

Ротиготин — трансдермальная терапевтическая система: новые возможности для лечения болезни Паркинсона

Д.В. Артемьев

Кафедра нервных болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Ротиготин – новый неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов, являющийся основным компонентом трансдермальной терапевтической системы круглосуточного действия. К настоящему времени он сертифицирован для лечения ранних и развернутых стадий болезни Паркинсона как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противопаркинсоническими препаратами. В статье представлен краткий обзор фармакологических свойств препарата, его взаимодействий с другими лекарственными средствами, данные об эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: ротиготин, трансдермальная терапевтическая система, болезнь Паркинсона.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которым страдают несколько миллионов человек. Обзор 25 эпидемиологических исследований показал, что средний возраст начала болезни составляет 65 лет [1]. Диагноз БП может быть установлен при наличии гипокинезии в сочетании с одним или несколькими типичными симптомами (тремор покоя, ригидность, постуральная неустойчивость), когда исключены другие причины развития паркинсонизма [2]. Наряду с двигательными расстройствами, при БП наблюдаются также немоторные симптомы в виде нервно-психических расстройств, нарушений сна, вегетативных расстройств, сенсорных и иных нарушений [3]. Эти расстройства чаще наблюдаются у пожилых пациентов и на поздних стадиях заболевания.

Некоторые симптомы, такие как снижение обоняния, запоры, депрессия и нарушения сна, могут встречаться на ранних стадиях БП и даже за несколько лет до появления типичных двигательных расстройств. Заболевание характеризуется прогрессирующей гибелью определенных популяций нейронов, прежде всего дофаминергических нейронов черной субстанции. В патогенезе немоторных симптомов существенную роль играет дисфункция других нейротрансмиттерных систем [4].

Хотя препараты леводопы остаются «золотым стандартом» симптоматического лечения БП [5], их первоначальная терапевтическая эффективность со временем перекрывается развитием моторных осложнений (флюктуации, дискинезии), которые не могут быть достаточно компенсированы изменением схемы приема леводопы. Кроме того, леводопа не предотвращает прогрессирование БП и не влияет на ряд симптомов, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов (падения, дисфункция вегетативной нервной системы, когнитивные нарушения) [6]. Стандартные лекарственные формы леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) не способны обеспечить достаточно стабильную стимуляцию дофаминовых рецепторов из-за относительно короткого периода полувыведения, который составляет 90 минут для леводопы и до 6–8 часов у неэрголиновых АДР. Нестабильная стимуляция дофаминовых рецепторов в настоящее время считается основным фактором в патогенезе моторных флюктуаций и дискинезий [7]. Для обеспечения постоянства действия могут использоваться автоматизированные системы (инфузоматы) для внутривенного и дуоденального введения леводопы или подкожного введения апоморфина. Однако технические сложности, инвазивность и высокая стоимость этих методов послужили стимулом для поиска иных возможностей стабильной дофаминергической терапии. В последние годы параллельно разрабатывались новые лекарственные формы АДР с пролонгированным высвобождением в желудочно-кишечном тракте или чрезкожным способом введения. Несомненным преимуществом трансдермального введения является полная независимость фармакокинетики препарата от нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, которые весьма характерны для поздних стадий БП. Кроме того, использование пластыря позволяет существенно повысить комплаентность пациентов, в первую очередь тех, кто получает несколько лекарственных препаратов для терапии как БП, так и ряда сопутствующих заболеваний. Леводопа и большинство известных АДР плохо проникают через кожу, поэтому для решения задачи трансдермального введения потребовалось создание нового лекарственного средства.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Ротиготин принадлежит к группе неэрголиновых АДР и имеет наибольшее сродство к D_3 подтипу дофаминовых рецепторов (превышающее сродство к D_2 и D_1 подтипам в 20 и 100 раз соответственно) [8]. Кроме того, ротиготин является агонистом $5HT_{1A}$ -рецепторов и антагонистом α -2В-адренорецепторов. Его химическая формула: (6S)-6-{пропил [2 (2-тиенил) этил] амино}-5,6,7,8-тетрагидро-1-нафталенол. Международное непатентованное название «ротиготин» было одобрено Всемирной организацией здравоохранения в 2000 г. Ротиготин в форме трансдермальной системы (на кожного пластыря) был одобрен для использования при БП в европейских странах в 2007 г. в дозах 2–8 мг в день на ранних стадиях БП или 4–16 мг в день у пациентов с развернутыми стадиями болезни.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В первоначальных исследованиях ротиготина был выявлен его достаточно кратковременный противопаркинсонический эффект при пероральном приеме и существенно более продолжительный – при трансдермальном способе введения [9]. В настоящее время ротиготин используется только в виде специального трехслойного пластыря, состоящего из пленочной основы, терапевтического матрикса и защитного покрытия, которое удаляется перед применением (см. рисунок). Пластырь высвобождает действующее вещество равномерно в течение 24 часов, которое проникает через кожу трансцеллюлярным, интерцеллюлярным, фолликулярным и эккриновым путями благодаря наличию у ротиготина как липофильных, так и гидрофильных свойств. В настоящее время производится 4 вида пластыря ротиготина, высвобождающего соответственно 2, 4, 6 и 8 мг действующего вещества в течение суток (см. таблицу).

Рисунок. Строение трансдермальной терапевтической системы ротиготина

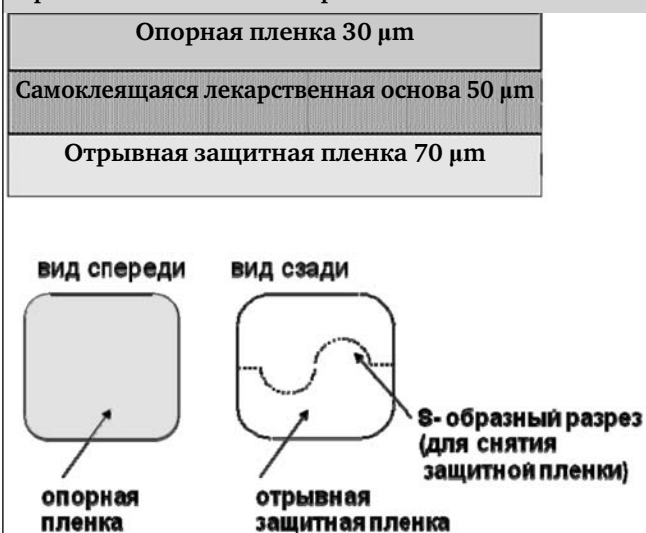


Таблица. Формы выпуска трансдермальной системы ротиготина

Номинальная доза, мг/сут	Количество ротиготина, мг	Размер пластыря, см ²
2	4,5	10
4	9	20
6	13,5	30
8	18	40

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ И ВЫВЕДЕНИЕ

Ротиготин выводится из организма благодаря значительной биотрансформации вследствие деакилирования, сульфатирования и глюкуронирования. Примерно 75 % от полученной трансдермальной дозы выводится в виде конъюгатов с мочой и около 25 % – с калом. Хотя период полувыведения ротиготина составляет 5–7 часов, терапевтический эффект продолжается более суток благодаря специально разработанному матриксу пластыря. Клиренс креатинина (степень нарушения выделительной функции почек) не влияет на выведение ротиготина, следовательно, не требуется коррекции дозы или схемы титрования у пациентов с умеренной и выраженной почечной недостаточностью, в том числе у пациентов на диализе [10].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Первоначальные исследования взаимодействия ротиготина и леводопы были проведены на пациентах с синдромом беспокойных ног (СБН), которые уже получали терапию стабильными дозами препаратов леводопы. Было показано, что при одновременном использовании ротиготина и леводопы их плазменные концентрации не изменялись [11]. Впоследствии аналогичные данные были получены на пациентах с БП [12].

Изучение влияния ферментных систем печени на метаболизм ротиготина *in vitro* и *in vivo* показало, что ингибиторы цитохрома P450 не оказывают существенного влияния на терапевтические концентрации ротиготина [13]. Ротиготин также практически не ингибирует и не индуцирует ферментные системы печени.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОТИГОТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БП

К настоящему времени опубликованы результаты изучения эффективности и безопасности ротиготина в трех крупных клинических исследованиях третьей фазы на ранних стадиях БП, в двух крупных

исследованиях третьей фазы на развернутых стадиях БП и в пяти относительно небольших исследованиях второй фазы на ранних и развернутых стадиях БП. Два последних исследования были нацелены на изучение эффективности ротиготина для контроля ночных и ранних утренних симптомов БП.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОТИГОТИНА В ОТНОШЕНИИ МОТОРНЫХ СИМПТОМОВ НА РАННИХ СТАДИЯХ БП

Первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено группой по изучению болезни Паркинсона [14]. В исследование были включены 242 пациента с начальными стадиями БП, не получавшие дофаминергические препараты. Допускалось применение селегелина, амантадина и антихолинэргических препаратов в стабильной дозе в течение 28 дней перед началом и далее на протяжении исследования. Пациентам назначались пластыри, выделяющие 2, 4, 6 или 8 мг ротиготина в сутки либо плацебо в течение 11 недель. По завершении исследования оценивалась динамика суммарного балла разделов повседневной активности и моторных симптомов по шкале UPDRS по сравнению с исходным состоянием. Достоверное по сравнению с группой плацебо улучшение было отмечено у пациентов, получавших пластыри ротиготина в дозах 6 и 8 мг в сутки. Побочные эффекты, встречавшиеся чаще в группе лечения, чем в группе плацебо, были представлены тошнотой, кожными реакциями в зоне наложения пластыря, головокружением, бессонницей, сонливостью, рвотой и утомляемостью. Восемь пациентов выбыли из исследования из-за кожных реакций в зоне наложения пластыря, два пациента – из-за внезапного засыпания или кратковременной потери сознания и еще два – из-за головной боли. Было отмечено два серьезных побочных эффекта: один случай внезапного засыпания во время управления автомобилем и один случай кратковременной потери сознания во время управления автомобилем.

Другое рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включало 277 пациентов на ранних стадиях БП и продолжалось 27 недель [15]. Пациенты, получавшие ротиготин или плацебо, были рандомизированы в соотношении 2:1. В группе пациентов, получавших ротиготин, осуществлялось еженедельное титрование суточной дозы от 4,5 мг до оптимальной или максимальной дозы 13,5 мг. Девяносто процентов пациентов, получавших ротиготин, достигли дозы 13,5 мг. Достоверное улучшение было получено по разделам повседневной активности и моторных симптомов шкалы UPDRS к концу фазы лечения. Побочные эффекты по сравнению с группой плацебо были представлены кожными реакциями в зоне наложения пластыря (плацебо 12 %, ротиготин 44 %), тошнотой (плацебо 17 %, ротиготин 41 %), сонливостью (плацебо 20 %, ротиготин

33 %), головокружением (плацебо 13 %, ротиготин 19 %) и головной болью (плацебо 9 %, ротиготин 16 %). Реже наблюдались рвота, бессонница, диспепсия, диарея, запор и тремор.

В третьем исследовании сравнивалась эффективность ротиготина и ропинирола на ранних стадиях БП в течение 37 недель [16]. Доля пациентов, положительно ответивших на лечение (то есть пациентов, у которых наблюдалось уменьшение более чем на 20 % суммарного балла разделов повседневной активности и моторных симптомов шкалы UPDRS), была большей в обеих группах активного лечения в сравнении с группой плацебо. Статистически достоверное улучшение также наблюдалось в абсолютном среднем снижении суммарного балла разделов повседневной активности и моторных симптомов шкалы UPDRS: в группе ротиготина – 7,2 балла, в группе ропинирола – 11,0 баллов, в группе плацебо – 2,2 балла. В данном исследовании клиническая эффективность ротиготина была по меньшей мере не хуже, чем у ропинирола. Кроме того, средняя доза ропинирола в этом исследовании была более высокой по сравнению с дозами, которые были использованы в других клинических исследованиях и применяются в текущей клинической практике. Соотношение эквивалентных доз различных АДР до настоящего времени официально не утверждено. Достоверно неизвестно, эквивалентны ли дозы ротиготина 8 мг/сут или ропинирола 24 мг/сут. Возможно, что в данном исследовании пациенты, пролеченные ротиготином, получали меньшую дозу по сравнению с пациентами, принимавшими ропинирол. При анализе подгруппы пациентов, получавших ропинирол в дозе до 12 мг/сут (что соответствует реальной клинической практике), среднее изменение суммарного балла шкалы UPDRS составило лишь $-9,0 \pm 10,4$, что сопоставимо с положительным эффектом ротиготина ($-7,2 \pm 9,9$).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОТИГОТИНА В ОТНОШЕНИИ МОТОРНЫХ СИМПТОМОВ НА РАЗВЕРНУТЫХ СТАДИЯХ БП

Первоначальные исследования ротиготина на развернутых стадиях БП были относительно небольшими как по продолжительности, так и по количеству пациентов. Одно из таких исследований показало, что при использовании ротиготина в дозе 16 мг в день удастся значительно уменьшить среднюю суточную дозу леводопы с 1400 до 400 мг в день ($p = 0,018$) без ухудшения симптомов БП в течение 11 дней лечения [17]. В другом 12-недельном исследовании ротиготин в дозе до 24 мг/сут также достоверно уменьшал суммарный балл моторных симптомов по шкале UPDRS [18]. Более масштабное исследование второй фазы показало уменьшение времени «выключения» на 1,72 и 2,44 часа в сутки для доз 8 и 12 мг/сут соответственно [19]. В этом исследовании эффективность ротиготина была сопоставима с другими АДР, но вследствие необычно

высокого эффекта в группе плацебо положительные результаты применения ротиготина не достигли статистической значимости.

Два крупных клинических исследования продолжительностью более 6 месяцев продемонстрировали несомненную эффективность ротиготина в отношении моторных симптомов у больных на развернутых стадиях БП. В исследовании PREFER у пациентов, получавших ротиготин в дозе 8 и 12 мг/сут, было отмечено достоверное улучшение по сравнению с плацебо показателей повседневной активности по шкале UPDRS на 2,6 и 2,7 балла и показателей моторных симптомов на 3,4 и 5,3 балла соответственно [20]. Аналогичное улучшение показателей ежедневной активности, моторных симптомов в периоде «включения» по шкале UPDRS, а также качества жизни по шкале PDQ-39 наблюдалось в исследовании CLEOPATRA-PD, где ротиготин применялся в дозах до 16 мг/сут [21]. В этих же исследованиях применение ротиготина приводило к существенному уменьшению времени «выключения» и увеличению времени «включения» без значительных дискинезий по результатам оценки круглосуточных дневников пациентов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОТИГОТИНА В ОТНОШЕНИИ НОЧНЫХ И УТРЕННИХ МОТОРНЫХ СИМПТОМОВ БП

Нарушения сна, а также ночная и утренняя дистония и акинезия являются частыми симптомами развернутых стадий БП [22]. Влияние ротиготина на сон и утренние моторные симптомы исследовалось в трех крупных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых было показано уменьшение доли пациентов, пробуждающихся в состоянии «выключения» [23]. В исследовании CLEOPATRA доля пациентов, просыпавшихся в состоянии «выключения», снизилась на 22,6 % в группе, получавшей ротиготин в дозе до 16 мг/сут, по сравнению с 10,7 % в группе плацебо, кроме того, достоверно улучшились показатели по шкале нарушений сна (PDSS). В исследовании PREFER лечение ротиготином в дозе 8 и 12 мг/сут привело к уменьшению доли пациентов, просыпавшихся в состоянии «выключения», на 28,8 и 22,6 % соответственно по сравнению с 9,1 % при применении плацебо [24]. В исследовании RECOVER [25] моторная функция оценивалась по шкале UPDRS утром в состоянии «выключения» перед очередным применением пластыря или приемом препарата. Нарушения сна оценивались по шкале PDSS-2. Через 12 недель лечения средние показатели моторных симптомов уменьшились на 23 % в группе ротиготина и на 12 % в группе плацебо ($p = 0,0002$). Суммарный балл шкалы PDSS-2 уменьшился на 30 % в группе ротиготина и на 15 % – в группе плацебо ($p < 0,0001$). В данном исследовании отдельно проанализирован вопрос о том, связано ли улучшение сна с воздействием ротиготина на ночную акинезию и дистонию или оно обусловлено его прямым

эффектом в отношении механизмов регуляции сна. Было показано, что показатели утренних моторных симптомов по шкале UPDRS положительно коррелировали с данными шкалы PDSS-2 ($r = 0,36$, $p < 0,001$). Коэффициент детерминации R^2 составил 0,13, что свидетельствует о том, что только 13 % случаев улучшения показателей PDSS-2 могли быть обусловлены улучшением моторных симптомов. Данные результаты позволяют предположить, что положительное влияние ротиготина на качество сна может лишь незначительно опосредоваться его влиянием на моторные ночные нарушения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОТИГОТИНА В ОТНОШЕНИИ НЕМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ БП

В некоторых представленных выше исследованиях дополнительно изучалось влияние ротиготина на ряд немоторных симптомов БП. Так, в исследовании RECOVER оценивались показатели шкалы немоторных симптомов (NMSS) [25], которая представляет собой набор из 30 вопросов о выраженности и частоте различных немоторных симптомов. Наибольшее улучшение при применении ротиготина по сравнению с плацебо было получено по шкалам нарушения сна/утомляемости и настроения/мышления (соответственно $-3,7 \pm 6,8$ или $-3,0 \pm 7,5$, в обоих случаях $p < 0,01$). [51]. Кроме того, в данном исследовании было получено достоверное улучшение по шкале депрессии Бэка и по шкале боли Ликерта.

В исследовании CLEOPATRA с помощью модифицированного теста Schellong проводилась оценка ортостатической гипотензии [21]. Гипотензия была зарегистрирована чаще в группах плацебо (5 пациентов, 5 %) и прамипексола (10 пациентов, 5 %), чем в группе пациентов, получавших ротиготин (7 пациентов, 3 %). Данные о влиянии ротиготина на когнитивные и психотические нарушения к настоящему времени представлены недостаточно.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ЗАМЕНЕ РАЗЛИЧНЫХ АДР НА РОТИГОТИН

Под руководством LeWitt [26] с участием 166 пациентов было проведено открытое исследование одномоментного перехода от пероральной терапии низкими или средними дозами АДР (ропинирол ≤ 9 мг в день, каберголин ≤ 3 мг в день или прамипексол ≤ 2 мг в день) к трансдермальному применению ротиготина в эквивалентных дозах (соотношения эквивалентности дозы 1:1, 1:2,5 и 1:4 для ропинирола, каберголина и прамипексола соответственно). Было показано, что одномоментная замена различных АДР на ротиготин переносилась удовлетворительно и обеспечивала надлежащий контроль симптомов БП. При этом у 80 % пациентов не требовалось последующей коррекции дозы ротиготина.

Поскольку проведение плановых хирургических вмешательств под общим наркозом требует неизбежного перерыва в приеме пероральных противопаркинсонических средств, в это же исследование были включены 14 пациентов с БП, которым накануне предстоящей операции было предложено использовать пластырь ротиготина для компенсации отмены других препаратов. Применение ротиготина сочли успешным все пациенты (100 %), большинство анестезиологов (89 %) и неврологов (89 %). При этом был отмечен хороший контроль симптомов БП в день операции и легкость смены терапии на ротиготин и обратно [26].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ (КОМПЛАЕНТНОСТЬ)

Приверженность терапии при лечении ротиготином составила более 90 % в клинических испытаниях как на ранних, так и на развернутых стадиях БП [15, 20, 21].

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ И МОДИФИКАЦИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Предварительные данные, полученные на лабораторных животных, показали, что ротиготин может предотвращать нейродегенерацию после инъекций нейротоксина МФТП [27]. Опубликованы результаты 6-летнего исследования, оценившего различия между группой пациентов, получавших ротиготин с начала исследования, и группой с отсроченным на 6 месяцев началом активной терапии [28]. При этом у пациентов, начавших активное лечение на полгода раньше, наблюдалась меньшая отрицательная динамика суммарных баллов моторных симптомов и повседневной активности по шкале UPDRS на протяжении трех лет от начала терапии.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Клинические исследования на ранних и развернутых стадиях БП показали, что ротиготин в целом безопасен и хорошо переносится, а большая часть побочных эффектов имеет легкую или среднюю тяжесть и быстро обратимы. Суммарные данные по всем проведенным плацебо-контролируемым исследованиям (1083 пациента, пролеченных ротиготином) показали, что самые частые побочные эффекты ($\geq 10\%$ пациентов) – тошнота, головокружение, сонливость (дофаминергические эффекты) и кожные реакции в области применения препарата [14–16, 20, 21, 24, 25]. Дискинезии могут также возникать несколько чаще при терапии ротиготином по сравнению с плацебо.

Большинство побочных эффектов проходит самостоятельно, не требуя изменения дозы ротиготина. Рекомендуется, чтобы область наложения пла-

стыря ежедневно менялась. При развитии локальных кожных реакций рекомендуется применение кремов, увлажняющих кожу, а при необходимости – локальных кортикостероидных препаратов [29]. В случае длительной или генерализованной реакции со стороны кожи рекомендуется прекращение использования ротиготина.

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Ротиготин применяется один раз в день (24 часа). Спустя 24 часа пластырь заменяется новым, который наклеивается на другой участок тела.

Рекомендованные дозы:

– пациенты с ранними стадиями болезни Паркинсона:

- начальная доза 2 мг/сут,
- доза препарата увеличивается еженедельно на 2 мг/сут до достижения максимальной дозы 8 мг/сут;

– пациенты с поздними стадиями болезни Паркинсона:

- начальная доза 4 мг/сут,
- доза препарата увеличивается еженедельно на 2 мг/сут до достижения максимальной дозы 16 мг/сут.

В случае применения препарата в дозах свыше 8 мг/сут можно использовать несколько пластырей [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ротиготин – новый агонист дофаминовых рецепторов, обладающий наибольшей аффинностью к D_3 -рецепторам. Трансдермальное применение ротиготина показало высокую клиническую эффективность для лечения ранних и развернутых стадий БП. Переносимость трансдермальной формы ротиготина соответствует переносимости других АДР, за исключением умеренных кожных реакций в области применения препарата. Трансдермальное применение ротиготина может иметь преимущества по отношению ко многим пероральным формам АДР благодаря более стабильному уровню препарата в плазме. Отсутствие пиковых концентраций может уменьшать частоту некоторых побочных эффектов, возникающих на максимальной концентрации препарата, например дневной сонливости. Препарат может успешно использоваться у больных с нарушенной моторикой желудочно-кишечного тракта, при полипрагмазии и проведении хирургических вмешательств под общей анестезией. Кроме того, применяемый один раз в день трансдермальный пластырь обеспечивает лучшую приверженность к терапии и удобство в применении.

Литература

1. Twelves D., Perkins K.S., Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease // *Mov. Disord.*, 2003, 18, 19–31.

2. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1992, 55, 181–184.
3. Chaudhuri K.R., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment // *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 464–474.
4. Korczyn A.D., Gurevich T. Parkinson's disease: before the motor symptoms and beyond // *J. Neurol. Sci.*, 2010, 289, 2–6.
5. 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.
6. 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), 3–12.
7. Olanow C.W., Obeso J.A. Preventing levodopa-induced dyskinesias // *Ann Neurol.*, 2000, 47(Suppl 1), 167–76.
8. Jenner P. A novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease // *Neurology*, 2005, 65(Suppl 1), 3–5.
9. Loschmann P.A., Chong P.N., Nomoto M., et al. Stereoselective reversal of MPTP-induced parkinsonism in the marmoset after dermal application of N-0437 // *Eur J Pharmacol*, 1989, 166, 373–80.
10. Cawello W., Braun M., Horstmann R. Pharmacokinetics of transdermal rotigotine in subjects with impaired renal function [abstract]. 34th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology. 2005 Sep 11–13; Rockville, MD, USA. 102.
11. Braun M., Cawello W., Horstmann R. Lack of pharmacokinetic interactions between the dopamine agonist rotigotine and levodopa/carbidopa [abstract]. 16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders; 2005 June 5–9. Berlin. PS002/03.
12. LeWitt P.A., Nausieda P.A., Chang F., et al. 2005. Rotigotine transdermal system as adjunctive therapy to levodopa in patients with advancedstage Parkinson's disease. Results of a randomized, double blind, placebo controlled, multicenter, multinational trial [abstract]. 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies. 2005 Sep 17–20; Athens. SC115.
13. Hansen K., Braun M., Horstmann R. 2005. Low drug-interaction potential of rotigotine [abstract]. 34th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology. 2005 Sep 11–13; Rockville, MD, USA. 101.
14. Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease // *Arch. Neurol.*, 2003, 60, 1721–1728.
15. Watts R.L., Wendt R.L., Nausieda B., et al. Efficacy, safety and tolerability of the rotigotine transdermal patch in patients with early stage, idiopathic Parkinson's disease: a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Mov Disord*, 2004. 19 (Suppl 9), 258.
16. 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.
17. Metman L.V., Gillespie M., Farmer C. et al. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.*, 2001, 24, 163–169.
18. 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.
19. 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.
20. LeWitt P.A., Lyons K.E., Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study // *Neurology*, 2007, 68, 1262–1267.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. LeWitt P.A., Boroojerdi B., MacMahon D., Patton J., Jankovic J. Overnight switch from oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson disease // *Clin. Neuropharmacol.*, 2007, 30, 256–265.
27. 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.
28. Boroojerdi B., Watts R.L., Jankovic J., Surmann E., Ghys L. The long-term impact of early vs delayed treatment with rotigotine transdermal system in patients with early parkinson's disease // *Mov. Disord.*, 2011, 26(Suppl. 2), S121.
29. Warshaw E.M., Paller A.S., Fowler J.F., Zirwas M.J. Practical management of cutaneous reactions to the methylphenidate transdermal system: recommendations from a dermatology expert panel consensus meeting // *Clin. Ther.*, 2008, 30, 326–337.
30. Литвиненко И.В. Ротиготин: трансдермальный подход к дофаминергической терапии болезни Паркинсона // *Атмосфера. Нервные болезни.* – 2011. – № 1(4). – С. 13–16.

Rotigotine transdermal system: new approach to the treatment of Parkinson's disease

D.V. Artemyev

Department of neurology, I.M. Sechenov FMSMU

Rotigotine is a new non-ergoline dopamine agonist; this drug is the main compound of transdermal therapeutic system acting all day long. This drug is approved for the treatment of early and advanced stages of Parkinson's disease either as mono therapy or as in combinations. The paper briefly reviews rotigotine pharmacology, drug interactions, data on effectiveness and safety in Parkinson's disease.

Keywords: rotigotine, transdermal therapeutic system, Parkinson's disease.