

# Леводопа: поиски стандартов для «золотого стандарта»

М.Р. Нодель

Кафедра нервных болезней  
ММА им. И.М. Сеченова

Препараты, содержащие леводопу, являются наиболее эффективными средствами для симптоматического лечения болезни Паркинсона (БП). Наряду с этим, оптимальные сроки назначения леводопы неоднократно пересматривались и являлись предметом дискуссий. В статье приведены современные данные о влиянии леводопы на течение БП. Обсуждаются результаты сравнительных клинических исследований, в ходе которых сопоставлялась эффективность и частота осложнений при различных подходах к терапии начальных стадий БП.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, препараты леводопы, оптимальные сроки назначения.

Первое описание синдрома паркинсонизма было опубликовано английским врачом Джеймсом Паркинсоном в 1817 г. [43]. Однако возможности для разработки эффективной терапии заболевания открылись лишь в 1960 году, когда Н. Ehringer и О. Hornykiewicz выявили биохимический субстрат развития основных двигательных симптомов заболевания – дефицит дофамина в базальных ганглиях головного мозга при БП [12]. Дофамин не мог быть использован в качестве лекарственного средства, поскольку не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Новая эра в лечении пациентов с болезнью Паркинсона (БП) началась с публикаций сообщений W. Birkmayer и О. Hornykiewicz, а также А. Varbeau в 1961–62 годах о терапевтическом эффекте метаболического предшественника дофамина – леводопы [9, 11].

Леводопа уменьшает дефицит дофамина в базальных ганглиях в результате преобразования в дофамин под действием ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) в пресинаптических окончаниях нигростриарных дофаминовых нейронов. Однако леводопа метаболизируется ДДК не только в мозге, но и на периферии – в печени и слизистой кишечника. Дальнейшее совершенствование препарата было связано с созданием в 70-е годы прошлого века комбинированных препаратов, содержащих леводопу и ингибитор ДДК – бенсеразид или карбидопу. Ингибиторы ДДК тормозят преобразование леводопы в дофамин только на периферии, поскольку в обычно используемых дозах (до 150 мг в день), не проникают через ГЭБ. Ингибиторы ДДК значительно повышают биодоступность леводопы и способствуют меньшему риску возникновения побочных эффектов, связанных со стимуляцией периферических дофаминовых рецепторов (ортостатической гипотензии, тошноты, рвоты).

Сорокалетний опыт применения леводопы свидетельствует о том, что содержащие её препараты являются наиболее эффективными средствами для

симптоматического лечения БП, так называемым, «золотым стандартом» терапии заболевания [27, 30]. Высокая эффективность леводопы настолько специфична для БП, что считается одним из поддерживающих критериев диагностики заболевания [23]. Внедрение этой группы препаратов в клиническую практику способствовало увеличению продолжительности жизни пациентов за счёт улучшения двигательной активности и уменьшения риска возникновения осложнений обездвиженности [16].

Несмотря на общепризнанную эффективность леводопы, оптимальные сроки её назначения неоднократно пересматривались и являлись предметом активных дискуссий. В клинической практике ещё довольно распространена «леводопофобия» – ошибочная тактика терапии БП, при которой применение препаратов леводопы неоправданно откладывается или осуществляется в необоснованно малых дозах. Результатом такого «осторожного» ведения пациентов является прогрессирующее ухудшение их повседневной активности и качества жизни вследствие недостаточной коррекции симптомов болезни.

Важным аргументом популярной ранее и пересмотренной ныне концепции о необходимости максимальной отсрочки начала терапии леводопой при БП, сформировавшей «леводопофобию», являлась предполагаемая токсичность препарата. Теоретически, леводопа может приводить к генерации свободных радикалов (образующихся при окислительно-дезаминировании дофамина), тем самым, способствуя апоптозу («программированной смерти клеток») и усугублению дегенеративного процесса [56]. Токсичность леводопы для дофаминергических нейронов была выявлена экспериментально при изучении воздействия леводопы на изолированную культуру клеток [34]. Последующие исследовательские работы, воспроизводящие более физиологичные условия эксперимента, свидетельствовали в большей степени о возможных нейротекторных свойствах леводопы в отношении дофаминергических нейронов [34, 35, 37, 45].

Результаты клинических исследований также не выявили негативного воздействия леводопы на течение БП. Так, ретроспективный детальный анализ данных о взаимосвязи времени начала терапии и скорости прогрессирования БП показал, что темпы прогрессирования заболевания не меняются на фоне лечения леводопой, а быстрое нарастание тяжести болезни в ряде случаев при раннем назначении леводопы обусловлено высокими темпами прогрессирования болезни до инициации терапии [15].

Для уточнения влияния леводопы на темпы прогрессирования заболевания Международной группой по изучению БП было проведено мультицентровое двойное-слепое рандомизированное контролируемое исследование ELLDOPA (Earlier versus Later Levodopa Therapy – раннее против позднего начала терапии леводопой) [18, 42]. Пациенты с длительностью БП не более двух лет были случайным образом отнесены к подгруппам, получавшим различные дозы леводопы или плацебо. Динамика симптомов БП оценивалась путём сопоставления показателей двигательных функций до начала терапии и через девять месяцев наблюдения. Для исключения симптоматического эффекта леводопы конечная оценка результатов проводилась спустя две недели после отмены леводопы или плацебо. В подгруппе, получавшей плацебо, была отмечена большая степень ухудшения двигательных функций (косвенно свидетельствующая о более значительном прогрессировании БП), чем у пациентов, принимавших 150 или 300 мг леводопы в сутки. В подгруппе, получавшей 600 мг леводопы в сутки, вовсе не было зафиксировано достоверного

ухудшения симптомов через две недели после отмены препарата. Полученные результаты трактуются либо как нейропротекторное действие леводопы, либо объясняются возможным пролонгированным симптоматическим эффектом препарата. Наряду с этим, были получены неоднозначные результаты однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ). У пациентов, принимавших леводопу, отмечалась большая степень снижения поглощения радиоактивного аналога дофамина пресинаптическими нигростриарными окончаниями, что может расцениваться как результат сокращения их количества и, следовательно, нейротоксического эффекта леводопы. С другой стороны, изменение показателей поглощения аналога дофамина, возможно, обусловлено не нейротоксическим, а фармакологическим действием леводопы на дофаминовые транспортеры (белки, контролирующие пресинаптический захват дофамина).

Приём небольших доз леводопы – 150 и 300 мг в сутки не сопровождался возникновением нежелательных явлений терапии. Однако у пациентов, получавших 600 мг леводопы в сутки, отмечалась большая частота возникновения дискинезий (16 против 3 % в группах приёма плацебо и низких доз леводопы).

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований не свидетельствуют об отрицательном влиянии леводопы на темпы прогрессирования БП. Следовательно, препараты леводопы могут являться препаратом выбора для лечения БП на разных стадиях заболевания. С целью минимизации риска возникновения дискинезий в качестве начальной терапии заболевания целесообразно назначать небольшие дозы леводопы (300–400 мг в сутки) [18, 42].

Анализ данных ELLDOPA и ряда других клинических исследований, свидетельствующих о лучших отдалённых результатах при ранее назначаемой дофаминергической терапии, а также экспериментальных работ, изучающих процессы компенсации в базальных ганглиях при БП, легли в основу концепции А.Н. Schapira и J. Obeso о возможном патогенетическом воздействии дофаминергической терапии. Поскольку интактные дофаминергические нейроны в условиях дефицита дофамина начинают активно вырабатывать его в большем количестве, происходит усиление окислительного стресса и ускоренная гибель этих клеток. По мнению исследователей, ранняя коррекция дофаминергического дефицита в базальных ганглиях путём назначения адекватной противопаркинсонической терапии позволяет предотвратить развитие опасных компенсаторных механиз-

мов в дофаминергических нейронах, ускоряющих дегенеративный процесс [50].

Однако ключевым вопросом, лежащим в основе дискуссии о целесообразности раннего назначения препаратов леводопы, является связь терапии с появлением флуктуаций и дискинезий. Напомним, что признаком флуктуаций является смена первоначального стабильного эффекта препаратов леводопы колебаниями выраженности симптомов заболевания в течение суток. Самой распространённой формой флуктуаций является феномен «истощения» действия однократной дозы, проявляющийся сокращением периода действия леводопы и возобновлением двигательных и недвигательных симптомов паркинсонизма перед приёмом очередной её дозы [1, 3, 5–7, 21, 54]. Первыми признаками «истощения» эффекта дозы леводопы являются усиление симптомов заболевания в ночные часы и по утрам – после перерыва в приёме лекарства, либо при пропуске приёма очередной дозы днём. В дальнейшем ухудшение состояния пациентов проявляется закономерно перед приёмом каждой последующей дозы леводопы и нивелируется после начала действия препарата. С прогрессированием болезни феномен «изнашивания» может смениться синдромом «включения-выключения», который отличается внезапными и быстрыми чередованиями периодов удовлетворительной двигательной активности («включения») и обездвиженности («выключения»). Параллельно с развитием двигательных флуктуаций течение БП осложняют дискинезии. Традиционно дискинезии разделяются на три основные категории в соответствии с периодом их возникновения после приёма очередной дозы леводопы (дискинезии периода «включения», дистония периода «выключения», двухфазные дискинезии) [1, 3, 6, 7, 14, 24]. Далее в статье под дискинезиями будут подразумеваться произвольные движения периода «включения».

Наряду с флуктуацией двигательных симптомов (брадикинезии, ригидности, тремора) со сменой периодов «включения-выключения», наблюдаются колебания выраженности и недвигательных нарушений БП – чувствительных, вегетативных симптомов, когнитивных, иногда эмоциональных и психических расстройств. Чувствительные расстройства (не связанные с болезненными дискинезиями) чаще проявляются парестезиями, иногда напоминают невропатические или невралгические боли, имеют различную локализацию, преимущественно возникают в период «выключения». Достаточно широк спектр вегетативных нарушений, отмечаемых в фазе «выключения» – повышение артериального давления, тахикардия, потливость, учащённое мочеис-

#### Информация о препарате

**МАДОПАР (Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария)**  
Капсулы 125 мг и 125 ГСС;  
Таблетки 250 мг, диспергируемые 125 мг

#### СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

Одна капсула содержит леводопы 100 или 200 мг и бенсерзида гидрохлорида 25 или 50 мг соответственно; во флаконах по 30 и 100 шт.

#### ФАРМАКОДИНАМИКА

Противопаркинсоническое средство. Повышает содержание дофамина в ЦНС (леводопа), ингибирует периферическую дофа-декарбоксилазу (бенсерзид).

#### ПОКАЗАНИЯ

Все формы паркинсонизма, кроме медикаментозной. Синдром беспокойных ног.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжёлые декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой и

эндокринной систем, печени, почек; психозы, тяжёлые психоневрозы, закрытоугольная глаукома, беременность, возраст (до полного завершения периода роста – 25 лет).

#### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

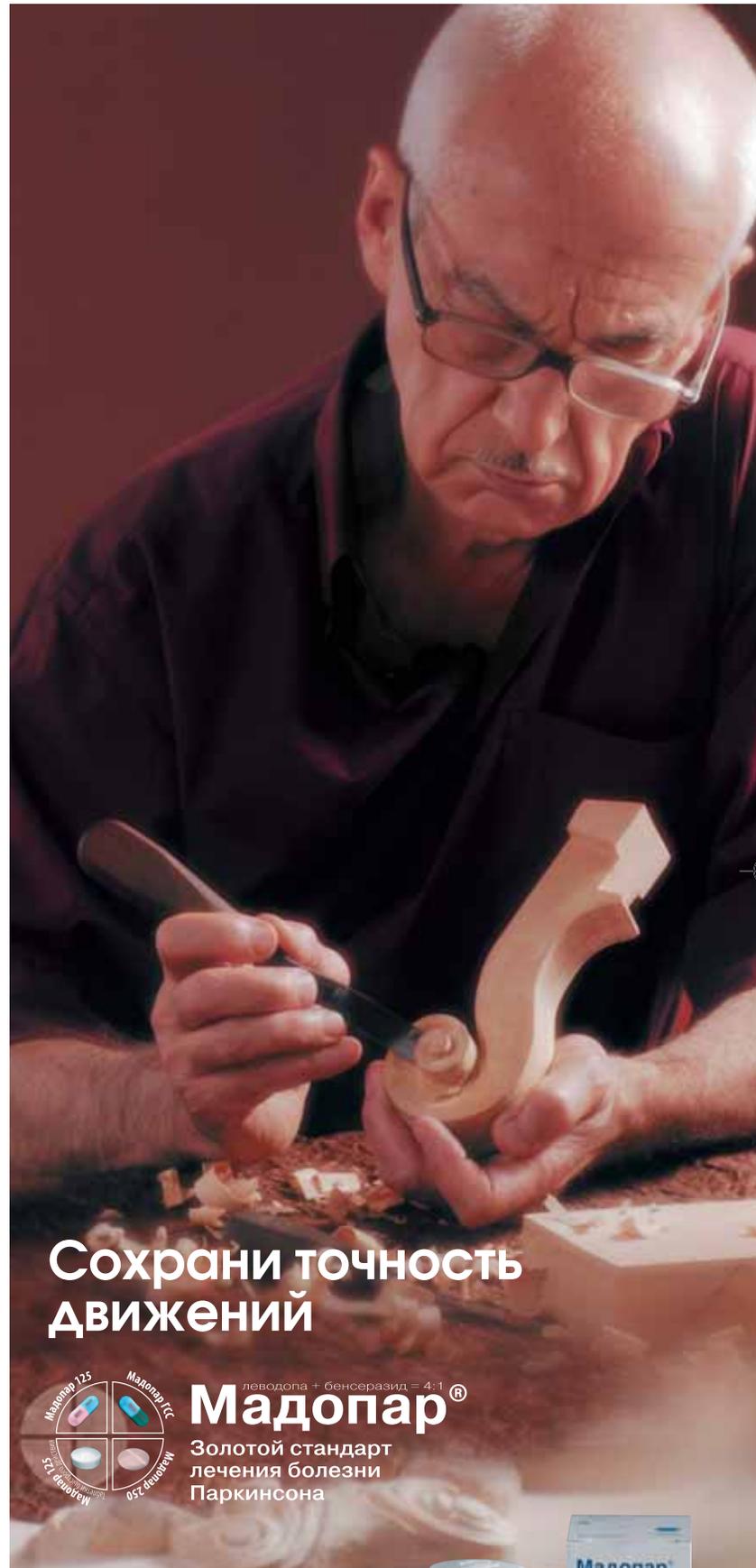
Анорексия, тошнота, рвота, сердечно-сосудистые нарушения (аритмии, ортостатическая гипотензия), психические расстройства (бессонница, агитация, депрессия), самопроизвольные движения (хореического или атетозного типа), повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, гемолитическая анемия, умеренная лейкопения и тромбоцитопения.

**Разделы:** Взаимодействие, Способ применения и дозы, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

пускание. Флуктуации двигательных симптомов могут сопровождаться эмоционально-аффективными и психотическими расстройствами. В период «выключения» нередко наблюдаются эпизоды депрессии, тревоги (иногда в форме панической атаки); галлюцинации. В ряде случаев периоды «включения» сопровождаются эйфорией [5, 54].

Двигательные флуктуации и дискинезии отмечаются в среднем у 40–50 % больных через 4–6 лет терапии леводопой [8]. Следует отметить, что появление флуктуаций и дискинезий специфично не только для терапии препаратами леводопы. Данные осложнения выявляются и у пациентов, принимающих другие противопаркинсонические препараты, главным образом, короткодействующие агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). Однако в силу большей частоты возникновения и степени тяжести данных расстройств на фоне терапии леводопы, обсуждение патофизиологических механизмов, лежащих в основе дискинезий и флуктуаций, традиционно тесно связано с анализом особенностей воздействия леводопосодержащих препаратов.

Флуктуации симптомов и дискинезии при БП традиционно рассматриваются как осложнения терапии препаратами леводопы. Однако вопрос о том, в какой степени данные осложнения являются результатом лечения, а в какой – следствием прогрессирования болезни, к настоящему времени окончательно не ясен. Согласно современной концепции, основанной на данных экспериментальных и клинических исследований, общим патогенетическим фактором для развития дискинезий и флуктуаций является прерывистая кратковременная стимуляция дофаминовых рецепторов стриатума, обусловленная коротким периодом действия стандартных препаратов леводопы [13, 14, 46, 53]. Прерывистая (пульсирующая) стимуляция дофаминовых рецепторов реализуется в условиях значительного сокращения количества пресинаптических окончаний дофаминовых нейронов, в везикулах которых накапливается дофамин и поддерживается его резерв. Как известно, леводопа имеет короткий период полужизни в плазме крови – около 60–90 минут. После прохождения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) леводопа под действием ДОФА-декарбоксилазы метаболизируется в дофамин, который накапливается в везикулах пресинаптических окончаний дофаминовых нейронов [29]. Именно наличие резерва дофамина в пресинаптических окончаниях дофаминовых нейронов, обеспечивающего постоянный режим активации постсинаптических дофаминовых рецепторов, полагают, играет ведущую роль в поддержании продолжительного эффекта леводопы на ранних этапах заболевания [46]. Однако постепенное сокращение количества пресинаптических окончаний дофаминовых нейронов по мере прогрессирования заболевания приводит к нарушению поддержания запаса дофамина и тесной зависимости его уровня в стриатуме от поступления леводопы, т. е. от колебаний концентрации препарата в плазме крови. В результате нерегулярного поступления леводопы в стриатум дофаминовые рецепторы подвергаются кратковременной и интенсивной стимуляции дофамином, преобразованным из леводопы. В экспериментальных работах было показано, что следствием данного пульсирующего режима стимуляции рецепторов являются изменения паттерна импульсации нейронов базальных ганглиев, способствующие формированию флуктуаций и дискинезий [13, 14]. В противоположность стандартным короткодействующим препаратам, длительные внутривенные инфузии или внутрикишечные введения леводопы, минимизирующие колебания концентрации препарата в плазме крови, значительно уменьшают флуктуации и дискинезии [35, 52].



## Сохрани точность движений



леводопа + бенсеразид = 4:1<sup>®</sup>  
**Мадопар**

Золотой стандарт  
лечения болезни  
Паркинсона



ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
107031 Москва, Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru

Представления о патогенезе двигательных осложнений расширяются по мере развития нейрогенетики. Так, в отдельных работах показано, что частота возникновения двигательных флуктуаций и дискинезий может зависеть от полиморфизма генов – транспортеров дофамина (контролирующих пресинаптический захват дофамина), а также полиморфизма генов, кодирующих нуклеотидные последовательности D2-рецепторов [25, 55]. Об участии генетических факторов в развитии двигательных флуктуаций и дискинезий могут косвенно свидетельствовать большая частота и более раннее возникновение данных осложнений в случаях БП с ранним началом заболевания (до 40 лет), в патогенезе которых преобладают генетические механизмы.

Ретроспективный анализ клинических исследований показывает, что основными факторами риска развития флуктуаций и дискинезий является молодой возраст начала заболевания, тяжесть заболевания, длительность лечения и более высокие дозы леводопы [2, 15, 40, 47, 55]. По нашим данным, для появления флуктуаций более значимым фактором является тяжесть заболевания, а вероятность дискинезий возрастает в первую очередь при приёме более высоких доз леводопы [4]. Вопрос о степени влияния прогрессирования болезни и терапии леводопой на темпы развития осложнений, безусловно, труден для разрешения, поскольку эти факторы тесно взаимосвязаны между собой и сроки начала терапии и дозы препаратов леводопы в большинстве случаев определяются именно степенью тяжести заболевания.

Достаточно неоднозначны данные о степени влияния флуктуаций и дискинезий на повседневную активность. Так, наблюдение пациентов в течение первых четырёх лет дофаминергической терапии показало отсутствие значимого влияния двигательных осложнений на параметры качества жизни. При этом у пациентов с дискинезиями, за исключением больных с ранним началом БП, отмечалась тенденция к лучшим показателям качества жизни [32]. Согласно восьмилетнему наблюдению пациентов, получающих препараты, содержащие леводопу, феномен «изнашивания» дозы развивается на фоне более выраженного симптоматического эффекта терапии. Таким образом, раннее развитие флуктуаций ассоциировано с лучшими отдалёнными показателями двигательной активности пациентов в связи с большей эффективностью фармакотерапии [33]. Однако данные о влиянии двигательных осложнений на качество жизни пациентов на развёрнутых этапах болезни (через 6–10 лет терапии леводопой) достаточно противоречивы. Приводятся свидетельства как наличия, так и отсутствия негативного влияния флуктуаций и дискинезий на показатели качества жизни [17, 26]. Вариабельность данных, возможно, обусловлена различием методологических подходов к оценке результатов исследований и популяций больных. Что касается поздних стадий БП, то по материалам часто цитируемого продолжительного сиднейского мультицентрового исследования, флуктуации и дискинезии через пятнадцать лет течения болезни наблюдаются у 95 % пациентов. Однако эти расстройства оказывают меньшее дезадаптирующее влияние на пациентов, чем не двигательные проявления – когнитивные, психотические и вегетативные симптомы БП [20].

Следовательно, флуктуации и дискинезии являются клинически значимыми, но в большинстве случаев по-видимому, не основными нарушениями БП, ухудшающими повседневную активность и качество жизни пациентов. Наряду с этим, требуется уточнение влияния двигательных осложнений на параметры качества жизни у пациентов молодого

и среднего возраста. Возникновение дискинезий у пациентов именно этой возрастной категории, в силу большей значимости социальных контактов, может оказывать более инвалидизирующее воздействие, чем у больных старшего возраста.

Для решения вопроса о влиянии сроков назначения леводопы на частоту возникновения двигательных осложнений и определения наиболее оптимальной начальной дофаминергической терапии было проведено несколько контролируемых клинических исследований. В ходе данных работ сопоставлялась эффективность лечения и частота осложнений у пациентов БП, получавших в качестве начальной терапии либо стандартные препараты леводопы, либо АДР. Результаты трёх непродолжительных исследований (длительностью 3–4 года), сравнивающих результаты терапии леводопой и АДР (прамипексолом, ропиниролом, карбегוליном), выявили в группе пациентов, изначально получавших леводопу, более высокую частоту флуктуаций и дискинезий наряду с лучшим противопаркинсоническим эффектом лечения. Помимо этого, у пациентов, получавших АДР, отмечалась большая частота дофаминергических побочных эффектов терапии [41, 48, 49]. Таким образом, меньший риск возникновения двигательных осложнений на фоне откладывания назначения леводопы достигался ценой более низкой эффективности и худшей переносимости лечения.

Для уточнения оптимальной начальной тактики терапии БП, безусловно, требуются результаты более длительного наблюдения пациентов с оценкой клинической значимости двигательных осложнений – учётом их влияния на общую двигательную активность и показатели качества жизни. Представления об отдалённых результатах лечения при различных подходах к ведению пациентов на начальных стадиях БП – назначении препаратов леводопы или АДР, значительно расширяют недавно опубликованные результаты исследования CALM (Comparison of the Agonist Pramipexole With Levodopa on Motor Complications) Cohort – группы сравнения агониста прамипексола с леводопой в отношении двигательных флуктуаций. Данное исследование являлось продолжением четырёхлетнего клинического испытания, сравнивающего частоту двигательных осложнений при назначении в качестве начальной терапии леводопы или прамипексола.

В исследование были включены 222 пациента, средняя длительность наблюдения составила шесть лет. Более чем 90 % пациентов, независимо от первоначальной терапии, к концу периода наблюдения принимали препараты, содержащие леводопу. Вероятно в результате этого, различия между показателями двигательных функций по УШОБП и повседневной активности в группах леводопы и прамипексола не достигали степени статистической значимости. При оценке итоговых результатов лечения двигательные осложнения отмечались чаще у пациентов, изначально получавших леводопу, чем прамипексол (феномен «изнашивания»: 58 против 44 %, дискинезии: 36 против 20 % в подгруппах соответственно). Однако количество пациентов, у которых выявлялись дезадаптирующие дискинезии, по крайней мере, в умеренной степени нарушающие повседневную активность, было небольшим и примерно одинаковым в группах прамипексола и леводопы. Наряду с этим, частота дневной сонливости и периферических отёков были значительно выше в группе, получавшей в начале прамипексол. Результаты оценки когнитивных, эмоциональных нарушений, показателей качества жизни в группах значимо не различались [43].

Таким образом, через шесть лет наблюдения, независимо от выбора первого средства лекарст-

венной терапии – прамипексола или препарата, содержащего леводопу, у пациентов отмечались сопоставимые показатели двигательной, повседневной активности и качества жизни. Преимуществом прамипексола как препарата первого выбора являлась меньшая частота двигательных осложнений. Однако флуктуации и дискинезии не оказывали значимого влияния на степень дезадаптации пациентов, а представленность инвалидизирующих дискинезий была одинаковой в группах с различной первоначальной терапией. Отличием терапии препаратами леводопы являлась лучшая переносимость. Основные результаты этого исследования дополняют сходные данные двух долгосрочных сравнительных наблюдений эффективности в качестве начальной терапии препаратов, содержащих леводопу и АДР – ропинирола и бромкриптина, полученных, однако, на меньших группах пациентов [19, 28].

Следовательно, итоги краткосрочных и более долговременных сравнительных наблюдений пациентов с различной тактикой терапии на начальных стадиях БП не позволяют сделать однозначный вывод о приоритете того или иного терапевтического подхода к ведению пациентов. Общепризнанно, что для пациентов пожилого возраста (старше 65–70 лет) и/или имеющих выраженные когнитивные расстройства предпочтительна терапия препаратами леводопы в силу большей эффективности и меньшего риска провокации или усиления уже имеющихся нервно-психических нарушений, ортостатической гипотензии, отёков. Учитывая приведенные результаты долгосрочных сравнительных исследований, препараты, содержащие леводопу, могут рекомендоваться как средство первого выбора в лечении БП для пациентов всех возрастных категорий.

Наряду с этим, у пациентов с дебютом заболевания в молодом или среднем возрасте (до 40–45 лет), у которых флуктуации и дискинезии возникают чаще и протекают нередко тяжелее, в качестве начальной терапии предпочтение может быть отдано АДР. Аргументом в пользу выбора АДР может являться также наличие у пациента депрессии. Антидепрессивный эффект прамипексола и ропинирола при БП был продемонстрирован в ходе недавних контролируемых исследований [10, 38]. Очевидно, что выбор терапии не может определяться лишь возрастом пациента. При определении тактики лечения решающими факторами являются степень тяжести болезни и выраженность нарушений повседневной активности пациента. Ретроспективный анализ результатов терапии пациентов на разных стадиях БП, проведенный М. Schoenfeld и соавт., показал, что на 3-й стадии по шкале Хен-Яра (при появлении у пациентов постуральных нарушений) эффективность АДР в качестве монотерапии или в сочетании с другими противопаркинсоническими препаратами (амантадином, сеlegилином) в большинстве случаев недостаточна. Более адекватная коррекция симптомов заболевания на данном этапе БП может быть достигнута лишь при комбинированной с препаратами леводопы терапии [51]. В случаях, когда у пациента симптомы болезни ограничивают повседневную (профессиональную и/или бытовую) активность, целесообразно назначение препаратов, содержащих леводопу (в качестве монотерапии или в дополнение к уже принимаемым дофаминергическим препаратам), независимо от стадии заболевания.

Таким образом, при определении тактики терапии БП остаётся актуальным традиционный дифференцированный подход. В свете представленных данных при выборе наиболее оптимального препарата для лечения начальных стадий заболевания у

большинства пациентов более целесообразно учитывать, в первую очередь, тяжесть болезни и степень её влияния на повседневную активность пациентов, а не потенциальный риск возникновения флуктуаций и дискинезий.

#### Литература

1. Голубев В.Л. Лечение болезни Паркинсона: решенные и нерешенные вопросы. В кн. Избранные лекции по неврологии / Под ред. В.Л. Голубева. М.: Эйдос Медиа, 2006; 395–421.
2. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона // Атмосфера. Нервные болезни. 2005; 1: 10–16.
3. Нодель М.Р. Двигательные флуктуации и дискинезии при болезни Паркинсона. // Неврол. журн. 2000; 1: 49–56.
4. Нодель М.Р. Клинические особенности и эффективность дофаминергической терапии поздних стадий болезни Паркинсона. Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к. м. н. 2000.
5. Смоленцева И.Г., Левин О.С., Иванов А.Ю. Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам 1 Национального конгресса. Москва, 22–23 сентября 2008; 108–111.
6. Федорова Н.В., Грачев И.С. Леводопаиндуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: эффективность амантадина сульфата // Неврол. журн. 2009; 1: 43–48.
7. Шток В.Н., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. В кн.: «Экстрапирамидные расстройства» / Под ред. В.Н. Штока и соавт. М.: МЕДпресс-информ, 2002; 94–122.
8. Ahlskog J., Muenter M. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature // Mov. Dis. 2001; 16: 448–458.
9. Barbeau A., Murphy G., Sourkes T. Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia // Science. 1961; 133: 1706–7.
10. Barone P., Poewe W., Tolosa E., et al. Efficacy of double-blind, placebo-controlled pramipexole against depression in Parkinson's disease. Abstracts of the Movement Disorders Society's Thirteenth International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. June 7–11, 2009; Suppl. 1: 291.
11. Birkmayer W., Hornykeiwicz O. Der L-3,4 Dioxifenylalanin (Dopa) effects bei der Parkinson-Akinese // Wien klin Wschr. 1961; 73: 787–788.
12. Ehringer H., Hornykeiwicz O. Verteilung von noradrenalin und Dopamine im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems // Wien Klin Wschr. 1960; 38: 1236–1239.
13. Brochie J. The neuronal mechanism underlying levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease // Ann. Neurol. 2000; 47: Suppl.: 193–202.
14. Brochie J., Lee J., Venderova K. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease // J. Neural. Transm. 2004; 22: 601–605.
15. Cedarbaum J.M., Gandy S.E., McDowell F.H. Early initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuations, dyskinesias, or dementia in Parkinson's disease // Neurology. 1991; 41: 622–629.
16. Clarke C.E. Does levodopa delay death in Parkinson's disease? A review of the evidence // Mov. Dis. 1995; 10: 250–256.
17. Damiano A.M., McGrath M.M., William M.K. et al. Evaluation of a measurement strategy for Parkinson's disease: patient health-related quality of life // Qual Life Res. 2000; 9: 87–100.
18. Fahn S. et Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progress of Parkinson's disease? // J. Neurol. 2005; 252: Suppl. 4: 37–42.
19. Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D. et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa // Mov Disord. 2007; 22: 16: 2409–2417.
20. Hely M.A., Morris J.G.L., Reid W. G.J., et al. Non-L-Dopa-Responsive Problems Dominate at 15 Years // Mov. Dis. 2005; 20: 2: 190–199.
21. Hillen M.E., Sage J.I. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease // Neurol. 1996; 47: 1180–1183.
22. Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease // Eur. Journ. of Neurol. 2006; 13: 1170–1185.
23. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1992; 55: 181–184.
24. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease // Mov. Dis. 2005; 20: Suppl. 11: 11–6.
25. Kaiser R., Hofer A., Grapengiesser A. et al. L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism // Neurol. 2003; 60: 1750–1755.
26. Karlsen K.H., Tandberg E., Aarland D., Larsen J.P. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study // J Neurol Neu-

rosurg Psychiatry. 2000; 69: 584–589.

27. *Katzenschlager R., Lees A.* Treatment of Parkinsons disease: levodopa as the first choice // *J. Neurol.* 2002; 249: Suppl. 2: 19–24.

28. *Katzenschlager R., Head J., Schrag A. et al.* Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD // *Neurology.* 2008; 71: 7: 474–480.

29. *Leenders K.L., Palmer A.J., Quinn N.* Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson disease measured with positron emission tomography // *J. Neurol., Neurosurg., Psych.* 1986; 49: 853–860.

30. *Lees A.J.* Levodopa substitution: the gold standard // *Clinical Neuropharmacol.* 1994; 17: Suppl. 3: 1–6.

31. *Lees A.J., Katzenschlager R., Head J. et al.* Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD // *Neurol.* 2001; 57: 1687–1694.

32. *Marras C., Lang A., Krahn M. et al.* Quality of Life in Early Parkinson's Disease: Impact of Dyskinesias and Motor Fluctuations // *Mov. Dis.* 2004; 19: 1: 22–28.

33. *McColl C.D., Reardon K.A., Shiff M. et al.* Motor Response to Levodopa and the Evolution of Motor Fluctuations in the First Decade of Treatment of Parkinson's Disease // *Mov. Dis.* 2002; 17: 6: 1227–34.

34. *Melamed E., Offen D., Djaldetti et al.* Is the evidence for levodopa toxicity? // *Mov. Dis.* 1998; 13: Suppl. 2: 13 (M 30).

35. *Mena M., Casarejos M., Yebenes J.* Neurotoxic and neurotrophic effects of L-dopa on dopamine neurons // *Recent Res. Devel Neurochem.* 1999; 2: 91–97.

36. *Nutt J.G., Carter J.H., Lea E.S.* Motor fluctuations during continuous levodopa infusions in patients with Parkinson's disease // *Mov. Dis.* 1997; 12: 3: 285–92.

37. *Olanow C.W., Jenner P., Tattton N. A. et al.* Role of levodopa in producing oxidative stress in Parkinson's disease. // *Parkinson's disease and movement disorders* / Ed. by Jancovic J., Tolosa E. 1998; 77–78.

38. *Olanow C.W., Schapira A., Rascol O.* Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease // *Trends. Neurosci.* 2000; 23: Suppl.: 117–126.

39. *Onofri M., Paci C., Thomas A.* Sudden appearance of invalidating dyskinesia-dystonia and off fluctuations after the introduction of levodopa in two dopaminomimetic drug naive patients with stage IV Parkinson's disease // *J. Neurol., Neurosurg., Psychiatry.* 1998; 65: 4: 605–606.

40. *Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. et al.* Ropinirole 24-hour prolonged release: a randomized, controlled study in advanced Parkinsons disease // *Neurology.* 2007; 68: 1108–6.

41. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease // *JAMA.* 2000; 284: 231–238.

42. The Parkinson Study Group. Levodopa and the progress of Parkinsons disease // *The N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2498–2508.

43. The Parkinson Study Group. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease // *Arch. Neurol.* 2009; 66: 5.

44. *Parkinson J.* An Essay on the Shaking Palsy. London: Wittingham, Rowland. 1817; 12.

45. *Pardo B., Mena M.A., Casarejos M.J. et al.* Toxic effects of L-Dopa on mesencephalic cell cultures: protection with antioxidants // *Brain Res.* 1995; 682: 133–143.

46. *Poewe W.H., Wenning G.* Levodopa in Parkinson's disease: mechanisms of action and pathophysiology of late failure. *Parkinson's disease and movement disorders* / Ed. Jancovic J., Tolosa E. 1998; 177–190.

47. *Rajput A.H., Stern W., Laverty W.H.* Chronic low-dose levodopa therapy in Parkinson's disease: an argument for delaying levodopa therapy // *Neurol.* 1984; 34: 991–996.

48. *Rascol O., Brooks D., Korczyn A. et al.* A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa // *N. Engl. J. Med.* 2000; 341: 1284–91.

49. *Rinne U., Bracco F., Chouza C. et al.* Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of double-blind study. *Drugs.* 1998; 55: Suppl. 1: 72–81.

50. *Schapira A.H., Obeso J.* Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? // *Ann. Neurol.* 2006; 59: 559–562.

51. *Schoenfeld M.A., Pantelie C.M., Schwartz B.* Clinical criteria for the switch of treatment strategies in Parkinson's disease // *Clinical Neurol. and Neurosurg.* 2003; 105: 241–244.

52. *Stocchi F., Vacca L., Ruggieri S. et al.* Intermittent vs continuous levodopa administration in patient with advanced Parkinson's disease // *Arch. Neurol.* 2005; 62: 4: 905–910.

53. *Widnell K.* Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease // *Mov. Dis.* 2005; 20: Suppl. 11: 17–22.

54. *Wijtas T., Kaphan E., Azulay J.P. et al.* Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease: frequent and disabling. // *Neurol.* 2002; 59: 408–413.

55. *Zappia M., Annesi G., Nicoletti G. et al.* Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease: an exploratory study // *Arch. Neurol.* 2005; 62: 4: 601–605.

56. *Ziv I., Zilkha-Falb R., Offen D. et al.* Levodopa induces apoptosis in cultured neuronal cells- a possible accelerator of nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease? // *Mov. Dis.* 1997; 12: 17–23.