

Влияние леводопа-индуцированных дискинезий на качество жизни больных болезнью Паркинсона

Бельгушева М.Э., аспирант кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва; Федорова Н.В., д.м.н., профессор, Центр экстрапирамидных заболеваний, г. Москва

Influence of levodopa-induced dyskinesias on quality of life of patients with Parkinson's disease

Belgusheva M.E., Fedorova N.V.

Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний пожилого возраста. Общеизвестно, что препараты леводопы являются на настоящий момент наиболее эффективными средствами для симптоматического лечения БП. В течение длительного лечения ДОФА - содержащими препаратами, а также при длительном течении БП клиника заболевания изменяется (клинический патоморфоз). Возникают моторные осложнения лечения, включающие непроизвольные движения (дискинезии). Леводопа-индуцированные дискинезии являются самостоятельным дезадаптационным фактором, влияющим на повседневную активность больных. Амантадина сульфат (ПК-Мерц), широко используемый, как один из основных препаратов для лечения БП, обладает антидискинетическим эффектом и может быть рекомендован также и для коррекции леводопа - индуцированных дискинезий.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, противопаркинсонические средства, леводопа-индуцированные дискинезии, амантадина сульфат

Summary

Parkinson's disease (PD) is a common condition of the brain that typically begins in the middle to later part of life. Levodopa, the most common drug used to treat PD, is initially very effective. However, long-term treatment often lessens efficacy and causes multiple complications, including abnormal involuntary movements, called dyskinesias. These uncontrolled movements tend to worsen over time and can become as debilitating as Parkinson's disease itself. Amantadine, widely used as one of the basic agent in the treatment of PD, also can reduce levodopa-induced dyskinesias.

Key words: Parkinson's disease, antiparkinsonic agents, levodopa-induced dyskinesias, amantadine sulfate

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, преимущественно связанное с гибелью дофаминсодержащих нейронов черной субстанции и клинически проявляющееся сочетанием гипокинезии с мышечной ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью, а также вегетативными и психическими нарушениями.

БП является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний пожилого возраста. Общеизвестно, что препараты леводопы являются на настоящий момент наиболее эффективными средствами для симптоматического лечения БП. В течение длитель-

ного лечения ДОФА - содержащими препаратами, а также при длительном течении БП клиника заболевания изменяется (клинический патоморфоз) (1). Возникают непроизвольные движения (дискинезии) и моторные флуктуации (феномен истощения однократной дозы, феномен "включение-выключение", застывания).

Уже через 2 года после назначения дофасодержащих препаратов вышеперечисленные осложнения встречаются у 50% , а через 10 лет - у 80-100% пациентов, они становятся самостоятельным дезадаптационным фактором, влияющим на повседневную активность больных (2, 3).

Леводопа - индуцированные дискинезии манифестируют чаще всего в нижних конечностях, на той стороне тела, в которой первоначально возникли симптомы БП, и в которой в последующем наиболее выражены проявления гипокинезии и ригидности (4). Ранние проявления леводопа - индуцированных дискинезий пациенты могут и не замечать, однако более выраженные непроизвольные движения могут значительно влиять на повседневную активность, ухудшая качество жизни (5, 6).

Ответственный за ведение переписки -
Бельгушева Мадина Эдуардовна
e-mail: madinabe@mail.ru

Таблица 1. Изменения процентного содержания больных БП с дискинезиями в зависимости от длительности заболевания и выраженности ответа на терапию леводопой

Ответ на терапию леводопой	Длительность заболевания		
	менее 5 лет	5-10 лет	более 10 лет
Умеренный	7%	18%	53%
Выраженный	6%	20%	67%

Дискинезии в значительной степени снижают качество жизни больных: резко ограничивается работоспособность и инициативность, больные вынуждены менять привычный образ жизни, отказываться от прежнего досуга. У многих больных БП из-за постоянной избыточной двигательной активности снижается масса тела, могут развиваться нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, развивается генерализованный гипергидроз. В ряде случаев у больных с дистониями («выключения») появляется хронический болевой синдром, следствием чего может быть развитие аффективных расстройств (депрессии и тревоги), что в свою очередь ухудшает качество жизни.

По данным проведенных исследований известно, что у больных БП моторные осложнения терапии, в том числе дискинезии, чаще возникают и раньше проявляются при более раннем дебюте заболевания, и усиливаются по мере прогрессирования болезни (7, 8, 9). При раннем дебюте БП частота дискинезии достигает 90% уже через 5 лет терапии (10).

По результатам разных исследований распространенность леводопа – индуцированных дискинезий составляет от 64,5% до 85% среди общего количества пациентов с болезнью Паркинсона (5).

Выявлено, что после начала лечения препаратами леводопы ежегодно примерно у 10% больных развиваются моторные нарушения в виде флуктуаций и дискинезий (11). Данный прирост наблюдается в течение первых 7 лет терапии леводопой (12). Однако по данным других исследований выявлено, что в среднем время возникновения дискинезий составляет 5-7 лет от начала лечения препаратами леводопы (13). Интересно, что у 10-20% пациентов БП, получающих препараты леводопы, не отмечается развитие дискинезий на протяжении всего периода заболевания (14).

Выявлена определенная взаимосвязь между полом пациента и частотой возникновением дискинезий. Дискинезии встречаются чаще среди женщин, если продолжительность болезни более 5 лет (8).

Таким образом, по данным разных исследователей, частота возникновения леводопа – индуцированных дискинезий значительно варьирует. Вероятно, это связано с тем, что в различных исследованиях были использованы различные по чувствительности методы определения дискинезий.

Определяется четкая связь между увеличением частоты дискинезий и продолжительностью БП: 1 год-

7-10%, 2-3 года- 30-45%, 5 лет- до 50%, более 9 лет- 57-90% (15, 13, 16). Частота и степень выраженности лекарственных дискинезий увеличивается при нарастании степени тяжести БП (17).

Частота возникновения дискинезий значительно выше у больных с более выраженным положительным ответом на терапию препаратами леводопы по сравнению с больными с умеренным положительным эффектом (Таблица 1) (13).

Выявлено, что более высокие дозы леводопы чаще вызывают дискинезии (18, 9). Однако суммарная доза леводопы, полученная больным за время лечения, не играет определенной роли (12).

Степень тяжести заболевания в начале терапии леводопой является более значительным фактором риска развития дискинезий, чем сама по себе длительная терапия леводопой (12,19).

Начало лечения с агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) приводит к развитию менее выраженных дискинезий или к отсроченному их появлению (18, 20,21).

Есть предположение, что функциональный дофаминергический дефицит и гиперстимуляция D1 дофаминовых рецепторов является одной из причин развития дистонии стопы при БП (22). По результатам проведенных исследований выявлено, что определенную роль в развитии дискинезий имеет гиперстимуляция D1 дофаминовых рецепторов (23).

Было высказано предположение, что АДР, действующие одновременно на D1 и D2 рецепторы (перголид, апоморфин и пирибедил) вызывают более выраженные дискинезии, чем препараты, которые взаимодействуют только с D2 рецепторами. Однако в других исследованиях данное предположение не подтвердилось (24). Вероятно, в развитии дискинезий большую роль играет не взаимодействие с определенным подтипом дофаминового рецептора, а длительность его стимуляции (25). Выявлено, что при назначении АДР длительного действия дискинезии возникают реже, чем при приеме АДР короткого действия.

В экспериментальных исследованиях на животных было выявлено, что АДР короткого действия (квинпирил) вызывают более частое возникновение дискинезий, чем АДР длительного действия (бромкриптин и ропинирил) (26). При назначении животным агонистов D1 и D2 дофаминовых рецепторов короткого действия с помощью подкожного введения развивались дискинезии. При этом длительная дофаминергическая стимуляция уменьшала выраженность дискинезий (12).

Применение пролонгированных форм леводопы, непрерывное дуоденальное введение леводопы (дуодопы), ингибиторы КОМТ стабилизируют уровень леводопы в крови; уменьшаются пики концентрации леводопы и увеличивается период полувыведения препаратов леводопы. Вследствие этого выброс леводопы в пресинаптическую щель становится более физиологичным, в результате уменьшается выраженность дискинезий.

Таким образом, частота возникновения дискинезий связана с возрастом дебюта заболевания, продолжительностью болезни, тяжестью БП, длительностью лечения и суточной дозой леводопы. Однако до сих пор не определено, какие из этих факторов играют ведущую роль в развитии моторных осложнений.

Патогенез лекарственных дискинезий при БП

Развитие леводопы - индуцированных дискинезий связано прежде всего с продолжающейся гибелью клеток черной субстанции, а также с нефизиологической, пульсирующей непостоянной стимуляцией дофаминовых рецепторов. Потеря стриарных дофаминовых терминалей в результате прогрессирования болезни снижает способность этих терминалей к сглаживанию колебаний уровня леводопы в плазме. В результате колебания уровня леводопы в плазме дофаминовые рецепторы подвергаются действию то высоких, то низких концентраций дофамина. В физиологичных условиях имеется тоническое, или непрерывное возбуждение дофаминовых рецепторов. Предполагают, что пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов вызывает изменения постсинаптических терминалей, приводящие к развитию моторных колебаний и дискинезий (27, 28, 29).

Потеря дофаминергических nigrostriарных путей и длительная терапия леводопой вызывают гиперактивность нейронных моторных путей и развитие дискинезий. Длительная терапия леводопой приводит к сенсбилизации к препаратам леводопы. На поздних стадиях БП в результате увеличения дефицита дофамина увеличивается чувствительность глутаматных рецепторов в стриатуме.

Экспериментальные исследования подтвердили наличие изменений глутаматных NMDA-рецепторов, а также нарушение генетической экспрессии на молекулярном уровне в результате гиперактивности глутаматергической системы на клеточном уровне при БП (30, 31). Пульсирующая нефизиологическая стимуляция постсинаптических рецепторов стриатума приводит к изменению структуры NMDA-рецепторов, что, вероятно, также является основой для развития дискинезий (26).

Очень часто в клинике БП отмечается сочетание лекарственных дискинезий и феномена истощения однократной дозы леводопы, что обусловлено их общим механизмом развития. Истощение однократной дозы леводопы, как и лекарственные дискинезии, являются результатом развития нефизиологической пульсирующей дофаминергической стимуляции. Среди возможных причин развития дискинезий обсуждаются пластические и структурные изменения ветвления дендритов; а также компенсаторный аксональный спрутинг сохранившихся nigro-

стриарных ДА – нейронов, обусловленные денервацией и дальнейшей стимуляцией леводопой (32, 33).

Определенную роль в возникновении дискинезий играют нарушения нейротрансмиссии в адренергической, серотонинергической, каннабиоидной и опиоидной системах (34).

Клинические проявления леводопы-индуцированных дискинезий

Дискинезии клинически чаще проявляются хореоатетоидными движениями мышц плечевого пояса, шеи, мимической мускулатуры, торсионными гиперкинезами мышц туловища, стоп или икроножных мышц (35, 36, 10), но могут быть представлены и баллистическими или стереотипными гиперкинезами, а также акатизией (37).

Классификация дискинезий до конца не разработана. В клинической практике наибольшее распространение получила классификация, основанная на времени возникновения дискинезий в зависимости от приема очередной дозы леводопы (29). В данной классификации выделяют дискинезию пика дозы, двухфазную дискинезию и дискинезию (дистонию) выключения.

Дискинезия пика дозы (peak dose dyskinesia или Improvement-Dyskinesia-Improvement) – дискинезия, возникающая при максимальном эффекте леводопы, совпадающая с пиком концентрации леводопы в плазме. Дискинезии пика дозы легче переносятся, т.к. возникают в момент уменьшения выраженности основных симптомов заболевания и улучшения двигательной и повседневной активности больных.

Дискинезия (дистония) выключения (окончания действия дозы) возникает как в результате леводопатерапии, так и в результате самой болезни Паркинсона. Она часто болезненна, возникает в конце действия препарата леводопы, связана с низкой концентрацией леводопы в плазме. Часто дистонии «выключения» появляются утром, до первого приема леводопы (38, 39, 22). Дистонии «выключения» возникают в основном в дистальных отделах ног (39).

Дискинезии окончания действия дозы являются наиболее инвалидизирующими из всех видов дискинезий, т.к. они совпадают с ухудшением двигательной активности и часто сопровождаются болезненными ощущениями в мышцах.

Двухфазная дискинезия (Dyskinesia-Improvement-Dyskinesia) - дискинезия, возникающая в периоды начала «включения» и «выключения», то есть в момент увеличения и уменьшения концентрации леводопы в плазме. (40, 41, 3).

Двухфазные дискинезии обычно носят хореоформный характер и вовлекают дистальные отделы конечностей (42, 43), но могут проявляться и в виде дистонии или стереотипий - медленных повторяющихся движений, связанных с последовательным чередованием сокращения мышц. Двухфазные дискинезии имеют тенденцию к усилению к концу дня (44, 45).

По данным ряда авторов к дискинезиям можно отнести и камптокормию (46).

Камптокормия (греч. *kampto* - гнуть, сгибать, *kormos* - туловище) - клинический феномен, проявляющийся значительным непроизвольным наклоном туловища кпереди. Камптокормия возникает в вертикальном положении и нарастает при ходьбе, исчезает или резко уменьшается в положении лежа. Первоначально камптокормия рассматривалась как редкий симптом при БП, однако в настоящее время признано, что она встречается довольно часто. Чаще всего камптокормия появляется или усиливается в период выключения (47).

На кафедре Неврологии РМАПО было проведено исследование, целью которого являлось определение влияния лекарственных дискинезий на качество жизни больных болезнью Паркинсона.

Цели исследования:

- определить влияние лекарственных дискинезий на качество жизни и повседневную активность больных болезнью Паркинсона;
- установить фармакотерапевтическую эффективность амантадина сульфата в коррекции различных лекарственных дискинезий.

Материалы и методы

В открытом исследовании участвовали 40 пациентов с БП ($m=18$, $ж=22$) с различными видами лекарственных дискинезий. Средний возраст больных составил $60,9 \pm 7,4$ лет, средняя продолжительность заболевания - $12 \pm 3,6$ лет; продолжительность лечения леводопой - $11,3 \pm 3,9$ лет, средняя суточная доза леводопы составила $715 \pm 171,7$ мг. Степень тяжести БП по Хен - Яру составила $3,5 \pm 0,5$ баллов.

Дискинезия пика дозы была диагностирована у 85% пациентов, дискинезия (дистония) выключения - у 20%, двухфазная дискинезия - у 10%. У части больных (15%) отмечалась комбинация дискинезии пика дозы и дискинезии (дистонии) окончания действия дозы леводопы. В результате проведенного исследования выявлена положительная корреляция между продолжительностью БП, длительностью лечения леводопой и степенью тяжести дискинезий ($r=0,52$; $p < 0,001$).

Шкалы для оценки тяжести дискинезий:

- Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона, часть IV (48);

- шкала оценки тяжести дистоний Фана (49). Данная шкала состоит из двух частей: оценки дистонических движений и степени инвалидизации. Максимально возможная сумма баллов по данной шкале составляет 120. Уменьшение общего балла оценивается как положительная динамика;

- шкала оценки непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS) (50), получившая широкое распространение при оценке побочных эффектов лекарственных средств в виде различных гиперкинезов. Оценка проводится по 4-балльной системе по отдельным группам мышц, затем баллы суммируются. Максимально возможная сумма баллов составляет 44 балла. Уменьшение общего балла оценивается как положительная динамика;

- оценочная шкала дискинезий Обесо (51), состоящая из двух частей: первая часть оценивает интенсивность, вторая часть - продолжительность дискинезий. Максимально возможное количество баллов шкалы составляет 5 баллов. В итоге складывается балл первой и второй частей, полученный результат делится на 2. Максимальное количество баллов, соответственно, составляет также 5 баллов. Уменьшение общего балла оценивается как положительная динамика;

- дневники самооценки, позволяющие определить характер, выраженность и тип дискинезий в зависимости от приема препаратов леводопы (52);

- шкала повседневной активности (53), с помощью которой определялась степень социальной и бытовой адаптации больных, их потребность в посторонней помощи. Шкала включает оценку врачом повседневной активности пациента и самооценку больного. Оценка повседневной активности больного производится в процентах, где за 0% принимается полная инвалидизация, прикованность больного к кровати, а за 100% принимается абсолютная независимость больного от окружающих и отсутствие каких-либо жалоб. В данном случае повышение оценочного балла принимается за положительную динамику;

- опросник состояния качества жизни больных болезнью Паркинсона (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39 или PDQ-39) (54). Шкала состоит из 39 вопросов, которые включают в себя двигательную и повседневную активность, эмоции, стигмы (ригидные убеждения, касающиеся ограничений в поведении в общественных местах), социальную активность, когнитивные нарушения, общение, физический дискомфорт. Оценка по шкале производится в баллах (от 1 до 5). На заключительном этапе анализа данных определяется суммарный индекс - общий индекс статуса здоровья, который характеризует качество жизни. Уменьшение суммарного индекса свидетельствует об улучшении качества жизни.

Все больные в ходе открытого исследования получали антагонист NMDA - рецепторов амантадина сульфат в виде препарата ПК - Мерц в дозе 300 мг/сут. в составе комплексного лечения на протяжении трех месяцев. Контрольную группу составили 20 больных БП, у которых не наблюдалось наличия дискинезий. У пациентов контрольной группы наблюдалась меньшая продолжительность заболевания, продолжительность лечения препаратами леводопы, степень тяжести и суточная доза леводопы, также дебют заболевания у них в более старшем возрасте.

Результаты и обсуждение

У 36 больных (90%), получавших Амантадин сульфат, было отмечено уменьшение продолжительности и выраженности дискинезий (табл.2)

Таким образом, Амантадина сульфат оказывает антидискинетический эффект при всех 3-х видах дискинезий, однако в большей степени эффективен при дискинезии пика дозы и дискинезии (дистонии) окончания действия дозы леводопы.

Таблица 2. Динамика степени выраженности леводопа – индуцированных дискинезий на фоне терапии амантадином сульфатом (ПК – Мерц) у больных БП.

Показатели (баллы) M±m	До лечения	На фоне лечения	% улучшения
Шкала UPDRS, часть IV (дискинезия пика дозы)	7,9±2,8	5,3±1,9*	33
Шкала UPDRS, часть IV (двухфазные дискинезии)	5,4±2,6	3,9±1,2*	27,8
Шкала UPDRS, часть IV (дискинезии окончания дозы)	8,3±2,1	5,4±2,4*	34,9
Шкала AIMS (дискинезия пика дозы)	18,3±3,5	14,7±2,8*	19,7
Шкала AIMS (двухфазные дискинезии)	17,1±2,7	14,3±2,4*	16,4
Шкала AIMS (дискинезии окончания дозы)	17,6±2,2	14,2±2,4*	19,3
Шкала дискинезии Obeso (дискинезия пика дозы)	2,8±1,1	1,6±1,2*	42,8
Шкала дискинезии Obeso (двухфазные дискинезии)	2,6±0,8	1,8±0,6*	30,8
Шкала дискинезии Obeso (дискинезии окончания дозы)	2,9±1,3	1,9±1,2*	34,5
Шкала оценки тяжести дистоний (дискинезия пика дозы)	18,4±2,3	14,5±1,9*	21,2
Шкала оценки тяжести дистоний (двухфазные дискинезии)	26,7±2,4	23,9±1,8*	10,5
Шкала оценки тяжести дистоний (дискинезии окончания дозы)	23,4±3,2	19,2±2,8*	18

* - $P < 0,005$

Таблица 3. Динамика показателей качества жизни и повседневной активности на фоне терапии амантадином сульфатом (ПК – Мерц) больных БП.

Показатели (баллы) M±m	До лечения	На фоне лечения	% улучшения
Шкала PDQ-39 (дискинезия пика дозы)	91,4±8,2	60,3±6,4*	34
Шкала PDQ-39 (двухфазные дискинезии)	98,7±8,9	70,1±6,2*	29
Шкала PDQ-39 дискинезии окончания дозы)	94,6±8,4	65,3±7,3*	31
Шкала повседневной активности (дискинезия пика дозы)	56,4±4,5	72,1±5,2*	28
Шкала повседневной активности (двухфазные дискинезии)	53,6±3,8	66,2±4,1*	23
Шкала повседневной активности (дискинезии окончания дозы)	58,2±4,6	75,3±5,4*	29

* - $P < 0,005$

Лишь у 3-х больных БП из группы наблюдения не было отмечено никакой динамики дискинезий. В ходе исследования препарат переносился хорошо, у 2-х больных отмечалась небольшая отечность голеней, носившая переходящий характер. Один пациент выбыл из исследования из-за повышения внутриглазного давления.

Клинический пример

Больная К., 78 лет, болеет БП в течение 15 лет. В течение последних 2-3 месяцев отмечает усиление хореоформных дискинезий, в течение нескольких дней стала отмечать резкое ограничение повседневной двигательной активности из-за выраженных дискинезий, в связи с чем была госпитализирована. Коррекция лечения в виде увеличения частоты приема леводопы без повышения разовой и общей суточной дозы не привела ни к какому улучшению. Больная была госпитализирована в неврологический стационар, где назначен курс внутривенных инфузий раствора амантадина сульфата (ПК –

Мерц) по 1000 мл (400 мг) в сутки в течение 10 дней с последующим переводом на таблетированную форму препарата (300 мг/сут). Уже на 3-й день лечения была отмечена положительная динамика в виде уменьшения дискинезий и улучшения общей двигательной активности больной.

Выводы

Амантадин – препарат, который первоначально был использован с целью профилактики гриппа. Его эффективность при лечении болезни Паркинсона была выявлена случайно (55).

Амантадин, или аминокрепидин известен давно своей умеренной антидискнетической активностью (56). Выдвигаются разные гипотезы механизма действия амантадина. Увеличение выброса дофамина или ингибирование обратного захвата дофамина маловероятно, т.к. амантадин в терапевтических дозах не увеличивает уровень дофамина и его метаболитов вне клеток мозга (57).

Имеется предположение, что у амантадина имеется прямое антихолинергическое действие (58). К тому же препарат связывается с ацетилхолиновыми рецепторами лишь в высоких концентрациях (59).

Патогенез моторных осложнений при БП недостаточно изучен. Новые исследования, касающиеся дегенерации nigrostriарной дофаминовой системы (60), говорят о вероятном вовлечении в патогенез глутаматергической системы базальных ганглиев (30). Антидискнетический эффект амантадина связан с блокадой центральных NMDA рецептов (59). Проведенные исследования среди пациентов с паркинсонизмом выявили, что антагонист NMDA рецепторов декстрометорфан (60) и его метаболит декстрорфан (12), также могут редуцировать проявления дискнезий. Эти данные дают возможность предположить, что гиперфункция NMDA рецепторов вносит определенный вклад в патогенез леводопы - индуцированных дискнезий (30).

Амантадин предотвращает глутаматергическую гиперактивность и уменьшает проявления дискнезий, которые значительно ухудшают двигательную и повсед-

невную активность, тем самым снижая качество жизни больных.

Исходя из результатов проведенного исследования можно достоверно сказать, что Амантадина сульфат (ПК-Мерц), широко используемый, как один из основных препаратов для лечения БП, обладает антидискнетическим эффектом и может быть рекомендован также и для коррекции леводопы - индуцированных дискнезий.

В конце 90-х годов стали появляться многочисленные публикации, включая отечественные, свидетельствующие о значительной эффективности амантадина при лечении поздних осложнений болезни Паркинсона, в том числе о высокой эффективности внутривенных инфузий препарата для купирования кризовых состояний и двигательных декомпенсаций.

Сегодня Амантадина сульфат используется в клинической практике у пациентов, получающих препараты леводопы, для уменьшения леводопы - индуцированных дискнезий.

Амантадина сульфат - старый препарат с новыми показаниями.■

Литература:

1. Федорова Н.В., Шток В.Н. Лечение паркинсонизма. М.: 1997.
2. Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor complications and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2006; 6: 1403 - 1411.
3. Tolosa E.S., Martin W.E., Cohen H.P. // Dyskinesias during levodopa therapy [letter]. *Lancet* 1975; I: 1381 - 2.
4. Grandas F., Galiano M.L., Tabernerо C. // Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 1999; 246: 1127 - 1133.
5. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G., Trafficante R. // Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov. Disord.* 2005; 20: 190-199.
6. Van Gerpen J.A., Kumar N. // Levodopa - associated dyskinesia risk among Parkinson's disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976 - 1990. *Arch Neurol.* 2006; 63: 205 - 209.
7. Lesser R.P., Fahn S., Snider S.R., Cote L.J., Isgreen W.P., Barrett R.E. Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology* 1979; 29: 1253 - 60.
8. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39: 37 - 45.
9. Tanner C.M., Kinori I., Goetz C.G., Carvey P.M., Klawans H.L. // Age at onset and clinical outcome in idiopathic Parkinson's disease [abstract]. *Neurology* 1985; 35 [Suppl 1]: 276.
10. Quinn N., Critchley P., Marsden C.D. // Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2: 73 - 91.
11. Marsden C.D., Parkes J.D. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 1: 345 - 949.
12. Blanchet P.J., Verhagen Meetman L., Mouradian M.M., Chase T.N., Acute pharmacologic blockade of dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1996; 11: 580 - 581.
13. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123: 2297 - 2305.
14. Chong S. Lee, M. Angela Cenci, Michael Schulzer, Anders Bjurklund. Embryonic ventral mesencephalic grafts improve levodopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Brain*, July 2000. Vol. 123, No. 7, 1365 - 1379.
15. Fahn S., Sulzer D (2004) Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson's disease. *NeuroRx* 1: 139 - 154.
16. Sweet R.D., McDowell F.H. Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa. Therapeutic results and survival of 100 patients. *Ann Intern Med* 1975; 83: 456 - 63.
17. Чигирь Д.А. Клинические особенности прогрессирующей болезни Паркинсона при длительной леводопатерапии и их индивидуальная фармакологическая коррекция. Автореферат 2001.
18. Lees A.J., Stern G.M. // Sustained bromocriptine therapy in previously untreated patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1981; 44: 1020 - 3.
19. Cedarbaum J.M., Gandy S.E. // "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 - 9.
20. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D., 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. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1484-1491.
21. Rinne U.K. Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 5-year follow-up. *Neurology* 1987; 37: 826-8.
22. Poewe W., Lees A.J., Steiger D., Stern G.M. // Foot

- dystonia in Parkinson's disease: clinical phenomenology and neuro- pharmacology. *Adv. Neurol.* 1987; 45: 357-60.
23. Durif F. // Treating and preventing levodopa - induced dyskinesias: current and future strategies. *Drugs Aging* 1999; 14: 337 - 345.
24. Boraud T., Bezard E. et al. Dopamine agonist - induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurons in the MPTP - treated monkey. *Brain* 2001; 124: 546 - 57.
25. Goulet M. et al. Continuous or pulsatile chronic D2 dopamine receptor agonist treatment of drug - naive MPTP - monkeys differentially regulates brain D1 and D2 receptor expression: in situ hybridization histochemical analysis. *Neuroscience.* 1997; 79: 497 - 507.
26. Bйdard P.J., Blanchet P.J. // Pathophysiology of L-Dopa-Induced Dyskinesias. *Movement disorders.* 1999; 14:4 - 8.
27. Cotzias G.C., Van Woert M.H., Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med.* 1967; 276: 374-379.
28. Nutt J.G. // Levodopa-induced dyskinesia: Review, observations, and speculations. *Neurology* 1990; 40: 340 - 345.
29. Olanow C.W., Jenner P. et al. // Role of levodopa in producing oxidative stress in Parkinson's disease // *Parkinson's disease and Movement Disorders / Eds J. Jancovic, E. Tolosa. - 1998. pp. 77 - 78.*
30. Chase T.N., Oh. J.D. Striatal dopamine- and glutamate-mediated dysregulation in experimental parkinsonism. *Trends Neurosci* 2000; 23 (10 Suppl): S86 - 91.
31. Oh. J.D., Chase T.N. Glutamate-mediated strial dysregulation and the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Amino Acids.* 2002; 23: 133-139
32. Aubert I, Guigoni et al. Increased D1 dopamine receptor signaling in levodopa - induced dyskinesia. *Ann Neurol* 2005; 57; 17 - 26.
33. Ferrario JE, Taravini IR, Mourlevat S. et al. Differential gene expression induced by chronic levodopa treatment in the striatum. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-2508
34. Brotchie J.M. Nondopaminergic mechanisms in levodopa - induced dyskinesia. *Mov Disord* 2005; 20: 919 - 931.
35. Fahn S. Adverse of levodopa. In: Olanow CW, Liebermann, AN, eds. *The Scientific Basis for the Treatment of Parkinson's Disease.* Carnforth UK: Parthenon Publishing Group. 1992; 89-112.
36. Obeso J.A., Luquin M.R., Martinez Lage J.M. // Intravenous lisuride corrects oscillations of motor performance in Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.* 1986; 19: 31
37. Nutt J.G. Levodopa-induced dyskinesia: Review, observations, and speculations. *Neurology* 1990; 40: 340 - 345.
38. Lees A.J., Shaw K.M. // "off period" dystonia and "on period" choreoathetosis in levodopa - treated patients with Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 2; 1034.
39. Melamed E. Early-morning dystonia. A late side effect of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1979; 36: 308 - 310.
40. Agid Y, Bonnet A., Ruberg M., Javoy-Agid F. // Pathophysiology of L-dopa-induced abnormal involuntary movements. In: Casey DE, Chase TN, Christensen AV, Gerlach J, editors. *Dyskinesia.* Berlin: Springer. 1985; 145-59.
41. Barbeau A. // Six years of high-level levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients. *Arch Neurol* 1976; 33: 333 - 8.
42. Luquin M.R., Scipioni O., Vaamonde J., Gershanik O., Obeso J.A. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord* 1992; 7: 117 - 24.
43. Muentner M.D., Sharpless N.S., Tyce G.M., Darley F.L. Patterns of dystonia ('I-D-I' and 'D-I-D') in response to L-dopa therapy for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 163 - 74.
44. Marconi R., Lefebvre-Caparrros D., Bonnet A., Vidailhet M., Dubois B, Agid Y. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord* 1994; 9: 2 - 12.
45. Zimmerman TR Jr, Sage JI, Lang AE, Mark MH. Severe evening dysknesias in advanced Parkinson's disease: clinical description, relation to plasma levodopa, and treatment. *Mov Disord* 1994; 9: 173 - 7.
46. Walter J. Schulz - Schaeffer, Nils G. et al. Camptocormia in Idiopathic Parkinson's Disease: A Focal Myopathy of the Paravertebral Muscles. *Mov Disord* 2010; 25; 5, 542 - 551.
47. Wibke J. et al Myopathy Causing Camptocormia in Idiopathic Parkinson's Disease: A Multidisciplinary Approach. *Mov Disord* 2010; 25; 5; 552 - 559.
48. Fahn S., Elton R. (1987) UPDRS program members Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Golstein M., Caine D.B. (eds) *Recent developments in Parkinson's disease, vol 2, Macmillan Healthcare Information, Florham Park, pp 153 - 165.*
49. Fahn S., Burke RE, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73-7.
50. Guy W. *Assessment manual for psychopharmacology.* US Washington, DC: Government Printing Office. 1976.
51. Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, et al. Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39 (suppl. 2):11-19.
52. Hauser R.A., Friedlander J., Adler C. et al. A home diary to assess functional status in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 75 - 81.
53. Schwab, Robert S. & England, Albert C. (1969). Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's Disease. In Francis J. Gillingham & Margaret C. Donaldson (Eds.) *Third Symposium on Parkinson's Disease* (pp. 152-157). Edinburgh: Livingstone.
54. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. (1995). The development and validating of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Quality of life research* 4, 241 - 249.
55. Schwab R.S., England A.C., Poskanzer D.C., Young R.R. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969; 208: 1168 - 1170.
56. Goetz C.G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C. Evidence - based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 - 2004. *Mov Disord.* 2005; 20: 523 - 539.
57. Quack G., Parsons C.G., Danysz W (1995). Glutamate in CNS Disorders - A revived target for drug development? *DN&P* 8, 261 - 277.
58. Nastuck W.L., Su P., Doubilet P. Anticholinergic and membrane activities of amantadine in neuromuscular transmission. *Nature* 1976; 264: 76 - 79.
59. Kornhuber J., Quack G., Danysz W., et al. // Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology.* 1995; 34: 713-721.
60. Metman L., Blanchet P.J., Chase T.N. // Dextromethorphan and levodopa combination therapy in parkinsonian patients with response fluctuations. *Mov Disord.* 1996; 11: 184.