

Новые возможности продолжительной дофаминергической стимуляции при болезни Паркинсона

А.В. Карбанов, М.В. Ершова, С.Н. Иллариошкин

Важнейшим подходом к дофаминергической стимуляции при болезни Паркинсона (БП) является применение агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). По сравнению с препаратами леводопы АДР характеризуются меньшим риском развития лекарственных дискинезий и флуктуаций симптомов, отсутствием необходимости метаболизирования в головном мозге и установленным в эксперименте нейропротективным потенциалом. К числу препаратов из группы АДР, имеющих обширную доказательную базу, относится прамипексол (Мирапекс). В статье представлен собственный опыт авторов в применении новой формы прамипексола с пролонгированным 24-часовым действием – Мирапекса ПД. На конкретных примерах рассматриваются вопросы перевода со стандартной формы прамипексола на Мирапекс ПД, отмечаются хорошая переносимость и высокая эффективность этого инновационного препарата, который с успехом может применяться у пациентов с БП как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, продолжительная дофаминергическая стимуляция, агонисты дофаминовых рецепторов, Мирапекс ПД.

В структуре возрастзависимых заболеваний человека, распространенность которых неуклонно возрастает во всех развитых странах мира в связи с увеличением продолжительности жизни и повышением в популяции доли пожилых лиц [31], значимое место принадлежит болезни Паркинсона (БП). Это нейродегенеративное заболевание поистине уникально. Оно стало первым в истории двигательным расстройством, получившим систематизированное описание и нозологическое признание в XIX веке, и именно с него спустя 150 лет после выхода в свет классического труда Дж. Паркинсона “Эссе о дрожательном параличе” началась современная эра нейрофармакологии двигательных расстройств [7, 12].

Вопросы лечения БП всегда оставались в фокусе внимания неврологов, поскольку тяжелый характер развивающихся двигательных и недвигательных симптомов предопределяет серьезную инвалидизацию и социальную дезадаптацию больных, а также значительные экономические потери для общества. Современные возможности лечения БП базируются на раскрытии ведущих патоморфологических и биохимических нарушений, обуславливающих формирование “ядра” клинических проявлений – гипокинезии, мышечной ригидности, тремора покоя и постуральной неустойчивости [2, 5, 19]. Речь идет в первую очередь о патологии дофаминпродуцирующих нейронов в компактной

части черной субстанции среднего мозга и дегенерации нигростриатного дофаминергического пути. Соответственно, в настоящее время в клинической практике используются несколько групп противопаркинсонических средств: препараты леводопы (биологического предшественника дофамина), агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы моноаминоксидазы В, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, антагонисты глутаматных рецепторов (амантадины), центральные холинолитики. Эта терапия носит симптоматический характер, однако она в сочетании с рядом дополнительных нефармакологических подходов позволяет существенно компенсировать двигательные функции пациента и на протяжении многих лет сохранять приемлемое качество жизни [11, 38].

Препаратами первого ряда при БП являются леводопа и многообразные представители группы АДР [1, 3, 4, 45]. Леводопа остается общепризнанным “золотым стандартом” в лечении этого заболевания, однако уже спустя 3–5 лет после первоначального выраженного противопаркинсонического эффекта появляются характерные лекарственные осложнения – флуктуации клинической симптоматики и леводопаиндуцированные дискинезии [2]. Указанные осложнения, означающие наступление качественно новой стадии заболевания, на фоне продолжающейся денервации полосатого тела создают целый ряд весьма сложных проблем в ведении пациентов с БП [13, 36]. В связи с этим пристальное внимание ученых направлено на разработку и внедрение эффективных препаратов, воздействующих непосредственно на стриатные постсинаптические дофаминовые рецепторы.

После 15-летнего применения в клинической практике АДР I поколения, являвшихся синтетическими производными спорыньи и характеризовавшихся значитель-

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Алексей Вячеславович Карбанов – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отделения.

Мargarита Владимировна Ершова – канд. мед. наук, науч. сотр. В неврологического отделения.

Сергей Николаевич Иллариошкин – профессор, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга.

ным числом побочных эффектов, им на смену постепенно пришли неэрголиновые АДР с более благоприятным профилем переносимости и безопасности [9, 21]. Обобщение многолетнего опыта применения неэрголиновых АДР (прамипексол, ропинирол, пирибедил, ротиготин) позволило сформулировать современную стратегию лечения БП, направленную на модификацию течения нейродегенеративного процесса [3, 4, 20, 29]. Так, в экспериментальных условиях прамипексол проявлял четкий нейропротективный эффект при различных цитотоксических воздействиях, а в клинической практике были получены данные о способности прамипексола отсрочивать наступление леводопаминдуцированных дискинезий и, возможно, замедлять темп нарастания дегенеративных изменений nigростриатных терминалей [15, 23, 30, 32, 39].

Прамипексол представляет собой неэрголиновый дериват аминобензотиазола и отличается высокой селективностью действия в отношении D_2/D_3 -рецепторов. Препарат характеризуется высокой биодоступностью и длительным (до 12 ч) периодом полувыведения [26]. Высокая противопаркинсоническая активность прамипексола как в виде монотерапии (на ранней стадии БП), так и в комбинации с леводопой (у пациентов на поздних стадиях БП) в полной мере была продемонстрирована в ряде рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, проведенных на многоцентровой основе за последние 20 лет [25, 37, 41, 43]. Наш собственный многолетний опыт показывает, что в зависимости от режима назначения (монотерапия, сочетание с леводопой или другими препаратами) прамипексол снижает выраженность тремора покоя на 34,6–42,9%, гипокинезии – на 27,1–33,8%, мышечной ригидности – на 19,3–25,6% [1, 3]. Особо следует отметить антитреморный и антидепрессивный эффекты прамипексола, которые были подтверждены многими исследователями [3, 6, 8, 10, 22, 24, 27, 28, 33, 44].

Доказанный потенциал прамипексола в симптоматическом контроле паркинсонизма, профилактике (отсрочивании) леводопаминдуцированных осложнений и снижении выраженности паркинсонического тремора зафиксирован в международных рекомендациях по лечению БП, подготовленных в 2013 г. EFNS (European Federation of Neurological Societies – Европейская федерация неврологических обществ) и MDS-ES (International Parkinson and Movement Disorder Society's European Section – Европейская секция Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств) [14].

На сегодняшний день очевидной представляется роль режима дофаминергической стимуляции в развитии осложнений проводимой противопаркинсонической терапии. В эксперименте прерывистый режим назначения АДР короткого действия сопровождался развитием дискинезий, тогда как при назначении животным длительнодействующих агонистов или при непрерывном инфузионном

введении АДР эти осложнения не развивались [17–19, 21]. В этой связи большой интерес вызывает внедрение в практику инновационной формы прамипексола с 24-часовым периодом действия, т.е. препарата с контролируемым высвобождением [34]. В нашей стране эта форма известна как **Мирапекс ПД** (пролонгированного действия). В такой таблетке активное вещество равномерно распределено в полимерном матриксе, который при прохождении желудочно-кишечного тракта постепенно превращается в гель, равномерно высвобождающий прамипексол на протяжении суток. Установлено, что прамипексол с контролируемым высвобождением, принимаемый однократно в день, по своему эффекту идентичен стандартной форме препарата с немедленным высвобождением и 3–4-кратным приемом – как в ранней, так и в поздней стадии БП [16, 40]. При приеме Мирапекса ПД существенно повышается приверженность лечению, а препарат в такой форме более удобен для повседневного длительного приема по сравнению со стандартным прамипексомом, особенно у социально активных, работающих пациентов. Важно отметить, что перевод со стандартного прамипексола на его пролонгированную форму может осуществляться одномоментно (с вечера на утро следующего дня), что обычно не требует сложной коррекции суточной дозы препарата [35].

Под нашим наблюдением находилось 11 пациентов с БП в возрасте от 42 до 70 лет, которые по разным причинам были переведены со стандартного препарата АДР на Мирапекс ПД. Как видно из таблицы, после такой смены базового препарата у пациентов отмечалось уменьшение выраженности тремора и других двигательных нарушений (в том числе лекарственных флуктуаций и дискинезий), исчезновение или уменьшение ряда дофаминергических побочных эффектов, в одном случае – улучшение настроения.

Ниже представлена более подробная выписка из истории болезни одного из наблюдавшихся пациентов.

Большой Ш., 43 года, поступил в клинику с жалобами на дрожание конечностей, ощущение “внутренней дрожи” во всем теле, скованность и боли в мышцах и суставах, замедленность движений, изменение походки и почерка.

Анамнез заболевания. В возрасте 38 лет после перенесенного стресса и чрезмерной физической нагрузки впервые стал отмечать замедленность движений в правой руке, сопровождающуюся дрожанием. Спустя год присоединилось дрожание в правой ноге, а затем и в левой руке. Симптоматика постепенно нарастала, стали беспокоить мышечные и суставные боли в правой руке, в основном в области плечевого и локтевого суставов. Периодически беспокоил также тремор головы. Интенсивность дрожательного гиперкинеза уменьшалась после приема алкоголя. Через 2 года после появления первых симптомов при проведении транскраниальной сонографии в области ножек среднего мозга выявлена гиперэхогенность черной субстанции с двух сторон, величина площади которой пре-

Результаты лечения пациентов с БП при переводе со стандартного АДР на Мирапекс ПД

Пациент	Пол	Возраст, годы	Возраст начала болезни, годы	Форма болезни	АДР исходный		Мирапекс ПД, мг/сут	Достигнутый эффект
					препарат	доза, мг/сут		
1	М	43	38	С	Прамипексол	2,25	3,0	Исчезновение тошноты, улучшение почерка, значительное уменьшение тремора рук
2	М	42	37	С	Пирибедил	150,0	1,5	Уменьшение двигательных симптомов (в том числе тремора), уменьшение депрессии
3	Ж	51	48	С	Прамипексол	4,5	3,0	Уменьшение двигательных симптомов и булимии, прекращение увеличения массы тела
4	М	68	62	АР	Прамипексол	4,5	1,5	Уменьшение двигательных симптомов, улучшение комплаентности
5	Ж	68	51	С	Прамипексол	3,0	3,0	Уменьшение выраженности дискинезий
6	Ж	65	57	С	Прамипексол	3,0	3,0	Уменьшение выраженности дискинезий и флуктуаций, общее улучшение моторики
7	М	47	40	С	Прамипексол	3,0	3,0	Уменьшение выраженности флуктуаций
8	М	44	37	С	Прамипексол	3,0	3,0	Уменьшение выраженности флуктуаций
9	М	68	61	С	Прамипексол	3,0	3,0	Уменьшение выраженности флуктуаций и общей двигательной симптоматики
10	Ж	65	62	Д	Пирибедил	150,0	3,0	Исчезновение тошноты, уменьшение выраженности двигательной симптоматики
11	М	70	65	АР	Пирибедил	100,0	1,5	Уменьшение выраженности двигательной симптоматики

Обозначения: Ж – женский, М – мужской, АР – акинетико-ригидная, Д – дрожательная, С – смешанная.

вышла пороговую величину нормы. Была диагностирована БП, однако до поступления в Научный центр неврологии пациент не принимал каких-либо противопаркинсонических препаратов.

Из семейного анамнеза известно, что у бабушки проба по материнской линии отмечалось дрожание головы по типу “нет-нет”, развившееся после 70 лет.

Сопутствующие заболевания: на протяжении ряда лет пациент страдает артериальной гипертонией, по поводу чего принимает анаприлин (40 мг 3 раза в день).

Неврологический статус. Контактен, ориентирован в месте и времени, существенных изменений в аффективной и когнитивной сфере не выявляется. Легкая гипомимия, гипофония. Снижен темп движения при выполнении двигательных проб в руках и в ногах, в большей степени справа. Микрография. Мышечный тонус умеренно повышен по пластическому типу в правой руке и ноге, слева определяется лишь легкое и непостоянное повышение тонуса. Сухожильные рефлексы симметрично снижены, патологических рефлексов нет. Тремор покоя и постурально-кинестический тремор рук с небольшим интенционным компонентом, более выраженный справа. Тремор покоя и постурально-кинестический тремор правой ноги. Мелкоамплитудный тремор головы. В пробе Ромберга устойчив, проба Тевенара отрицательная. При ходьбе подволакивает правую ногу, ахейрокинез справа. Чувствительность, тазовые функции сохранены.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга патологии не выявлено.

Диагноз: БП, смешанная форма, II стадия по Хен-Яру.

Назначено лечение: леводopa 50 мг 3 раза в день (в составе мадопара), прамипексол (Мирапекс) 0,5 мг 3 раза в день, амантадина гидрохлорид 100 мг 2 раза в день. Выписан с улучшением: уменьшились боли и скованность в мышцах, повысилась двигательная активность, пациент стал лучше контролировать дрожательный гиперкинез.

После выписки из клиники на протяжении года состояние оставалось стабильным, однако затем было отмечено заметное нарастание выраженности тремора покоя. Пациент прошел обследование в университетской клинике в Швейцарии, где проводилась дифференциальная диагностика между БП и эссенциальным тремором (ЭТ). При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии было отмечено снижение уровня связывания транспортера дофамина в хвостатом ядре и в латеральном отделе скорлупы с двух сторон, что позволило подтвердить диагноз первичного паркинсонизма. Рекомендовано постепенное наращивание суточной дозы Мирапекса. На фоне повышения дозы препарата до 2,25 мг/сут в 3 приема отмечено появление тошноты (несмотря на одновременный прием мотилиума), тогда как выраженность тремора оставалась прежней.

При повторном осмотре: отмечается нарастание амплитуды тремора покоя рук, возобновляющийся пост-

уральный тремор (латентный период 1–2 с) сохраняет прежнюю выраженность и усиливается при обратном счете, в остальном неврологический статус без изменений.

Пациент был переведен со стандартного прамипексола на Мирапекс ПД в дозе 1,5 мг (прием однократно в сутки утром). На фоне этого лечения спустя 10 дней полностью прошла тошнота, улучшился почерк. При дальнейшем повышении дозы Мирапекса ПД до 3 мг/сут значительно уменьшилось дрожание рук: тремор покоя стал непостоянным и имел незначительную амплитуду (1 см), при фиксации антигравитационной позы постуральный тремор появлялся через 15 с и был минимальным по своей выраженности. Сохранялась умеренная гипокинезия в кисти правой руки, слева изменения мышечного тонуса практически не определялись.

Спустя 2 года состояние больного остается стабильным, он продолжает принимать Мирапекс ПД в дозе 3,0 мг/сут.

Представленное клиническое наблюдение примечательно по нескольким соображениям. Во-первых, обращает на себя внимание сложность дифференцирования заболевания (особенно в начальной стадии) с ЭТ, чему способствуют наличие типичного для ЭТ дрожательно-го гиперкинеза головы у пациента и его бабушки, а также положительная алкогольная проба. По-видимому, более отчетливые признаки тремора эссенциального типа у пациента были предотвращены в результате многолетнего применения неселективного β-адреноблокатора анаприлина (классического препарата для лечения ЭТ) по поводу артериальной гипертонии. Отметим, что сочетание ЭТ и БП либо постепенная трансформация ЭТ в преимущественно “паркинсонический” фенотип не являются редкостью и вызывают в последние годы большой интерес исследователей, занимающихся проблемой двигательных расстройств [42]. В нашем случае основное “ядро” клинического синдрома, феномен гиперэхогенности черной субстанции, нарушенный обмен дофамина по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, а также реакция на противопаркинсонические препараты свидетельствуют о БП как об основном заболевании, определяющем общий характер течения и прогноз патологического процесса.

Во-вторых, весьма интересным является качественное различие эффектов, полученных при назначении пролонгированной формы прамипексола с 24-часовым действием – Мирапекса ПД – по сравнению со стандартной формой препарата немедленного высвобождения. При сохранении и дальнейшем улучшении противопаркинсонического действия Мирапекс ПД продемонстрировал лучшую переносимость и “комфортность” для пациентов. Это было отмечено как в представленном клиническом случае, так и у других наблюдавшихся нами больных БП (см. таблицу). Очевидно, что преодоление тошноты и некоторых других характерных побочных эффектов дофаминовых агонистов стало возможным благодаря стабилизации фармакокине-

тики и предотвращению пиковых концентраций препарата в крови в ответ на приемы разовых доз – результат, достигнутый за счет применения инновационной формы прамипексола с замедленным высвобождением.

Как показывает наш опыт, благодаря отмеченным свойствам Мирапекс ПД может с успехом применяться у пациентов с различными стадиями БП как в условиях клиники, так и в широкой амбулаторной практике.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Паркинсонизм с ранним началом // Нервные болезни. 2006. № 3. С. 14–20.
2. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы // Consilium Medicum. Неврол. и ревматол. 2009. № 1. С. 35–40.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Загоровская Т.Б. и др. Семилетний опыт применения Мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма // Журн. неврол. и психиатр. 2006. № 11. С. 26–32.
4. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. и др. Динамика основных симптомов болезни Паркинсона на фоне терапии пронораном // Неврол. журн. 2003. № 2. С. 49–52.
5. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2014.
6. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатр. 2008. № 5. С. 32–38.
7. Паркинсон Дж. Эссе о дрожательном параличе / Пер. с англ. М.В. Селиховой; под ред. И.В. Литвиненко. СПб.: ВМА, 2010.
8. Varone P., Poewe W., Albrecht S. et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. Neurol. 2010. V. 9. P. 573–580.
9. Ceravolo R., Rossi C., Del Prete E., Bonuccelli U. A review of adverse events linked to dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease // Expert Opin. Drug Saf. 2016. V. 15. P. 181–198.
10. Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E. et al. Comparison of pramipexol, fluoxetine, and placebo in patients with major depression // Depress. Anxiety. 2000. V. 11. P. 58–65.
11. Dong J., Cui Y., Li S., Le W. Current pharmaceutical treatments and alternative therapies of Parkinson's disease // Curr. Neuropharmacol. 2016. V. 14. P. 339–355.
12. Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 4–18.
13. Fahn S., Oakes D., Shoulson I. et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease // N. Engl. J. Med. 2004. V. 351. P. 2498–2508.
14. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease // Eur. J. Neurol. 2013. V. 20. P. 5–15.
15. Gu M., Iravani M.M., Cooper J.M. et al. Pramipexole protects against apoptotic cell death by non-dopaminergic mechanisms // J. Neurochem. 2004. V. 91. P. 1075–1081.
16. 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. V. 25. P. 2542–2549.
17. Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-dopaminergic treatments // J. Neurol. 2000. V. 247. Suppl. 2. P. II43–II50.
18. Jenner P. Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease // Neurology. 2002. V. 58. № 4. Suppl. 1. P. S1–S8.

19. Jenner P., Morris H.R., Robbins T.W. et al. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis // *J. Park. Dis.* 2013. V. 3. P. 1–11.
20. Kalia L.V., Kalia S.K., Lang A.E. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2015. V. 30. P. 1442–1450.
21. Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease // *Lancet.* 2015. V. 386. P. 896–912.
22. Kunig G., Pogarell O., Moller J.C. et al. Pramipexole, a nonergot dopamine agonist, is effective against rest tremor in intermediate to advanced Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* 1999. V. 22. P. 301–305.
23. Le W.D., Jankovic J. Are dopamine receptors agonists neuroprotective in Parkinson's disease? // *Drugs Aging.* 2001. V. 18. P. 389–396.
24. 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. V. 49. P. 162–168.
25. Mizuno Y., Yanagisawa N., Kuno S. et al.; Japanese Pramipexole Study Group. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2003. V. 18. P. 1149–1156.
26. Molho E.S., Factor S.A., Weiner W.J. et al. The use of pramipexole, a novel dopamine (DA) agonist, in advanced Parkinson's disease // *J. Neural. Transm.* 1995. V. 45. P. 225–230.
27. Moller J.C., Oertel W.H. Pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2000. V. 7. Suppl. I. P. 21–25.
28. Navan P., Findley L.J., Jeffs J.A.R. et al. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2003. V. 18. P. 176–180.
29. Ossig C., Reichmann H. Treatment strategies in early and advanced Parkinson disease // *Neurol. Clin.* 2015. V. 33. P. 19–37.
30. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression // *JAMA.* 2002. V. 287. P. 1653–1661.
31. Peine A., Faulkner A., Jaeger B., Moors E. Science, technology and the 'grand challenge' of aging – understanding the socio-material constitution of later life // *Technol. Forecast. Social Change.* 2015. V. 93. P. 1–9.
32. Pilleri M., Antonini A. Therapeutic strategies to prevent and manage dyskinesias in Parkinson's disease // *Expert Opin. Drug Saf.* 2015. V. 14. P. 281–294.
33. Pogarell O., Gasser T., van Hilten J.J. 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. V. 72. P. 713–720.
34. Rascol O. Drugs and drug delivery in PD: optimizing control of symptoms with pramipexole prolonged-release // *Eur. J. Neurol.* 2011. V. 18. Suppl. 1. P. 3–10.
35. Rascol O., Barone P., Hauser R.A. et al.; Pramipexole Switch Study Group. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P. 2326–2332.
36. Rascol O., Perez-Lloret S., Ferreira J.J. New treatments for levodopa-induced motor complications // *Mov. Disord.* 2015. V. 30. P. 1451–1460.
37. Rascol O., Slaoui T., Regragui W. et al. Dopamine agonist // *Handbook of Clinical Neurology.* V. 84. Parkinson's Disease and Related Disorders. Part II / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. N.Y.: Elsevier, 2007. P. 73–92.
38. Schapira A.H.V. Present and future drug treatment for Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005. V. 76. P. 1472–1478.
39. Schapira A.H.V. Progress in neuroprotection in Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2008. V. 15. Suppl. 1. P. 5–13.
40. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease // *Movement Disorder Society 13th International Congress.* Paris, 2009. Poster We-199.
41. Shannon K.M., Bennett J.P., Friedman J.H. Efficacy of pramipexol, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease // *Neurology.* 1997. V. 49. P. 724–728.
42. Thenganatt M.A., Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. V. 22. Suppl. 1. P. S162–S165.
43. Wong K.S., Lu S.-C., Shan D.-E. et al. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* 2003. V. 216. P. 81–87.
44. Zarate C.A., Payne J.L., Singh J. et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study // *Biol. Psychiatry.* 2004. V. 56. P. 54–60.
45. Zhang J., Tan L.C. Revisiting the medical management of Parkinson's disease: levodopa versus dopamine agonist // *Curr. Neuropharmacol.* 2016. V. 14. P. 356–363. ●