40, 52], что актуально как на ранних, так и на поздних стадиях БП.

ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ С ОДНОГО ПРЕПАРАТА АДР НА ДРУГОЙ

LeWitt с соавт. [53] оценивали состояние 116 пациентов при переводе их с терапии ропиниролом в дозе до 9 мг/сут, или каберголином в дозе до 3 мг/сут, или

прамипексолом в дозе до 2 мг/сут на эквивалентную дозу ротигопина (для ропинирола 1:1, для каберголина 1:2,5, для прамипексола 1:4). Они обнаружили, что переход на ротигопин хорошо переносится, позволяя держать под контролем симптомы БП, причем более чем у 80 % пациентов не требовалась коррекция изначально выбранной дозы.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Клинические исследования ротигопина на различных стадиях БП показали его безопасность и хорошую переносимость. Наиболее распространенными побочными эффектами (≥ 10 %) были тошнота и сонливость, характерные и для других АДР. Значительно реже встречались дискинезии и галлюцинации [32–35, 39, 40, 47, 48]. Все побочные эффекты исчезали спонтанно, не требуя снижения дозы препарата. Как правило, их степень тяжести колебалась от легкой до умеренной. Почти в 30–50 % случаев у пациентов, применявших ротигопин, отмечалась кожная реакция в месте нанесения пластыря. Однако лишь у 5 % пациентов эти реакции приводили к отмене препарата. В связи с этим было рекомендовано ежедневно менять место аппликации пластыря.

В некоторых случаях преимуществом может стать трансдермальный путь введения препарата, например у больных с нарушением глотания [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ротигопин – агонист D_1 – D_5 -рецепторов, обладающий самой высокой аффинностью к D_3 -рецепторам. Ротигопин в виде трансдермального пластыря продемонстрировал высокую эффективность при лечении пациентов с различными стадиями БП. Препарат обладает хорошей переносимостью и демонстрирует сопоставимую с другими АДР эффективность при лечении двигательных нарушений и в снижении частоты моторных осложнений по сравнению с другими препаратами. С учетом удобства применения, титрования дозы, возможности повышения приверженности лечению ротигопин можно рассматривать как один из препаратов первого ряда для терапии ранней стадии БП и коррекции моторных флуктуаций и дискинезий на поздней стадии [43, 44].

Трансдермальное введение препарата имеет преимущества по отношению к многим пероральным формам препаратов, например в поддержании относительно постоянного уровня препарата в плазме в течение 24 часов. Постоянная дофаминергическая стимуляция может привести к снижению частоты моторных осложнений по сравнению с традиционными пероральными препаратами с немедленным высвобождением. Применяемый один раз в день пластырь с ротигопином способен вызвать у значительной части больных повышение приверженности терапии, что может быть залогом повышения ее эффективности. Наконец, применение пластыря имеет важное значение у пациентов с нарушением глотания или при длительных оперативных вмешательствах. Для того чтобы окончательно определить место ротигопина в лечении БП, необходимы дополнительные, более длительные и сравнительные исследования. Но уже сейчас можно констатировать, что появление пластыря с ротигопином способствует столь важной при БП индивидуализации подходов к терапии.

Литература

1. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease // J. Neurol. (2006) 253(Suppl. 7) VII2–VII6.
2. Andlin-Sobocki P., Jonsson B., Wittchen H.U., Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe // Eur. J. Neurol. (2005) 12(Suppl. 1) 1–27.
3. Lang A.E., Lozano A.M. Parkinson's disease. First of two parts // N. Engl. J. Med. (1998) 339 1044–1053.

4. Twelves D., Perkins K.S., Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* (2003) 1819–31.
5. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1992) 55 181–184.
6. Chaudhuri K.R., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment // *Lancet Neurol.* (2009) 8 464–474.
7. Braak H., Ghebremedhin E., Rub U., Bratzke H., Del T.K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology // *Cell Tissue Res.* (2004) 318 121–134.
8. Korczyn A.D., Gurevich T. Parkinson's disease: before the motor symptoms and beyond // *J. Neurol. Sci.* (2010) 289 2–6.
9. Birkmayer W., Hornykiewicz O. The effect of L-3,4-dihydroxyphenylalanine (=DOPA) on akinesia in parkinsonism // *Parkinsonism Relat. Disord.* (1998) 4 59–60.
10. Olanow C.W., Agid Y., Mizuno Y. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies // *Mov. Disord.* (2004) 19 997–1005.
11. Nutt J.G. Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations // *Neurology* (1990) 40 340–345.
12. Rascol O., Payoux P., Ory F., Ferreira J.J., Brefel-Courbon C., Montastruc J.L. Limitations of current Parkinson's disease therapy // *Ann. Neurol.* (2003) 53(Suppl. 3) S3–S12.
13. Olanow C.W., Stern M.B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009) // *Neurology* (2009) 72 S1–S136.
14. Jenner P. A novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease // *Neurology* (2005) 65 S3–S5.
15. Scheller D., Ullmer C., Berkels R., Gwark M., Lubbert H. The in vitro receptor profile of rotigotine: a new agent for the treatment of Parkinson's disease // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (2009) 379 73–86.
16. Jenner P. Dopamine agonists, receptor selectivity and dyskinesia induction in Parkinson's disease // *Curr. Opin. Neurol.* (2003) 16(Suppl. 1) S3–S7.
17. Kehr J., Hu X.J., Gojny M., Scheller D.K. Continuous delivery of rotigotine decreases extracellular dopamine suggesting continuous receptor stimulation // *J. Neural Transm.* (2007) 114 1027–1031.
18. Belluzzi J.D., Domino E.F., May J.M., Bankiewicz K.S., McAfee D.A. N-0923, a selective dopamine D2 receptor agonist, is efficacious in rat and monkey models of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* (1994) 9 147–154.
19. Rose S., Scheller D.K., Breidenbach A. et al. Plasma levels of rotigotine and the reversal of motor deficits in MPTP-treated primates // *Behav. Pharmacol.* (2007) 18 155–160.
20. Schmidt W.J., Lebsanft H., Heindl M. et al. Continuous versus pulsatile administration of rotigotine in 6-OHDA-lesioned rats: contralateral rotations and abnormal involuntary movements // *J. Neural Transm.* (2008) 115 1385–1392.
21. Scheller D., Stichel-Gunkel C., Lubbert H. et al. Neuroprotective effects of rotigotine in the acute MPTP-lesioned mouse model of Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* (2008) 432 30–34.
22. Cawello W., Braun M., Boekens H. Absorption, disposition, metabolic fate, and elimination of the dopamine agonist rotigotine in man: administration by intravenous infusion or transdermal delivery // *Drug Metab. Dispos.* (2009) 37 2055–2060.
23. Cawello W., Wolff H.M., Meuling W.J., Horstmann R., Braun M. Transdermal administration of radiolabelled [¹⁴C]rotigotine by a patch formulation: a mass balance trial // *Clin. Pharmacokinet.* (2007) 46 851–857.
24. NDA Application. Neupro(C). (2009).
25. Reynolds N.A., Wellington K., Easthope S.E. Rotigotine: in Parkinson's disease // *CNS Drugs* (2005) 19 973–981.
26. Braun M., Cawello W., Andreas J.O., Boekens H., Horstmann R. Lack of pharmacokinetic interactions between transdermal rotigotine and oral levodopa/carbidopa // *J. Clin. Pharmacol.* (2009) 49 1047–1055.
27. EMEA. Neupro(C) transdermal patch. Package Label. (2009).
28. UCB press release. UCB to implement full cold-chain for Neupro(C). (2008).
29. Braun M., Cawello W., Boekens H., Horstmann R. Influence of domperidone on pharmacokinetics, safety and tolerability of the dopamine agonist rotigotine // *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2009) 67209–215.
30. Fahn S., Elton R.L., and Members of the UPDRS committee. Unified Parkinson's disease rating scale, in: Fahn S., Mardsen CD, Goldstein M. (Eds), *Recent developments in Parkinson's disease*, 2nd edn, McMillan, New York, 1987, pp. 153–163.
31. Guldenpfennig W.M., Poole K.H., Sommerville K.W., Boroojerdi B. Safety, tolerability, and efficacy of continuous transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine patch in early-stage idiopathic Parkinson disease // *Clin. Neuropharmacol.* (2005) 28106–110.
32. Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease // *Arch. Neurol.* (2003) 60 1721–1728.
33. Jankovic J., Watts R.L., Martin W., Boroojerdi B. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease // *Arch. Neurol.* (2007) 64 676–682.
34. Watts R.L., Jankovic J., Waters C., Rajput A., Boroojerdi B., Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease // *Neurology* (2007) 68 272–276.
35. Giladi N., Boroojerdi B., Korczyn A.D., Burn D.J., Clarke C.E., Schapira A.H. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole // *Mov. Disord.* (2007) 22 2398–2404.
36. Metman L.V., Gillespie M., Farmer C. et al. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* (2001) 24 163–169.
37. Rektor I., Babic T., Boothmann B., Polivka J., Boroojerdi B., Randerath O. High doses of rotigotine transdermal patch: results of an open-label, dose-escalation trial in patients with advanced-stage, idiopathic Parkinson disease // *Clin. Neuropharmacol.* (2009) 32 193–198.
38. Quinn N., SP511 Investigators. Rotigotine transdermal delivery system (TDS) (SPM962) – A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of rotigotine TDS in patients with advances Parkinson's Disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* (2001) 7 S66.
39. LeWitt P.A., Lyons K.E., Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study // *Neurology* (2007) 68 1262–1267.
40. Poewe W.H., Rascol O., Quinn N. et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial // *Lancet Neurol.* (2007) 6 513–520.
41. Olanow C.W., Obeso J.A., Stocchi F. Continuous dopaminergic treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications // *Lancet Neurol.* (2006) 5 677–687.
42. Parkinson's Disease Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. Parkinson Study Group // *JAMA* (2000) 284 1931–1938.
43. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D., De Deyn P.P., Clarke C.E., Lang A.E. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group // *N. Engl. J. Med.* (2000) 342 1484–1491.
44. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. et al. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa // *Mov. Disord.* (2006) 21 1844–1850.
45. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management // *Lancet Neurol.* (2006) 5 235–245.
46. Pahwa R., Poewe W., Lyons K., Boroojerdi B. Changes in early morning motor status following adjunctive treatment of advanced Parkinson's disease with rotigotine transdermal system in two large, placebo-controlled trials (PREFER and CLEOPATRA-PD) // *Mov. Disord.* (2009) 24 S280.
47. Giladi N., Fichtner A., Poewe W., Boroojerdi B. Rotigotine transdermal system for control of early morning motor impairment and sleep disturbances in patients with Parkinson's disease // *J. Neural Transm.* (2010) 117 1395–1399.
48. Trenkwalder C., Kies B., Rudzinska M. et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER) // *Mov. Disord.* (2011) 26 90–99.
49. Swick T., Surmann E., Boroojerdi B., Moran K., Ghys L., Trenkwalder C. Association between early morning motor symptoms and nocturnal sleep disturbance in patients with Parkinson's Disease (PD) – a post hoc analysis of the randomized evaluation of the 24-hour coverage: efficacy of rotigotine (RECOVER) study // *Mov. Disord.* (2011) 26(Suppl. 2) S303.

Полный список использованной литературы
см. на сайте <http://logospress.ru/stpn>

Transdermal rotigotine, a new dopamine agonist, for Parkinson's disease treatment

E.S. Lyashenko, V.K. Datieva, O.S. Levin

Extrapyramidal Disorders Center, Neurology Department
of PMAPE

New approach, which provides constant release of dopamine agonist, has been used in transdermal delivery system of rotigotine. This review describes the benefits of rotigotine at early and advanced stages of Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, dopamine receptors, rotigotine.