

# Оптимальные сроки начала терапии леводопой

М.Р. НОДЕЛЬ

## Optimal time for beginning treatment with levodopa

NODEL M.P.

Кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

В связи с тем, что оптимальные сроки назначения препаратов леводопы являются предметом дискуссий провели исследование, направленное на уточнение ведущих факторов риска возникновения флюктуаций и дискинезий, зависимости темпов их появления от сроков назначения терапии леводопой. Наблюдали 40 пациентов с болезнью Паркинсона (БП) с феноменом «истощение» дозы. Их средний возраст был  $57,86 \pm 8,02$  года, длительность БП —  $6,38 \pm 3,2$  года. Для анализа связи между возникновением двигательных осложнений и клиническими особенностями БП использовали коэффициент Спирмена, а степень влияния различных переменных на наличие флюктуаций и дискинезий оценивалась методом дискриминантного анализа. Установили, что при назначении препаратов, содержащих леводопу, в течение первых 4 лет от дебюта БП феномен «истощение» дозы развивался в среднем через  $4,6 \pm 2,4$  года терапии. В случае начала приема препаратов леводопы через 5 и более лет признаки флюктуаций появлялись в среднем через  $2,26 \pm 1,56$  лет лечения ( $p < 0,05$ ). Ведущими факторами, предрасполагающим к развитию флюктуаций, являлись стадия болезни, а к появлению дискинезий — суточная доза леводопы и стадия болезни. Сделан вывод: при выборе тактики терапии начальных стадий БП у большинства пациентов прежде всего целесообразно учитывать тяжесть болезни и степень ее влияния на повседневную активность пациентов, а не потенциальный риск возникновения флюктуаций и дискинезий.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, леводопа, двигательные флюктуации и дискинезии, оптимальные сроки назначения леводопы.

Because an optimal time for beginning treatment with levodopa is not clarified so far, an aim of the study was to specify key risk factors for the development of motor fluctuations and dyskinesias and to study correlations between their manifestation and time for beginning treatment with levodopa. Forty patients (mean age  $57,86 \pm 8,02$  years; mean illness duration  $6,38 \pm 3,2$  years) with Parkinson's disease (PD) with phenomenon of "dose exhaustion" were included. Spearman correlation analysis was used to assess correlations between the development of movement disorders and clinical features of PD. Effects of different variables on fluctuations and dyskinesias were calculated using discrimination analysis. If the treatment with levodopa was started during the first four years after disease onset, the phenomenon of "dose exhaustion" developed on average after  $4,6 \pm 2,4$  years. In case of beginning the treatment during five and more years after PD onset, signs of motor fluctuations manifested after  $2,26 \pm 1,56$  years ( $p < 0,05$ ). The stage of disease predicted the development of motor fluctuations, while the daily dose of levodopa and stage of disease predicted the development of dyskinesias. It has been concluded, that disease severity and its impact on daily activities of a patient, but not potential risk of fluctuations and dyskinesias, should be first of all taken into account in the choice of therapeutic tactics.

**Key words:** Parkinson's disease, levodopa, motor fluctuations, dyskinesias, optimal time for beginning treatment.

Современные возможности фармакотерапии позволяют значительным образом улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов с болезнью Паркинсона (БП).

Наиболее эффективными средствами для симптоматического лечения БП являются препараты, содержащие леводопу. Их высокая эффективность настолько специфична для БП, что считается одним из ведущих критериев диагностики заболевания [18]. Внедрение этой группы препаратов в клиническую практику способствовало увеличению продолжительности жизни пациентов за счет улучшения двигательной активности и уменьшения риска возникновения осложнений, связанных с обездвиженностью [13].

Несмотря на общепризнанную эффективность и хорошую переносимость терапии, оптимальные сроки назначения леводопы неоднократно пересматривались и являлись предметом дискуссий. Обсуждаемые ранее в литературе вопросы возможного нейротоксического эффекта леводопы, а также взаимосвязь терапии с последующим развитием двигательных флюктуаций и дискинезий легли в основу одной из распространенных ошибочных тактик терапии БП — «леводопофобии», когда назначение леводопы неоправданно откладывается или препарат назначается в необоснованно малых дозах. Результатом такого «осторожного» подхода является прогрессирующее ухудшение повседневной активности и качества жизни пациента вследствие недостаточной коррекции симптомов болезни.

Обсуждение оптимальных сроков назначения препаратов леводопы связано с вопросом о влиянии препарата на течение заболевания. Теоретически, леводопа может приводить к генерации свободных радикалов (образующихся при окислительном дезаминировании дофамина), тем самым способствуя апоптозу (программированной гибели клеток) и усугублению дегенеративного процесса [45]. Токсичность леводопы для дофаминергических нейронов была выявлена экспериментально при изучении воздействия леводопы на изолированную культуру клеток. Последующие исследования работы на животных, воспроизводящие более физиологичные условия эксперимента в условиях живого организма, свидетельствовали в большей степени о нейропротекторных свойствах леводопы в отношении дофаминергических нейронов [24, 30]. В частности, недавнее исследование на животных влияния леводопы и агониста дофаминовых рецепторов прамипексола на дофаминергические нейроны в условиях экспериментального паркинсонизма показало сопоставимые нейропротекторные свойства препаратов, обусловленные угнетением процессов апоптоза и повышением выживаемости нервных клеток [37].

Для уточнения влияния леводопы на темпы прогрессирования заболевания Международной группой по изучению БП было проведено мультицентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование «Раннее против позднего начала терапии леводопой» (Earlier versus Later Levodopa Therapy — ELLDOPA) [14, 40]. Динамика симптомов БП оценивалась путем сопоставления показателей двигательных функций до начала терапии и через 9 мес наблюдения. Для исключения симптоматического эффекта леводопы оценка результатов проводилась спустя 2 нед 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 леводопу. Полученные результаты трактуются либо как нейропротекторное действие леводопы, либо объясняются возможным пролонгированным симптоматическим эффектом препарата. При 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. В то же время изменение показателей поглощения аналога дофамина, возможно, обусловлено не нейротоксическим, а фармакологическим действием леводопы на дофаминовые транспортеры (белки, контролирующие пресинаптический захват дофамина).

Частота дофаминергических нежелательных явлений терапии определялась дозой леводопы. Прием 150 и 300 мг препарата 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 приема 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

препаратами 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) [14, 40].

Связь терапии леводопой с появлением флюктуаций и дискинезий является ключевым вопросом, лежащим в основе дискуссии о целесообразности назначения препаратов леводопы на ранних стадиях БП.

Двигательные флюктуации и дискинезии отмечаются в среднем у 40—50% больных через 4—6 лет терапии леводопой [8, 32, 43]. Следует отметить, что появление флюктуаций и дискинезий специфично не только для терапии препаратами леводопы. Эти осложнения выявляются и у пациентов, принимающих агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), но примерно в 2 раза реже, чем на фоне приема леводопы [39].

Напомним, что признаком флюктуаций является смена первоначального стабильного эффекта препаратов леводопы колебаниями выраженности симптомов заболевания в течение суток. Самой распространенной формой флюктуаций является феномен «истощения» действия однократной дозы, проявляющийся сокращением периода действия леводопы и возобновлением двигательных и недвигательных симптомов БП перед приемом очередной ее дозы. Первым признаком «истощения» эффекта дозы леводопы является усиление симптомов заболевания в ночные часы и по утрам — после перерыва в приеме лекарства, либо при пропуске приема очередной дозы днем. В дальнейшем ухудшение состояния пациентов проявляется закономерно перед приемом каждой последующей дозы леводопы и нивелируется после начала действия препарата. С прогрессированием болезни феномен «истощения» может смениться синдромом «включения—выключения», который отличается внезапными и быстрыми чередованиями периодов удовлетворительной двигательной активности («включения») и обездвиженности («выключения») [2, 4, 6, 7, 19].

Наряду с флюктуацией двигательных симптомов (брадикинезии, ригидности, тремора), со сменой периодов «включения—выключения» наблюдаются колебания выраженности и недвигательных нарушений БП — чувствительных, вегетативных симптомов, когнитивных, иногда эмоциональных и психотических расстройств [5, 16].

Параллельно с развитием флюктуаций течение БП осложняют дискинезии. Традиционно дискинезии разделяются на 3 основные категории в соответствии с периодом их возникновения после приема очередной дозы леводопы (дискинезии периода «включения», периода «выключения», двухфазные дискинезии) [2, 6, 19, 25].

Флюктуации симптомов и дискинезий 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, общим патогенетическим фактором для развития дискинезий и флюктуаций является кратковременная стимуляция дофаминовых рецепторов стриатума, обусловленная коротким периодом действия дофаминергических препаратов [4, 26, 27, 31]. Прерывистая (пульсирующая) стимуляция дофами-

новых 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 мин. После прохождения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) леводопа под действием ДОФА-декарбоксилазы метаболизируется в дофамин, который накапливается в везикулах пресинаптических окончаний дофаминовых нейронов. 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 [22, 31]. 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, то есть от колебаний концентрации препарата в плазме крови [26, 38]. 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 флюктуаций и дискинезий [10, 28, 42].

Целью настоящего исследования явилось уточнение ведущих факторов риска возникновения флюктуаций и дискинезий, а также зависимости темпов их появления от сроков назначения терапии препаратами леводопы.

## Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов с БП с феноменом «истощение» дозы. Средний возраст больных был  $57,86 \pm 8,02$  года, длительность БП —  $6,38 \pm 3,2$  года. Средняя длительность приема препаратов леводопы (накома или мадопара) была  $3,44 \pm 2,23$  года, а суточная доза —  $460,53 \pm 129,12$  мг. У 40% пациентов препараты, содержащие леводопу, являлись препаратами первого выбора в лечении БП, у 60% — назначались в дополнение к амантадину или селегилину. Дискинезии периода «включения» были отмечены у 19 (48%) пациентов, дискинезии периода «выключения» — у 22 (55%) больных, двухфазные дискинезии — у 3 (8%) пациентов.

При статистической оценке данных применялись непараметрические тесты Крускала—Уоллиса и Манна—Уитни. Уточнение связи между возникновением флюктуаций, дискинезий и возрастом пациентов, стороной де-

бюта, показателями тяжести (стадией), длительностью БП, продолжительностью приема леводопы и ее суточной дозой проводилось с использованием коэффициента Спирмена. Для уточнения значимости основных факторов развития осложнений оценивалась степень влияния различных переменных на наличие флюктуаций и дискинезий с помощью метода дискриминантного анализа.

## Результаты

При назначении содержащих леводопу препаратов в течение первых 4 лет от начала БП феномен «истощение» дозы развивался в среднем через  $4,6 \pm 2,4$  года терапии. В случае начала приема препаратов леводопы спустя 5 и более лет, признаки флюктуаций появлялись в среднем через  $2,26 \pm 1,56$  года лечения. Указанные различия в сроках появления флюктуаций были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). У пациентов с назначением леводопы через 10 и более лет от начала болезни флюктуации и дискинезии проявились в течение 1-го года, иногда уже через несколько дней или недель приема препаратов. У больных с ранним началом БП (до 50 лет) отмечалась значительная вариабельность темпов возникновения флюктуаций после назначения препаратов, содержащих леводопу. Так, у 60% пациентов сокращение периода действия дозы препаратов леводопы проявилось уже в первые 2 года терапии, а у 30% больных признаки флюктуаций отмечались лишь через 5 и более лет терапии.

Была выявлена положительная корреляционная связь между возникновением флюктуаций и дискинезий с длительностью БП, стадией болезни, продолжительностью терапии и среднесуточной дозой леводопы (см. таблицу). Помимо этого была обнаружена положительная связь между более ранним появлением флюктуаций и правосторонним дебютом БП.

Согласно распределению коэффициентов функции методом дискриминантного анализа ведущими факторами, предрасполагающими к развитию флюктуаций, являлись стадия болезни (значение в структурной матрице — 0,72), а к появлению дискинезий — суточная доза леводопы (0,77) и стадия болезни (0,45).

## Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что при откладывании назначения препаратов, содержащих леводопу, на 5 и более лет от начала заболевания, отмечается более быстрое возникновение флюктуаций от момента начала приема препаратов, чем у больных с ранним началом терапии. Данная зависимость опосредуется, вероятно, через ведущий фактор риска появления флюктуаций — степень тяжести (стадию) заболевания, возрастающую по мере течения и прогрессирования заболевания.

### Корреляции времени развития флюктуаций и дискинезий с возможными факторами риска их возникновения

Фактор риска	Флюктуации	Дискинезии
Длительность заболевания	$r=0,5; p<0,01$	$r=0,6; p<0,01$
Стадия БП (по шкале Hoehn-Yahr)	$r=0,5; p<0,01$	$r=0,3; p<0,05$
Длительность терапии леводопой	$r=0,7; p<0,01$	$r=0,5; p<0,01$
Суточная доза леводопы	$r=0,3; p<0,05$	$r=0,4; p<0,01$
Правосторонний дебют БП	$r=0,4$	Не дост.

Примечание.  $r$  — коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r < 0,3$  — слабая,  $0,3 < r < 0,7$  — умеренная,  $r > 0,7$  — высокая степень).

Вероятность появления дискинезий увеличивается прежде всего при приеме большей суточной дозы препаратов и усилении тяжести, т.е. стадии БП. Преобладающее значение суточной дозы леводопы наряду со стадией БП в происхождении дискинезий, возможно, объясняется ведущей ролью в генезе данных расстройств изменения чувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов вследствие прогрессирования болезни (денервации стриатума) и интенсивной, но нерегулярной стимуляцией рецепторов при приеме препаратов, содержащих леводопу [6, 10, 24, 25]. Обнаруженная в исследовании связь раннего возникновения двигательных флюктуаций и правостороннего дебюта заболевания согласуется с наблюдениями о более быстрых темпах прогрессирования заболевания при правостороннем дебюте заболевания [1].

В ходе проведенного исследования статистически значимой зависимости темпов возникновения флюктуаций и дискинезий от возраста начала БП отмечено не было. Быстрое развитие двигательных осложнений на фоне приема препаратов леводопы считается одной из характерных особенностей БП с началом в молодом и среднем возрасте. Возможно, относительно небольшая выборка пациентов в нашей работе не позволила подтвердить эту закономерность. Мы отметили различия сроков возникновения флюктуаций у пациентов с дебютом БП до 50 лет, что свидетельствует о значительной клинико-генетической гетерогенности раннего паркинсонизма. У пациентов с ранним началом БП и быстрым присоединением флюктуаций можно предполагать ведущую роль генетических факторов в генезе как БП, так и двигательных осложнений терапии. Так, в отдельных работах показано, что частота возникновения двигательных флюктуаций и дискинезий может зависеть от полиморфизма генов — транспортеров дофамина (контролирующих пресинаптический захват дофамина), а также генов, кодирующих нуклеотидные последовательности постсинаптических D2-рецепторов [20, 44].

Основные результаты нашего исследования сопоставимы с данными, полученными О.С. Левиным и соавт. [3], которые обнаружили, что длительность периода от начала терапии леводопой до появления флюктуаций в решающей степени зависит от тяжести заболевания. Если больные начинали принимать препарат леводопы на III или IV стадиях (по Хен—Яру), флюктуации в среднем развивались через 2,4 года, а если на I или II стадиях — то через 4,1 года. У пациентов с IV стадией флюктуации развивались в среднем через 1 год, а иногда уже через 3 мес терапии. Сходная закономерность в отношении большей вероятности раннего появления дискинезий при отсрочке начала терапии леводопой более чем на 2 года от диагностирования БП была отмечена ранее J. Cedarbaum и соавт. [12].

Представления о патофизиологической основе более раннего возникновения осложнений при отложенном начале дофаминергической терапии расширяют результаты экспериментальных исследований в области изучения компенсаторных механизмов мозга, направленных на восполнение дефицита дофамина в nigrostriарной системе при БП. Компенсации дофаминергического дефицита в базальных ганглиях способствуют процессы снижения регуляции транспортеров дофамина и повышение активности опиоидной системы, которые, однако, пред-

располагают к последующему развитию дискинезий [11]. Целесообразно предположить, что ранняя коррекция дофаминергического дефицита в базальных ганглиях путем назначения адекватной противопаркинсонической терапии, в частности, препаратов леводопы, позволяет уменьшить активность компенсаторных реакций в дофаминергических нейронах, способствующих появлению осложнений [35].

Для решения вопроса о влиянии сроков назначения леводопы на частоту возникновения двигательных осложнений и определения наиболее оптимальной начальной дофаминергической терапии было проведено несколько международных контролируемых клинических исследований. В ходе этих исследований сопоставлялась эффективность лечения и частота осложнений у пациентов с БП, получавших в качестве начальной терапии либо стандартные препараты леводопы, либо АДР. Результаты 3 непродолжительных исследований (длительностью 3—4 года), сравнивающих результаты терапии леводопой и АДР (прамипексолом, ропиниролом, карбегוליном), показали в группе пациентов, изначально получавших леводопу, более высокую частоту флюктуаций и дискинезий наряду с более полной коррекцией двигательных симптомов БП. Помимо этого, у пациентов, получавших АДР, отмечалась большая частота дофаминергических побочных эффектов терапии (тошнота, ортостатическая гипотензия, сонливость, галлюцинации) [33, 34, 39]. Таким образом, меньший риск возникновения двигательных осложнений на фоне отсрочки назначения леводопы достигался ценой более низкой эффективности и худшей переносимости лечения.

Для уточнения оптимальной начальной тактики терапии БП, безусловно, более значимы результаты длительных наблюдений пациентов с оценкой клинической значимости двигательных осложнений — учетом их влияния на общую двигательную активность и показатели качества жизни. Представления об отдаленных результатах лечения при различных подходах к ведению пациентов на начальных стадиях БП — назначении препаратов леводопы или АДР — расширяют недавно опубликованные результаты исследования (Comparison of the Agonist Pramipexole With Levodopa on Motor Complications Cohort — CALM) («Сравнение агониста прамипексола с леводопой в отношении двигательных флюктуаций»). Более чем 90% пациентов, независимо от первоначальной терапии, к концу 6-летнего периода наблюдения принимали препараты, содержащие леводопу. Различия между показателями двигательных функций и повседневной активности в группах больных, получавших в начале лечения препараты леводопы и прамипексол, не достигали степени статистической значимости. При оценке итоговых результатов лечения двигательные осложнения отмечались достоверно чаще у пациентов, изначально получавших леводопу, по сравнению с прамипексолом. Однако число 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 отеков были выше в группе, получавшей в начале прамипексол. Результаты оценки когнитивных, эмоциональных нарушений, показателей качества жизни в группах значимо не различались [41]. Основные результаты этого иссле-

дования дополняют сходные данные 10-летнего сравнительного наблюдения эффективности начальной терапии препаратами леводопы и ропинирола (АДР), полученные, однако, на меньшей группе пациентов [15, 23].

Следовательно, независимо от выбора первого средства — АДР или препарата, содержащего леводопу — через 6—10 лет терапии у пациентов отмечаются сопоставимые показатели двигательной, повседневной активности и качества жизни. Преимуществом АДР как препаратов первого выбора является меньшая частота двигательных осложнений. Однако представленность тяжелых инвалидизирующих осложнений сопоставима у пациентов с различной первоначальной терапией. Клинически значимым отличием терапии препаратами леводопы является ее лучшая переносимость.

Таким образом, результатом необоснованной отсрочки назначения препаратов, содержащих леводопу, нередко является низкое качество жизни пациентов на всех этапах заболевания. Дезадаптация на ранних стадиях болезни может быть обусловлена недостаточной коррекцией основных симптомов БП, на развернутых этапах заболевания — быстрым (от момента назначения леводопы) присоединением флюктуаций и дискинезий, а на более поздних фазах — появлением нарушений, не корректируемых леводопой (постуральных, вегетативных, когнитивных, психопатологических расстройств).

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, отеков [17, 21]. Учитывая приведенные результаты открытых и сравнительных клинических исследований, препараты леводопы в небольших дозах (300—400 мг) могут рекомендоваться как средство первого выбора в лечении большинства пациентов с БП.

Наряду с этим, в дальнейшем изучении нуждается вопрос тактики терапии начальных стадий БП у пациентов

молодого и среднего возраста (до 40—45 лет). Поскольку флюктуации и дискинезии в целом у этих пациентов возникают быстрее и протекают нередко тяжелее, в качестве начальной терапии предпочтение может быть отдано АДР [17, 27]. Аргументом в пользу назначения АДР может являться также наличие у пациента депрессии. Антидепрессивный эффект прамипексола и ропинирола при БП был продемонстрирован в ходе недавних контролируемых исследований [9, 29].

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. [36], показал, что на III стадии по шкале Hoehn-Yahr (при появлении у пациентов постуральных нарушений) эффективность АДР в качестве монотерапии или в сочетании с другими противопаркинсоническими препаратами (амантадином, селегилином) в большинстве случаев недостаточна. Более адекватная коррекция симптомов заболевания на данном этапе БП может быть достигнута лишь при комбинированной с препаратами леводопы терапии. 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 ведения пациентов при БП остается актуальным традиционный дифференцированный подход к терапии. В свете представленных данных при выборе оптимального препарата для лечения начальных стадий заболевания у большинства пациентов более целесообразно учитывать прежде всего в первую очередь, тяжесть болезни и степень ее влияния на повседневную активность, а не потенциальный риск возникновения флюктуаций и дискинезий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М 1999; 415.
2. 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.
3. Левин О.С. Развитие моторных флюктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона. Атмосфера. Нервные болезни 2005; 1: 10—16.
4. Нодель М.Р. Двигательные флюктуации и дискинезии при болезни Паркинсона. Неврол журн 2000; 1: 49—56.
5. Смоленцева И.Г., Левин О.С., Иванов А.Ю. Немоторные флюктуации при болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам 1-го Национального конгресса. М 2008; 108—111.
6. Федорова Н.В., Грачев И.С. Леводопоиндуцированные 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 др. 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. 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.
10. Brotchie J. The neuronal mechanism underlying levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Ann Neurol 2000; 47: Suppl: 193—202.
11. Brotchie J., Fitzer-Attas C. Mechanisms compensating for dopamine loss in early Parkinson's disease. Neurol 2009; 72: 7: 32—43.
12. 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. Neurol 1991; 41: 622—629.
13. Clarke C.E. Does levodopa delay death in Parkinson's disease? A review of the evidence. Mov Dis 1995; 10: 250—256.
14. 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.
15. Hauser R.A., Rascol O., Kozryz 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.
16. Hillen M.E., Sage J.I. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. Neurol 1996; 47: 1180—1183.

17. *Horstink M.E., Tolosa E.U., 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 J Neurol* 2006; 13: 1170—1185.
18. *Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L. et al.* Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1992.
19. *Jankovic J.* Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2005; 20: Suppl 11: 11—16.
20. *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.
21. *Katzschlager R., Lees A.* Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *J Neurol* 2002; 249: Suppl 2: 19—24.
22. *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.
23. *Lees A.J., Katzschlager R., Head J. et al.* Ten-year follow-up of three different initial treatments in de novo PD. *Neurol* 2001; 57: 1687—1694.
24. *Mena M., Casarejos M., Yebenes J.* Neurotoxic and neurotrophic effects of L-dopa on dopamine neurons. *Recent Res Devel Neurochem* 1999; 2: 91—97.
25. *Nutt J.G.* Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations. *Neurology* 1990; 40: 340—345.
26. *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—292.
27. *Olanow C.W., Schapira A., Rascol O.* Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23: Suppl: 117—126.
28. *Olanow C.W.* The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. *Annu Rev Med* 2004; 55: 41—60.
29. *Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. et al.* Ropinirole 24-hour prolonged release: a randomized, controlled study in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2007; 68: 1108—1116.
30. *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—136.
31. *Poewe W.H., Wenning G.* Levodopa in Parkinson's disease: mechanisms of action and pathophysiology of late failure. *Parkinson's disease and movement disorders*. J. Jankovic, E. Tolosa (eds.). 1998; 177—190.
32. *Rajput A.H., Fenton M.E., Biridi S. et al.* Clinical-pathological study of levodopa complications. *Mov Dis* 2002; 17: 2: 289—296.
33. *Rascol O., Brooks D., Kozczyn 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—1291.
34. *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.
35. *Schapira A.H., Obeso J.* Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol* 2006; 59: 559—562.
36. *Schoenfeld M.A., Pantelie C.M., Schwartz B.* Clinical criteria for the switch of treatment strategies in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2003; 105: 241—244.
37. *Shin J.Y., Park H.J., Ahn Y.H. et al.* Neuroprotective effect of l-dopa on dopaminergic neurons is comparable to pramipexole in MPTP-treated animal model of Parkinson's disease: a direct comparison study. *J Neurochem* 2009; 16.
38. *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.
39. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease. *JAMA* 2000; 284: 231—238.
40. The Parkinson Study Group. Levodopa and the progress of Parkinson's disease. *The N Engl J Med* 2004; 351: 2498—2508.
41. The Parkinson Study Group. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 5.
42. *Widnell K.* Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2005; 20: Suppl 11: 17—22.
43. *Wijaya T., Kaphan E., Azulay J.P. et al.* Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59: 408—413.
44. *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.
45. *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.