

Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н., Малыхина Е.А., Титова Н.В.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Опыт применения леводопы-бенсеразида

Леводопа остается самым эффективным препаратом для лечения болезни Паркинсона. В статье рассматриваются механизм действия, рекомендуемые дозы леводопы и сроки начала терапии, факторы риска моторных осложнений. В настоящее время применяются несколько форм леводопы. Приводятся результаты сравнительных исследований леводопы-бенсеразида и леводопы-карбидопы, а также клинический опыт применения препарата леводопы/бенсеразид-Тева. Результаты открытого мультицентрового исследования препарата Леводопы/Бенсеразид-Тева показали его высокую эффективность и хорошую переносимость.

Ключевые слова: леводопы-бенсеразид; клиническая эффективность; болезнь Паркинсона.

Контакты: Елена Анатольевна Катунина; elkatunina@mail.ru

Для ссылки: Катунина ЕА, Бездольный ЮН, Малыхина ЕА, Титова НВ. Опыт применения леводопы-бенсеразида. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):93–97.

Experience in using levodopa-benserazide

Katunina E.A., Bezdolnyi Yu.N., Malykhina E.A., Titova N.V.

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

Levodopa remains the most effective drug for the treatment of Parkinson's disease. The paper considers the mechanism of action, recommended levodopa doses, the time of therapy initiation, and risk factors for motor complications. A few dosage forms of levodopa are currently being used. The results of comparative trials of levodopa-benserazide and levodopa-carbidopa and the clinical experience with Levodopa/Benserazide-Teva are given. An open-label multicenter trial of Levodopa/Benserazide-Teva has shown its high efficacy and good tolerability.

Key words: levodopa-benserazide; clinical efficacy; Parkinson's disease.

Contact: Elena Anatolyevna Katunina; elkatunina@mail.ru

For reference: Katunina EA, Bezdolnyi YuN, Malykhina EA, Titova NV. Experience in using levodopa-benserazide. Neurology, Neuro-psychiatry, Psychosomatiks. 2015; 7(3):93–97.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-93-97>

Несмотря на почти 150-летнюю историю описания болезни Паркинсона (БП) этиология заболевания и многие звенья патогенетической цепочки остаются неизвестными. Наиболее изученными являются нейротрансмиттерные механизмы. На сегодняшний день доказана вовлеченность нескольких нейротрансмиттерных систем: дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической. Однако стратегической мишенью терапии остается обмен дофамина. Между степенью потери дофаминергических нейронов и тяжестью основных моторных симптомов, прежде всего брадикинезией и ригидностью, имеется четкая корреляция [1]. После внедрения в клиническую практику в 1970 г. метаболитического предшественника дофамина леводопы качество и продолжительность жизни пациентов с БП существенно изменились. В исследовании, проведенном М. Ноеhn и М. Уагн в 1967 г., было установлено, что у 61% больных смерть наступала через 5–9 лет после развития заболевания, через 10 лет смертность составляла 80%. В настоящее время считается, что при дебюте заболевания в 60–65 лет средняя продолжительность жизни достигает 15–20 лет, т. е. значительно не отличается от общих показате-

лей в популяции [2]. Больные с БП получили возможность в течение длительного времени поддерживать двигательную активность, работать, участвовать в социальной жизни. Сегодня диапазон лекарственной терапии БП значительно расширился, появились новые группы препаратов, воздействующих на рецепторные и ферментативные системы, однако роль препаратов леводопы остается ведущей. Каждый пациент с БП рано или поздно для сохранения функциональной активности переходит на препараты леводопы. Леводопу называют «золотым стандартом» (некоторые авторы употребляют термин «платиновый стандарт») лечения БП. Спектр применяемых форм леводопы постоянно расширяется. С середины 90-х годов в Европе используется интестинальный гель леводопы-карбидопы, недавно зарегистрированный в Российской Федерации. Клинические испытания проходят ингаляционная форма леводопы (CVT-301) для немедленного купирования симптомов «выключения»; для подкожного введения через помпу (ND0612) в режиме 8–16-часового дозирования; капсулы, сочетающие в себе формы с немедленным и постепенным высвобождением препарата (IPX066); микротаблетки с электронным дозатором, ин-

дивидуально запрограммированным с учетом потребности и чувствительности пациента [3].

Леводопа, принятая внутрь, почти полностью всасывается в тонком кишечнике. Однако фактически только 1–5% принятой дозы попадает в мозг. Остальное количество метаболизируется на периферии под действием периферической ДОФА-декарбоксилазы (90%) и катехол-о-метил-трансферазы (10%) в желудочно-кишечном тракте и эндотелии капилляров [4]. В результате в кровяном русле создается избыточная концентрация дофамина, который оказывает воздействие на рецепторы сердечно-сосудистой системы, вызывая аритмию, колебания артериального давления (АД), тахикардию, ортостатическую гипотензию, стенокардию, а также стимулирует незащищенные гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) рецепторы рвотного центра продолговатого мозга, что проявляется тошнотой, рвотой, потерей аппетита. При добавлении к леводопе ингибиторов ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) карбидопы, бенсеразиды, не проникающих через ГЭБ, уменьшается распад леводопы на периферии, и количество леводопы, достигающей головного мозга, увеличивается в 5–10 раз. С одной стороны, это дает возможность уменьшить количество побочных эффектов, с другой – снизить необходимую дозу леводопы [5]. Поэтому уже с 1975 г. леводопу начали использовать исключительно в комбинации с ингибиторами ДДК [6]. Первым препаратом стал мадопар, выпущенный швейцарской компанией Hoffman La Roche. Практически одновременно с мадопаром в США появился синемет.

На скорость поступления леводопы в кровь через стенку тонкого кишечника влияют замедление эвакуации желудочного содержимого, а также белковая пища, аминокислоты, которые могут конкурировать с леводопой за транспортные системы при переносе через стенку кишечника. Поэтому для улучшения периферической фармакокинетики леводопы рекомендуются ее прием с интервалом в 45–60 мин до или после еды, а также поддержание моторики желудочно-кишечного тракта (достаточное потребление овощей, фруктов, жидкости, контроль за регулярностью стула). Возможен прием леводопы натощак [7]. В этом случае эффект препарата наступает быстрее. Если же это невозможно, то лучше принимать леводопу с небольшим количеством углеводной пищи [8]. Пройдя через ГЭБ, леводопа метаболизируется в нейронах черной субстанции в дофамин и постепенно высвобождается в синаптическую щель, поддерживая адекватное функциональное состояние нейронов полосатого тела и других базальных ганглиев [9–11].

Практически у всех больных с БП леводопа эффективно уменьшает выраженность основных симптомов заболевания – гипокинезии, ригидности, тремора. Более того, ответ пациента на назначение леводопы в виде регресса показателей двигательных симптомов шкалы UPDRS на 25–30% относительно исходного уровня является одним из диагностических критериев самой БП [12]. Отсутствие эффекта при приеме адекватных доз препарата (в среднем 750 мг/сут) заставляет задуматься о вторичном паркинсонизме (сосудистый, лекарственный, посттравматический) или его атипичных вариантах (болезнь диффузных телец Леви, мультисистемная атрофия, супрануклеарный паралич, кортико-базальная дегенерация).

Эффективность леводопы сохраняется на всем протяжении болезни. Другое дело, что прогрессирование заболевания и практически тотальная гибель нейронов в черной субстанции приводят к тому, что возможности переработки леводопы меняются. Леводопа все больше трансформируется в клетках, например серотониновых нейронах, не обладающих способностью к постепенному высвобождению дофамина (буферный механизм). В результате возникают колебания концентрации нейротрансмиттера в синаптической щели – от высокой, после приема препарата, до критически низкой, через несколько часов. Стимуляция постсинаптических дофаминовых рецепторов превращается из тонической в пульсирующую. Кроме того, на фоне хронического недостатка дофамина развивается денервационная гиперчувствительность дофаминовых рецепторов, а в дальнейшем – изменения экспрессии различных генов и синтеза белков, относящихся к разнообразным сигнальным каскадам (энкефалин, динорфин), запускаются механизмы дезадаптивной нейропластичности. Подобные изменения лежат в основе нарушений моторного ответа на леводопу – моторных флуктуаций и дискинезий. Кроме того, прогрессирование болезни сопровождается изменением активности других нейротрансмиттерных систем (норадренергических, холинергических, серотонинергических), с которыми связано нарастание симптомов, не чувствительных к леводопе (постуральные нарушения, вегетативная дисфункция, психические расстройства и др.).

Вопрос о нейротоксичности леводопы давно ушел в прошлое. Ряд клинических исследований [13–15] и сам факт увеличения продолжительности жизни больных, получающих леводопу, опровергли первоначальные предположения. Однако до сих пор дискутируются вопросы о времени начала леводопа-терапии, суточных дозах и формах применения.

В настоящее время большинство специалистов рекомендуют начинать терапию БП, особенно у молодых пациентов, не с препаратов леводопы. Предпочтение отдается ингибиторам моноаминоксидазы В и агонистам дофаминовых рецепторов (АДР). Исключение составляют больные старше 70–75 лет. У этой категории больных леводопу лучше использовать для начальной терапии по нескольким причинам. Во-первых, это самый эффективный препарат для коррекции моторных симптомов, во-вторых, пожилые пациенты хуже переносят комбинации препаратов, необходимые для достижения терапевтического эффекта, при этом повышается риск побочных эффектов, в-третьих, лекарственные дискинезии и моторные флуктуации с возрастом развиваются реже, а их выраженность значительно меньше [16]. Кроме того, леводопа должна быть препаратом первого ряда при наличии у больного выраженных когнитивных расстройств. У молодых пациентов леводопу обычно присоединяют к терапии в среднем через 3–5 лет [17]. Оптимальным сроком назначения леводопы считают конец 2-й, начало 3-й стадии заболевания. В исследовании А.Н. Rajput [18] показано, что увеличение продолжительности жизни на фоне терапии препаратами леводопы достигается только при относительно раннем ее назначении (на стадии 2,5), в этом случае продолжительность 3-й стадии удлиняется почти в 3 раза. При более позднем начале терапии леводопой пациент не получает того значимого

эффекта от препарата, который нередко обозначается в литературе как «медовый месяц». Как правило, при позднем назначении леводопы приходится использовать более высокие эффективные дозы, соответственно, риск развития лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций существенно возрастает [19]. Кроме того, надежды на предупреждение риска лекарственных осложнений при использовании АДР не оправдались. Результаты долгосрочных исследований с прамипексолом, ропинеролом убедительно продемонстрировали, что АДР могут обеспечить адекватный контроль симптомов паркинсонизма только в начальных стадиях, затем неизбежно приходится добавлять леводопу. При этом снижался риск только легких и умеренных дискинезий, тогда как выраженные и болезненные дискинезии наблюдались одинаково часто при стартовой терапии как АДР, так и леводопой [20].

Риск развития леводопа-индуцированных осложнений определяется рядом факторов: суточной дозой препарата, возрастом начала терапии, длительностью и тяжестью заболевания [21]. Долгое время считалось, что длительность приема леводопы также является фактором риска. Во многих статьях указывалось, что риск развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий повышается на 10% с каждым годом приема леводопы [21, 22]. Однако результаты недавно опубликованного исследования опровергли эти данные. В исследование были включены две группы пациентов с сопоставимой тяжестью, но разной продолжительностью болезни (1,8 года в 1-й группе и 4,2 года во 2-й) на момент начала терапии леводопой. Результаты анализа показали, что скорость развития моторных осложнений определялась продолжительностью заболевания и суточной дозой препарата, но не длительностью его приема [23].

Риск развития моторных осложнений выше у пациентов с ранним началом заболевания, с мутациями в гене *Parkin*, *PINK 1*, *DJ-1* [24, 25]. В ряде исследований отмечен больший риск развития дискинезий у женщин [25, 26]. Фармакогенетические исследования выявили, что определенные ассоциации генов, кодирующих метаболизм энзимов, участвующих в трансформации леводопы, дофаминового переносчика, дофаминового и опиоидного рецепторов, могут способствовать развитию моторных осложнений. Так, показано, что AA-генотип *r.S9G* в гене *DRD3* коррелирует с риском двухфазных дискинезий, но не дискинезий пика дозы. Наличие аллеля *rs4704559G* в гене *HOMER 1* ассоциируется со снижением частоты развития дискинезий [27, 28].

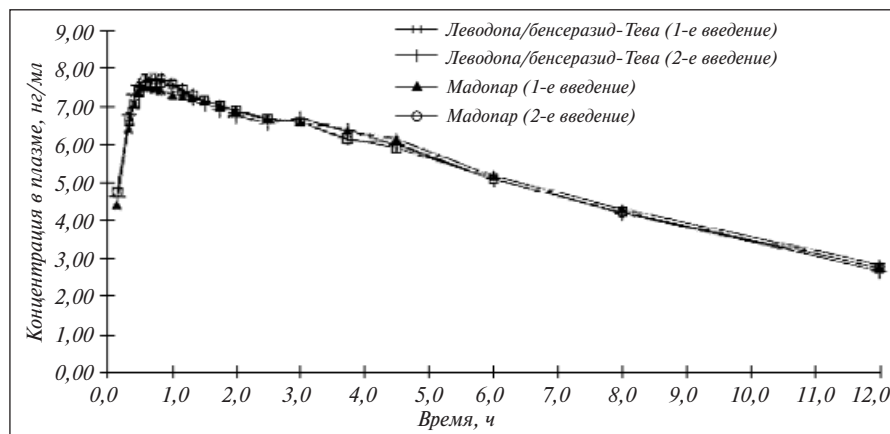
Начальные дозы леводопы колеблются от 300 до 600 мг/сут. Обычно не рекомендуют превышать суточную дозу леводопы более 1000 мг, так как это влечет за собой риск развития лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций. Наиболее показательным в этом отношении является масштабное мультицентровое исследование ELLDOPA. У пациентов, получавших леводопу в суточной дозе 150 мг, к концу 40-недельного периода исследования дискинезии развились в 3% случаев (как в группе плацебо), тогда как при приеме 600 мг/сут – в 16% [29]. Подбор эффективной дозы леводопы проводят индивидуально, ориентируясь на уровень двигательной активности. На наш взгляд, критериями адекватности дозы леводопы могут служить снижение мышечного тонуса, купирование

болевого синдрома в плече, ощущений стягивания в мышцах. При возникновении тошноты, колебаний АД на начальном этапе терапии снижают темп титрации дозы, рекомендуют прием леводопы после еды, а также на 10–14 дней назначают антагонист периферических дофаминовых рецепторов домперидон (мотилиум) 10 мг за 15–30 мин до приема леводопы.

Лечение препаратами леводопы предпочтительно начинать со стандартных форм, содержащих ингибитор ДДК карбидопу или бенсеразид. Поскольку выраженность периферических побочных эффектов (тошнота, рвота, гипотензия, боль в животе) зависит от степени блокирования фермента ДДК, то начинать терапию лучше с препаратов с большим содержанием ингибитора ДДК (4:1) – бенсеразида (леводора-бенсеразид). Вместе с тем имеет значение и индивидуальная переносимость терапии. Исследований, посвященных сравнению эффективности и переносимости двух комбинаций леводопы, практически нет. В 1976 г. было проведено тройное слепое контролируемое мультицентровое исследование с использованием леводопы-бенсеразида и леводопы-карбидопы [30]. Эффективность, безопасность и переносимость обоих препаратов были примерно одинаковы, за исключением дискинезий, которые чаще развивались при использовании леводопы-карбидопы [30]. В другом двойном слепом перекрестном исследовании продемонстрирована сопоставимость концентрации леводопы в плазме, а также симптоматического эффекта при использовании комбинации с бенсеразидом и карбидопой. Дискинезии развивались примерно с равной частотой, но тошнота и рвота регистрировались чаще при назначении леводопы-карбидопы [31]. Недавно появились работы, свидетельствующие об эффективности комбинации леводопа-ингибитор ДДК с большим содержанием ингибитора в соотношении 2:1 или даже 1:1 (450 мг/сут карбидопы). Отмечено увеличение периода «включения» без нарастания длительности инвалидирующих дискинезий [32].

Сегодня на фармацевтическом рынке России имеется несколько вариантов леводопа-бенсеразида – мадопар и леводопа-бенсеразид («Тева», Израиль). Леводопа/бенсеразид-Тева является дженериковым препаратом, поэтому выгодно отличается от оригинального препарата ценой. Однако нередко при применении дженериков возникают опасения, что они хуже переносятся и обладают меньшей клинической эффективностью. Под термином «дженерик» понимают непатентованный препарат, являющийся воспроизведением оригинального, на который истек срок патентной защиты. Дженерики содержат то же активное лекарственное вещество и должны быть биологически и терапевтически эквивалентны исходному препарату.

Биоэквивалентность препарата леводопа/бенсеразид-Тева и мадопара сравнивалась в рандомизированном слепом четырех-перекрестном исследовании у здоровых добровольцев. Дополнительно проводили оценку, анализ и классификацию нежелательных реакций (НР) после приема препаратов. Скорость и степень абсорбции активных компонентов препарата леводопа/бенсеразид-Тева и мадопара оценивали при повторном введении одной дозы. Интервалы между введениями составляли не менее 14 дней. Результаты исследования показали сопоставимый временной профиль



Средняя концентрация леводопы – временной профиль (n=48 для первого введения и n=44 для второго введения) на фоне применения леводопы-бенсеразида и мадопара

пии препаратами леводопы. В исследование было включено 30 пациентов с верифицированным диагнозом БП. Препарат назначали на фоне предшествующей терапии, которая не менялась на всем протяжении исследования. Период наблюдения составил 12 нед. Для оценки эффективности использовались II и III часть шкалы UPDRS, шкала Хен–Яра, а также глобального клинического воздействия – улучшения и общего впечатления пациента. Суточная доза препарата подбиралась индивидуально, в зависимости от состояния пациента, и составляла от 250 до 750 мг, разделенная на 3 приема. На каждом приеме оценивали общее самочув-

Таблица 1. Частота побочных реакций при назначении леводопа/бенсеразид-Тева и мадопара у здоровых добровольцев

НР	Группа (n=62)	После приема одной дозы леводопа/бенсеразид-Тева	После приема одной дозы мадопара	После повторного приема леводопа/бенсеразид-Тева	После повторного приема мадопара
Сонливость	33 (53,2)	7	13	8	6
Тошнота	27 (43,5)	6	10	—	4
Приливы	23 (37,1)	11	8	1	2
Головокружение	20 (32,3)	4	11	—	1

Примечание. В скобках – процент больных.

Таблица 2. Динамика показателей по шкалам UPDRS и Хен–Яра при лечении леводопа/бенсеразид-Тева

Показатель	До лечения	2-я неделя терапии	После окончания исследования	Улучшение, %
Стадия по Хен–Яру	2,4±0,4	2,2±0,7	1,9±0,6	20,8
UPDRS III	24,3±8,6	23,5±6,4	19,7±7,7*	19
UPDRS II	15,8±5,3	13,1±4,6	12,1±4,1*	23,4

*p<0,05 – достоверность различий показателей на момент начала и окончания исследования.

средней концентрации препарата леводопа/бенсеразид-Тева и мадопара (см. рисунок), а также частоты и выраженности побочных реакций (табл. 1). Данные лабораторных тестов, жизненных показателей, электрокардиографии подтвердили отсутствие значимых изменений в состоянии здоровья участников исследования.

Для обобщения клинического опыта применения препарата леводопа/бенсеразид-Тева у специалистов по экстрапирамидной патологии проведено открытое многоцентровое исследование на базе 4 окружных отделений Москвы. Целью исследования явилась оценка эффективности и переносимости препарата леводопа/бенсеразид-Тева у больных с БП, нуждающихся в усилении тера-

пии пациента, контролировали АД, пульс, фиксировали побочные эффекты.

У 13 (20%) пациентов, включенных в исследование, была акинетико-ригидная форма БП, у 17 (80%) – смешанная форма. Возраст больных колебался от 58 до 74 лет, среди них было 18 мужчин и 12 женщин. Степень тяжести БП не превышала 2,5 балла по шкале Хен–Яра; длительность заболевания – не более 3 лет. Средняя доза препарата составила 450±75 мг/сут. Коррекция дозы леводопы проводилась во время 2-го визита.

На фоне терапии леводопа/бенсеразид-Тева у пациентов отмечалось статистически достоверное улучшение двигательных показателей. Динамика показателей шкалы

UPDRS по разделам II («Двигательные нарушения») и III («Повседневная активность») представлена в табл. 2. Процент улучшения к концу исследования по III разделу шкалы UPDRS составил 19%, по II разделу – 23,4%. К концу исследования 72% пациентов отмечали хорошее или очень хорошее улучшение по шкале «Глобального клинического воздействия». Случаев отказа от терапии не было, все пациенты завершили исследование в срок. НР на 1-й неделе терапии леводопой зарегистрированы у 4 пациентов в виде тошноты, снижения аппетита, головокружения.

Степень выраженности НР была расценена как легкая. У 2 пациентов для уменьшения выраженности тошноты использовали антагонист периферических дофаминовых рецепторов домперидон по 1 таблетке за 30 мин до приема леводопы/бенсеразида. У всех пациентов НР прошли самостоятельно через 8–10 дней.

Таким образом, опыт применения леводопы/бенсеразид-Тева показал высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость препарата, что позволяет рекомендовать его для лечения различных стадий БП.

ЛИТЕРАТУРА

- Salat D, Tololsa E. Levodopa in Treatment of Parkinson's Disease: Current Status and New Developments. *J Parkinsons Dis.* 2013 Jan 1;3(3):255-69. doi: 10.3233/JPD-130186.
- Chaudhuri KR, Glough CG, Sethi KD. Parkinson's disease. *Health Press.* 2011;144:11-7.
- Poewe W, Antonini A. Novel formulation and modes delivery of levodopa. *Mov Disord.* 2015 Jan;30(1):114-20. doi: 10.1002/mds.26078. Epub 2014 Dec 5.
- Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology.* 2002 Feb 26;58(4 Suppl 1):S19-32.
- Blanchet PJ. The fluctuating parkinsonian patient – clinical and pathophysiological aspects. *Can J Neurol Sci.* 2003 Mar;30 Suppl 1:S19-26.
- Verhagen Metman LV, Konitsiotis S, Chase TN. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the why, where, and what. *Mov Disord.* 2000 Jan;15(1):3-8.
- Катунина ЕА, Авакян ГН, Титова НВ и др. Леводопа – от создания к новым разработкам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(4)110:97-103. [Katunina EA, Avakyan GN, Titova NV, et al. Levodopa – from creation to new developments. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010;(4)110:97-103. (In Russ.)].
- Karstaedt PJ, Pincus JH. Protein redistribution diet remains effective in patients with fluctuating parkinsonism. *Arch Neurol.* 1992 Feb;49(2):149-51.
- Голубев ВЛ, Левин ЯИ, Вейн АМ. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. Москва: Медпресс; 1999. 415 с. [Golubev VL, Levin YaI, Vein AM. *Bolezn' Parkinsona i sindrom parkinsonizma* [Parkinson's disease and Parkinsonian syndrome]. Moscow: Medpress; 1999. 415 p.]
- Шток ВН, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока. Москва: Медпресс-информ; 2002. С. 87-124. [Shtok VN, Fedorova NV. *Bolezn' Parkinsona. Ekstrapiramidnye rasstroistva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Parkinson's Disease. Extrapyramidal disorders: a Guide to diagnosis and treatment]. Shtok VN, editor. Moscow: Medpress-inform; 2002. P. 87-124.]
- Яхно НН. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона. Клиническая фармакология и терапия. 1994;(3-4):92-7. [Yakhno NN. Modern approaches to drug treatment of Parkinson's disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 1994;(3-4):92-7. (In Russ.)].
- Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Nov;69(5):590-4.
- Fahn S; Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson disease? *J Neurol.* 2005 Oct;252 Suppl 4:IV37-IV42.
- Kondo T. Levodopa therapy from the neuroprotection viewpoint. *J Neurol.* 2005 Oct;252 Suppl 4: IV32- IV36.
- Olanow CW. Levodopa: Effect on cell death and natural history of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Jan;30(1):37-44. doi: 10.1002/mds.26119. Epub 2014 Dec 11.
- Schrag A, Hovris A, Morley D, et al. Young vs old onset Parkinson's disease: Impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord.* 2015 Jan;30(1):37-44. doi: 10.1002/mds.26119. Epub 2014 Dec 11.
- Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in human brain: Their behaviour in extrapyramidal system diseases. *Klin Wochenschr.* 1960 Dec 15;38:1236-9.
- Rajput AH. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001 Oct;8(2):95-100.
- Левин ОС, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Москва: Медпресс-информ; 2012. С. 170-90. [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: Medpress-inform; 2012. P. 170-90.]
- Holloway R, Marek K, Biglan K, et al. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009 May;66(5):563-70. doi: 10.1001/archneur.66.5.nct90001.
- Aquino CC. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord.* 2015 Jan;30(1):80-9. doi: 10.1002/mds.26125. Epub 2014 Dec 8.
- Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M. Dissociating apathy and depression in Parkinson's disease. *Neurology.* 2006 Jul 11;67(1):33-8.
- Cilia R, Akpalu A, Stephen Sarfo F. The modern prelevodopa era of Parkinson disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014 Oct;137 (Pt 10):2731-42. doi: 10.1093/brain/awu195. Epub 2014 Jul 17.
- Thenganatt MA, Jancovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol.* 2014 Apr;71(4):499-504. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6233.
- Ku S, Glass GA. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia. *Mov Disord.* 2010 Jul 15;25(9):1177-82. doi: 10.1002/mds.23068.
- Hassan-Baer S, Molchadski I, Cohen OS. Gender effect on time to levodopa-induced dyskinesias. *J Neurol.* 2011 Nov;258(11):2048-53. doi: 10.1007/s00415-011-6067-0. Epub 2011 May 1.
- Lee JY, Cho J, Lee EK, et al. Differential genetic susceptibility in diphasic and peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Jan;26(1):73-9. doi: 10.1002/mds.23400. Epub 2010 Oct 13.
- Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Rieck M, et al. Association of common genetic variants of HOMER 1 gene with levodopa adverse effects in Parkinson's disease. *Pharmacogenomics J.* 2014 Jun;14(3):289-94. doi: 10.1038/tpj.2013.37. Epub 2013 Oct 15.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2498-508.
- Pakkenberg H, Birker-Smith E, Dupont E, et al. Parkinson's disease treated with Sinemet or Madopar. A controlled multicenter trial. *Acta Neurol Scand.* 1976 May;53(5):376-85.
- Rinne UK, Molsa P. Levodopa with benserazide or carbidopa in Parkinson's disease. *Neurology.* 1979 Dec;29(12):1584-9.
- Brod LS, Aldred JL, Nutt JG. Are high doses of carbidopa a concern? A randomized, clinical trial in Parkinson's disease. *Neurology.* 1979 Dec;29(12):1584-9.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валовая, дом 35. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.