

## Мифология болезни Паркинсона: от леводопофобии к агонистофобии

**О.С. Левин**✉, ORCID: 0000-0003-3872-5923, e-mail: neurolev@mail.ru

**А.Ш. Чимагомедова**, ORCID: 0000-0002-4078-9240, e-mail: achcha5@mail.ru

**О.В. Яковлева**, ORCID: 0000-0002-2791-2531, e-mail: olga\_bo2010@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

### Резюме

Любое распространенное заболевание человека (в т. ч. болезнь Паркинсона – БП) неизбежно обрастает мифами. В результате в первичной клинической практике среди врачей и пациентов начинают доминировать не научно обоснованные подходы, основанные на принципах доказательной медицины, а иррациональные представления, особенно часто фармакофобического характера. На практике часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда врачи, догматично восприняв принцип отставленного начала терапии леводопой, долго пытаются вести больного на других противопаркинсонических препаратах, несмотря на явную неэффективность такой терапии и все более нарастающую обездвиженность больного. Данный феномен, основанный на иррациональном убеждении не только врачей, но и больных, в особой токсичности леводопы, принято обозначать как леводопофобия. Леводопофобия, наряду с появлением нового поколения агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), чья способность отдалять развитие флуктуаций и дискинезий была доказана в серии плацебо-контролируемых исследований, а также ошибочная интерпретация синдрома отмены АДР как доказательства их высокой эффективности привели к широкому распространению этого класса препаратов. Однако применение АДР оказалось сопряженным с повышенным риском таких нежелательных явлений, как дневная сонливость, отеки голени, импульсивно-компульсивные расстройства, синдром отмены. Все это послужило основой для появления агонистофобии, что может приводить к неоправданно раннему назначению леводопы и развитию дискинезий. На наш взгляд, формула ведения больных, которой следует придерживаться врачам, должна выглядеть следующим образом: необходимо раннее назначение дофаминергических препаратов (чаще АДР или леводопы) у больных, обеспечивающее быструю возможную, пусть и не полную, коррекцию двигательного дефекта, которая была бы достаточна для сохранения двигательной активности больного, включая его профессиональную деятельность. По мере нарастания симптомов необходима эскалация противопаркинсонической терапии с последовательным добавлением леводопы (или АДР), ингибиторов моноаминоксидазы В, амантадинов.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, леводопа, леводопофобия, агонисты дофаминовых рецепторов, агонистофобия

**Для цитирования:** Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Яковлева О.В. Мифология болезни Паркинсона: от леводопофобии к агонистофобии. *Медицинский совет.* 2020;(19):31–40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-31-40.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Mythology of Parkinson's disease: from levodopa phobia to dopamine agonist phobia

**Oleg S. Levin**✉, ORCID: 0000-0003-3872-5923, e-mail: neurolev@mail.ru

**Achcha Sh. Chimagomedova**, ORCID: 0000-0002-4078-9240, e-mail: achcha5@mail.ru

**Olga V. Iakovleva**, ORCID: 0000-0002-2791-2531, e-mail: olga\_bo2010@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

### Abstract

Any common disease (including Parkinson's disease) is inevitably overgrown with myths. As a result, not scientifically grounded approaches based on the principles of evidence-based medicine, but irrational ideas, especially often of a pharmacophobic nature, begin to dominate in primary clinical practice among doctors and patients. In clinical practice, we can often face to a situation when doctors, dogmatically accepting the principle of delayed initiation of levodopa therapy, for a long time try to guide the patient on other antiparkinsonian drugs, despite the obvious ineffectiveness of such therapy and the increasingly growing immobility of the patient. This phenomenon, based on the irrational beliefs of not only doctors, but also patients in the toxicity of levodopa, is commonly referred to as levodopa phobia. Levodopa phobia, along with the emergence of a new generation of dopamine agonists (DAs), whose ability to delay the development of fluctuations and dyskinesias has been proven in a series of placebo-controlled studies, as well as the erroneous interpretation of the withdrawal syndrome of DAs as evidence of their high effectiveness, have led to the widespread use of this class. However, the use of DA turned out to be associated with an increased risk of such adverse events as daytime sleepiness, leg edema, impulsive-compulsive disorders, and withdrawal syndrome. All this served as the basis for the appearance of "dopamine agonists phobia", which can lead to unjustifiably early prescription of levodopa and the development of dyskinesias. What is the optimal way for management

of PD patients today? In our opinion, the patient management formula that doctors should adhere to should be as follows: early prescription of dopaminergic drugs (more often DAs or levodopa) is necessary, which provides a quick possible, albeit incomplete, correction of a motor defect, which would be sufficient to preserve the patient's motor activity, including his professional activity; as the symptoms increase, an escalation of antiparkinsonian therapy with the sequential addition of levodopa (or DAs), MAO B inhibitors, amantadines is necessary.

**Keywords:** Parkinson's disease, levodopa, levodopa phobia, dopamine agonists, dopamine agonists phobia

**For citation:** Levin O.S., Chimagomedova A.Sh., Iakovleva O.V. Mythology of Parkinson's disease: from levodopa phobia to dopamine agonist phobia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):31–40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-31-40.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Любое распространенное заболевание человека (в т. ч. болезнь Паркинсона – БП) неизбежно обрастает мифами. Научные знания, циркулируя в относительно узком научно-медицинском кругу, пытаются пробиться через плотные слои обыденных, зачастую архаичных представлений, видоизменяясь и деформируясь при этом, а в последующем оказывая обратное действие на медицинскую практику. В результате в первичной клинической практике среди врачей и пациентов начинают доминировать не научно обоснованные подходы, основанные на принципах доказательной медицины, а иррациональные представления, особенно часто фармакофобического характера.

БП – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, преимущественно связанное с гибелью дофаминергических клеток черной субстанции, что приводит к истощению запасов дофамина в базальных ганглиях – основному биохимическому дефекту болезни, который лежит в основе кардинальных симптомов болезни (гипокинезия, ригидность, тремор покоя). Применение дофаминергических средств, прежде всего леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), направлено на коррекцию дефицита дофамина и позволяет в течение многих лет контролировать основные двигательные симптомы БП, включая мобильность, продляя срок жизни больного на 5–8 лет [1, 2].

## РОЛЬ ЛЕВОДОПЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Более чем 50 лет леводопа остается наиболее эффективным противопаркинсоническим средством, «золотым» стандартом лечения БП. Только в отношении леводопы четко доказана способность, длительно поддерживая двигательную активность, продлять срок жизни пациента с БП.

У большинства больных БП даже умеренные дозы леводопы вызывают драматическое уменьшение симптомов заболевания. Поскольку препараты леводопы остаются наиболее действенным лечебным средством на всех стадиях БП, их рано или поздно назначают практически всем больным с этим заболеванием. Леводопа эффективна в отношении всех основных симптомов заболевания – гипокинезии, тремора, ригидности, хотя в отношении разных симптомов латентный период эффекта может быть неодинаков.

Однако леводопа не предупреждает прогрессирования заболевания, и при длительном применении ее способность улучшать состояние пациентов с БП снижается в силу того, что нарастают симптомы, которые с самого начала лишь частично реагируют на леводопу (например, дизартрия, дисфагия, постуральная неустойчивость), психические и вегетативные нарушения. На поздних стадиях заболевания именно они во многом определяют тяжесть состояния пациентов.

У подавляющего большинства пациентов с БП появляются моторные флуктуации и дискинезии. Хотя применение леводопы приводит к увеличению выживаемости и продолжительности жизни больных, показано, что благоприятный эффект леводопы на выживаемость проявляется лишь в первые 8–9 лет болезни, в наибольшей степени, если лечение начинается до появления выраженной постуральной неустойчивости, т. е. в конце II – начале III стадий БП [3]. В последующем все более важную роль в клинической картине начинают играть симптомы, резистентные к леводопе, и, хотя препарат продолжает оказывать лечебное действие, его влияние на выживаемость ослабляется. Соответственно, чрезмерное откладывание назначения леводопы пациентам с БП чревато тем, что они не смогут извлечь максимальную пользу из этого препарата.

Вместе с тем неизбежное развитие моторных флуктуаций и дискинезий через несколько лет, а иногда, к сожалению, спустя несколько месяцев или недель после начала лечения существенно ограничивает терапевтический ресурс препаратов леводопы. Поэтому предупреждение моторных флуктуаций и дискинезий – один из приоритетов при построении стратегии лечения БП. Сегодня, если БП проявилась в 50–60 лет, первые 5 лет пациента удастся вести без леводопы, последующие 5 лет его состояние можно хорошо компенсировать, в основном варьируя дозу и кратность препаратов леводопы, и, наконец, в следующие 5 лет компенсация в связи с развитием флуктуаций, дискинезий, а также нарастанием моторных и немоторных недофаминергических симптомов все более затрудняется.

Несмотря на короткий период полужизни леводопы в крови (около часа), в первые годы лечения БП при 3-кратном и даже 2-кратном приеме эффект леводопы остается стабильным в течение суток. Это обеспечивается наличием не только краткосрочного, но и т. н. долгосрочного эффекта леводопы, развивающегося при ее регулярном приеме. Наличие долгосрочного эффекта

леводопы было подтверждено результатами исследования ELLDOPA, в котором даже спустя 2 нед. после отмены малых доз леводопы больные, принимавшие ранее активный препарат, были в лучшем положении, чем в группе плацебо [4]. Сравнительная характеристика долгосрочной и краткосрочной реакции представлена в табл. 1.

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика долгосрочной и краткосрочной реакции на дофаминергические средства

● **Table 1.** Comparative characteristics of long-term and short-term responses to dopaminergic drugs

	Краткосрочная реакция	Долгосрочная реакция
Время до появления реакции	Через 30–40 мин после приема очередной дозы	Необходим регулярный прием в течение недель/месяцев
Длительность	2–4 ч	Дни-недели, снижение по мере прогрессирования
Время усиления симптомов после отмены леводопы	Немедленно	Недели
Вклад в суммарный эффект леводопы	1/2–2/3	1/3–1/2
Связь с флуктуациями и дискинезиями	Да	Нет*
Препараты, индуцирующие реакцию	Леводоба, апоморфин (агонист D1- и D2-рецепторов)	Леводоба, агонисты D2-рецепторов, поддерживается апоморином

\* Связь с развитием флуктуаций обратная: уменьшение долгосрочной реакции связано с появлением флуктуаций.

На сегодняшний день известно немного закономерностей формирования и поддержания долговременной реакции. Она быстрее угасает при недостаточной разовой или суточной дозе дофаминергических средств, но не зависит от кумулятивной дозы леводопы. Она в меньшей степени зависит от числа приемов леводопы в течение дня, но у тяжелых больных лучше выражена при более частом приеме. За этим стоит предполагаемая закономерность дофаминергической терапии, согласно которой долгосрочная реакция быстрее формируется, если очередная доза принимается на фоне действия предшествующей дозы леводопы. С другой стороны, долгосрочная реакция быстрее угасает у более тяжелых больных, а также в более вовлеченных конечностях. Однако даже у самых тяжелых больных она не утрачивается полностью.

Долгосрочный эффект связывают с восполнением запасов эндогенного дофамина в пресинаптических окончаниях или перестройкой (сенситизацией) постсинаптических механизмов, поскольку именно с редукцией долгосрочного эффекта леводопы можно связать развитие флуктуаций у больных, длительно принимающих этот препарат. Существует гипотеза, связывающая развитие долгосрочной реакции с наполнением леводопой периферического депо, однако ей противоречит возможность индукции длительной реакции агонистами дофаминовых рецепторов.

Препараты с замедленным высвобождением (например, Мадопар ГСС) не могут обеспечить предсказуемого полноценного включения и на развернутой стадии иногда теряют способность индуцировать долгосрочную реакцию.

## СПОСОБНЫ ЛИ АГОНИСТЫ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ ИНДУЦИРОВАТЬ ДОЛГОСРОЧНЫЙ ОТВЕТ?

АДР способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя таким образом действие эндогенного медиатора.

Все применяемые в настоящее время АДР стимулируют главным образом D2-рецепторы. При этом прамипексол, ропинирол и пирибедил имеют особое сродство к D3-подтипу D2-рецепторов, бромокриптин является антагонистом D1-рецепторов. Пирибедил блокирует также пресинаптические альфа-2-адренорецепторы, способствуя таким образом усилению норадренергической передачи. Остается неясным, в какой мере эти особенности рецепторного профиля препаратов определяют особенности их клинического эффекта. Предполагают, что стимуляция D3-подтипа D2-рецепторов в лимбической системе сопряжена с антидепрессивным эффектом АДР, который показан в ряде исследований [5, 6].

Первоначально АДР использовались на поздней стадии заболевания: предполагалось, что они могут стать альтернативой леводопе, поскольку их действие не связано с дегенерирующими нигростриарными окончаниями и опосредовано сохранными постсинаптическими структурами на стриарных нейронах. Но оказалось, что на развернутой и поздней стадиях БП компенсация возможна лишь при комбинации АДР с препаратами леводопы (возможно, это связано с необходимостью одновременной активации как D1-, так и D2-рецепторов). Со временем обнаружилось, что АДР более эффективны на ранней стадии БП, когда отмечается гиперчувствительность D2-рецепторов, а уровень эндогенного дофамина сохраняется на более высоком уровне. Современные препараты АДР на ранней стадии БП способны оказывать терапевтический эффект, приближающийся к действию леводопы. Главная цель применения АДР на ранней стадии – отсрочить назначение леводопы на месяцы и годы или замедлить эскалацию ее дозы, снизив потребность в ней. Низкий риск развития дискинезий и флуктуаций объясняется длительным действием АДР, благодаря которому они обеспечивают тоническую (квазифизиологическую) стимуляцию дофаминовых рецепторов в полосатом теле, или преимущественной стимуляцией D2-рецепторов. Агонисты D2-рецепторов способны индуцировать долгосрочную реакцию.

Показано, что после приема ропинирола в течение 6 нед. последующее прекращение его применения

приводит к медленному нарастанию двигательных симптомов в течение недели. Лечение бромокриптином на ранней стадии БП приводит к формированию долгосрочной реакции, которая имеет те же параметры, что и при приеме леводопы. Апоморфин, являющийся агонистом как D2-, так и D1-рецепторов, поддерживает долгосрочную реакцию после отмены леводопы. Длительный прием агонистов D2-рецепторов потенциально способен уменьшить сенситизацию постсинаптических рецепторов, что теоретически должно ослаблять долгосрочную реакцию, однако этого не наблюдается на практике (нельзя исключить, что в ее поддержании существенная роль может принадлежать сенситизирующему действию краткосрочной реакции) [7, 8].

На разрезной и поздней стадиях БП назначение АДР позволяет ослабить моторные флуктуации (феномены «истощения» конца дозы, «включения – выключения»), уменьшить длительность периода «выключения» и выраженность связанных с ним дискинезий. В тех случаях, когда добавление АДР позволяет снизить дозу препарата леводопы, это приводит и к ослаблению дискинезий «пика дозы», но этот эффект менее стойкий и не подтвержден в контролируемых исследованиях.

Следует учитывать, что откладывание момента развития моторных флуктуаций при начале лечения с АДР обычно происходит ценой более низкой эффективности и более частых побочных эффектов (прежде всего тошноты, отека голеней, повышенной сонливости, импульсивно-компульсивных расстройств, зрительных галлюцинаций) [3, 9]. С увеличением длительности лечения эффективность АДР снижается, что требует дополнительного назначения препаратов леводопы. Через 2 года от момента начала лечения не менее чем 2/3 больных приходится дополнительно назначать препараты леводопы, через 5 лет на монотерапии АДР обычно остаются не более 10–15% больных. При добавлении леводопы к АДР риск осложнений (таких как дискинезии и флуктуации) повышается. Тем не менее даже в долгосрочной перспективе (5–10 лет) начало лечения с последующим присоединением по мере необходимости препарата леводопы сопряжено с более низкой частотой дискинезий и флуктуаций, чем начало лечения с леводопы [10–13].

## ЛЕВОДОПОФОБИЯ

На практике часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда врачи, догматично восприняв принцип отставленного начала терапии леводопой, долго пытаются вести больного на других противопаркинсонических препаратах, несмотря на явную неэффективность такой терапии и все более нарастающую обездвиженность больного. Иногда это бывает проявлением особого феномена, который мы в 2001 г. предложили называть леводопофобией [14, 15]. В 2005 г. аналогичный феномен был описан американским неврологом R. Kurlan [16]. Леводопофобия – иррациональное убеждение в особой вредности или токсичности препаратов леводопы, которых, по мнению пациента или врача, следует как можно дольше избегать.

Можно выделить два варианта данного синдрома: леводопофобия врачей и пациентов. В обоих случаях леводопофобия питается неправильно воспринятой научной информацией (эффект «испорченного телефона»), сознательно искаженными или ложными сведениями, а зачастую возникает на фоне выраженных аффективных нарушений. Некоторые пациенты с леводопофобией имеют отрицательный опыт приема леводопы, которую они, как правило, принимали в неадекватных дозах и/или слишком короткое время. Нередко стойкая леводопофобия развивается у пациентов, страдающих другими, помимо БП, формами паркинсонизма, например мультисистемной атрофией или деменцией с тельцами Леви, поскольку они могут не чувствовать позитивный лечебный импульс леводопы и чаще сталкиваются с ее побочным эффектом. Тем не менее и у этой категории больных леводопа является наиболее эффективным противопаркинсоническим средством. Леводопофобия (как у врача, так и у пациента) обрекает больного на быстрое нарастание двигательного дефекта и инвалидизацию, которые можно было значительно отсрочить при своевременном назначении адекватных доз леводопы. Главный путь преодоления леводопофобии – настойчивая, планомерная разъяснительная работа, опирающаяся на примеры драматического улучшения БП у конкретных пациентов.

## ОТ ЛЕВОДОПОФОБИИ К АГОНИСТОФОБИИ

Достоинства АДР – снижение уровня флуктуаций и дискинезий, удобство применения, связанное с длительным действием препаратов, возможность положительно влиять на некоторые вегетативные реакции – привели к широкому распространению этой группы препаратов, чему в немалой степени способствовала леводопофобия. Однако со временем выяснилось, что АДР отнюдь не похожи на «рыцарей без страха и упрека». Было показано, что они чаще, чем леводопа, вызывают такие побочные эффекты, как отеки конечностей, галлюцинации, импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР). Последние заключаются в развитии у больных навязчивых не поддающихся коррекции импульсов, императивно требующих от них (на лимбико-фронтальном уровне) выполнения иррациональных действий, некоторые из которых могут считаться компульсивными, а другие стереотипиями [17].

К импульсивным действиям относятся навязчивые действия, связанные с потреблением пищи, покупками в магазинах, пристрастие к азартным играм, в т. ч. компьютерным, сексуальная расторможенность. У части больных развивается пандинг – повторяющиеся бесцельные «ритуальные» действия, связанные с расставлением предметов на полках, перестановкой книг, бесцельным просмотром телевизионных программ и т.д. [18, 19]. Особенную озабоченность у жителей США вызывают пристрастия к азартным играм и рискованной игре на бирже, которые могли привести к финансовому краху. Кроме того, на фоне приема дофаминергической терапии нередко отмечались феномены, близкие к зависимости от

леводопы, которая проявлялась развитием симптомов т. н. дофаминовой дисрегуляции. Возникшие опасения привели к обратному ходу маятника в сторону более раннего применения леводопы, которая к тому же обеспечивала более выраженный функциональный результат. Причем специалисты, которые до сегодняшнего дня отстаивают необходимость раннего применения леводопы, подчеркивают не только ее хороший функциональный запас, но и возможности коррекции флуктуаций и дискинезий. Таким образом, раннее применение леводопы с последующим более ранним проведением оперативного вмешательства в глазах некоторых авторов позволило бы вести более длительное сохранение трудоспособности больного БП [20].

АДР могут вызывать серьезные нежелательные явления: ортостатическую гипотензию, галлюцинации, повышенную дневную сонливость с внезапными эпизодами засыпания, периферические отеки, ИКР. Наиболее эффективная мера воздействия на нежелательные явления – снижение дозы или отмена препарата, вызвавшего их. Однако не все пациенты толерантны к снижению дозы АДР. В одних случаях снижение дозы АДР можно компенсировать эквивалентным изменением дозы леводопы и других противопаркинсонических препаратов для сохранения прежней двигательной активности пациента, в других случаях развивается синдром отмены АДР, не поддающийся коррекции другими дофаминергическими препаратами. Синдром отмены АДР в настоящее время определяется совокупностью тяжелых физических и психических нарушений, коррелирующих с дозой отмененного препарата, рефрактерных к леводопе и другим дофаминергическим средствам, и не связанных с другими клиническими факторами [21]. Состояние вызывает клинически значимый дистресс и социальную дезадаптацию. Симптомы в некоторой степени напоминают симптомы при синдроме отмены психостимуляторов, таких как кокаин и амфетамин. К сожалению, эффективное лечение в настоящее время не разработано.

Клинические проявления синдрома отмены АДР во многом схожи у пациентов и в большей степени вовлекают нейropsychиатрическую сферу в виде тревоги, панических атак, социофобии, агорафобии, раздражительности, дисфории, депрессии, суицидальных идей. Кроме того, характерна вегетативная дисфункция. Ортостатическая гипотензия, которая часто является побочным эффектом АДР, может парадоксально усугубляться на фоне отмены препаратов. Могут отмечаться повышенное потоотделение, приливы, тошнота и рвота. Выраженная усталость является одним из тяжелых проявлений, которая почти приковывает пациентов к постели, несмотря на относительно сохраненные двигательные функции. У некоторых пациентов может впервые развиваться синдром беспокойных ног, болевой синдром.

У пациентов значительно снижается повседневная активность. Некоторым больным не удается восстановить трудовую деятельность. В семьях пациентов часто нарушаются межличностные отношения, что в некоторых случаях приводит к семейным конфликтам и суицидальным

идеям. Данные последствия нельзя отнести к ухудшению предшествовавшего состояния и практически невозможно нивелировать с помощью леводопы. Синдром отмены АДР при БП может развиваться даже на ранней стадии у пациентов с минимальными двигательными проявлениями. Иногда проявления синдрома отмены интерпретируются как нормальное течение болезни и недостаток получаемой терапии, вследствие чего избыточное назначение леводопы и других дофаминергических препаратов может способствовать психозу, спутанности сознания, развитию дискинезий [21, 22].

По данным исследований, синдром отмены АДР при БП развивается у 15–19% пациентов, вынужденных отменить препарат вследствие побочных эффектов, а в случае развившегося ИКР частота синдрома отмены увеличивается до 30%. Интервал времени до клинических проявлений дефицита дофаминергического влияния варьирует. Многие пациенты испытывают ухудшение состояния уже при снижении дозы препарата, некоторые только после отмены препарата. Скорость снижения дозы, по всей видимости, не влияет на риск развития синдрома отмены. Синдром отмены является клинически тяжелым состоянием, но в некоторых случаях при снижении дозы АДР пациенты могут отмечать отдельные симптомы в виде дисфории, тревоги или депрессии, что следует иметь в виду при ведении пациентов. Продолжительность проявлений синдрома отмены может варьировать от нескольких дней до нескольких лет, и иногда пациенты вынуждены продолжать принимать АДР, несмотря на их побочные действия [21].

Синдром отмены АДР следует дифференцировать с декомпенсацией БП и неадекватной недостаточной коррекцией двигательных расстройств. Симптомы синдрома отмены во многом напоминают характерные немоторные проявления БП. Единственным различием может служить реакция на леводопу и другие дофаминергические препараты, с улучшением состояния в случае прогрессирующего течения БП, не связанного с отменой АДР. Дифференциальный диагноз также должен включать синдром отмены других препаратов (кокаин, амфетамин, бензодиазепины, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС), первичное психиатрическое расстройство (тревожные расстройства, дистимия, депрессия), другие медицинские заболевания (феохромцитомы, злокачественные новообразования), воздействие психосоциальных факторов.

Одним из основных факторов риска синдрома отмены рассматривается наличие ИКР. В исследованиях у пациентов с развившимся синдромом отмены ИКР отмечались в 100% случаев. Предполагается, что такие пациенты склонны к аддиктивным расстройствам, как поведенческим, так и лекарственноиндуцированным, и наличие ИКР может быть одним из таких проявлений. Таким образом, ИКР может служить красным флажком. Неизвестно, как повлияет на состояние пациента замена агониста на другой препарат сразу после развития ИКР. Несколько исследований продемонстрировали связь синдрома отмены с дозой и длительностью приема АДР. В некото-

рых работах показана связь с суточной эквивалентной дозой леводопы. Подавляющее число случаев синдрома отмены АДР приходится на долю пациентов с БП, и только в одном случае синдром отмены описан при синдроме беспокойных ног. Связано ли это с течением болезни и более высокой дозой АДР, остается под вопросом.

Исследования по коррекции клинических проявлений синдрома отмены АДР, к сожалению, не принесли обнадеживающих результатов. Как уже говорилось, препараты леводопы и другие дофаминергические средства не оказывают эффекта. Различные комбинации СИОЗС, мirtазапина, бензодиазепинов, опиатов, габапентина, марихуаны, когнитивной поведенческой терапии были неэффективны. Отсутствие специфической терапии зачастую приводит к необходимости возобновления приема АДР, и в таком случае ИКР могут развиваться уже при приеме гораздо более малых доз.

## ОТ АГОНИСТОФОБИИ К СБАЛАНСИРОВАННОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АДР И ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОДОПЫ

Какова же на сегодняшний день оптимальная тактика ведения больных БП? На наш взгляд, формула ведения больных, которой следует придерживаться практически врачам, должна выглядеть следующим образом:

- 1) необходимо как можно раннее назначение дофаминергических препаратов у больных, обеспечивающее быструю возможную, пусть и неполную, коррекцию двигательного дефекта, которой было бы достаточно сохранить двигательную активность больного, обеспечивающую его профессиональную деятельность;

- 2) необходима эскалация противопаркинсонической терапии с последовательным добавлением ингибиторов моноаминоксидазы В (МАО В), АДР, амантадинов, так, чтобы на I стадии больной принимал 1 препарат, на II стадии – 2 препарата, на III стадии – не менее 3 препаратов. Из этого правила возможны исключения;
- 3) возможности комбинированной терапии должны быть максимально использованы прежде, чем будет решаться вопрос об оперативном вмешательстве;
- 4) немоторные нарушения должны максимально корригироваться начиная с самой ранней стадии.

В *табл. 2* представлен подход к выделению стадий, основанный на необходимом комплексе терапевтических мер.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РОПИНИРОЛА С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Рассмотрим на примере ропинирола современные возможности терапии АДР. Контролируемые исследования и многолетний практический опыт показывают, что ропиниrol, как и другие АДР, может быть полезен в лечении как ранней, так и развернутой или поздней стадий БП. На ранней стадии БП ропиниrol (в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором МАО В, амантадином или холинолитиком) позволяет существенно улучшить основные симптомы паркинсонизма и отсрочить назначение препаратов леводопы, нередко на несколько лет, а также замедлить эскалацию ее дозы, тем самым

● **Таблица 2.** «Терапевтические стадии» болезни Паркинсона

● **Table 2.** Therapeutic stages of Parkinson's disease

Стадия	Клиническая характеристика	Терапевтические мероприятия
Продромальная (0 по Хен-Яру)	До появления классических моторных симптомов. Ранние немоторные проявления при обнаружении маркеров нейродегенеративного процесса	Нейропротективная терапия. Коррекция немоторных нарушений. Предупреждение осложнений. Создание физического и когнитивного резерва
Ранняя (I–II по Хен-Яру)	Легкие односторонние или двусторонние моторные симптомы ± немоторные симптомы	Коррекция моторных нарушений (монотерапия или комбинированная терапия). Предупреждение осложнений. Коррекция депрессии и умеренного когнитивного расстройства. Ранняя реабилитация
Развернутая (II–IV по Хен-Яру)	Без моторных осложнений. С контролируемыми моторными/немоторными флуктуациями. С контролируемыми дискинезиями С неконтролируемыми флуктуациями и/или дискинезиями. С появлением других резистентных к терапии симптомов	Комбинированная фармакотерапия моторных и немоторных нарушений. Выявление и коррекция моторных и немоторных флуктуаций, дискинезий. Реабилитация. Оккупационная терапия (эрготерапия). Инфузия апоморфина. Стимуляция глубинных структур мозга. Инфузия дуодопы
Поздняя стадия (IV–V по Хен-Яру)	Деадаптирующие резистентные к терапии симптомы	Паллиативная помощь
Острая декомпенсация	Резкое нарастание симптомов, сохраняющееся более 24 ч, несмотря на продолжение ранее назначенной терапии	Коррекция дофаминергической терапии. Инфузия амантадина. Коррекция немоторных и витальных функций

снизив риск развития моторных флуктуаций и дискинезий, неизбежно возникающих на фоне длительной терапии леводопой. Длительные проспективные исследования показывают, что даже спустя 10 лет после начала лечения у лиц, начинавших его с ропинирола, частота дискинезий была ниже, чем у пациентов, начинавших терапию с препарата леводопы [12, 23, 24]. На развернутой или поздней стадиях препарат позволяет снизить необходимую дозу леводопы и тем самым уменьшить выраженность осложнений длительной терапии леводопой, а позднее провести коррекцию моторных флуктуаций и дискинезий. Ропиниrol и другие АДР превосходят препараты иных групп противопаркинсонических средств в эффективности при моторных флуктуациях, обеспечивая более значительное удлинение периода «выключения» [25, 26].

Кроме того, клинический эффект АДР отмечен тремя важными особенностями. Во-первых, у части больных с выраженным тремором покоя (в т. ч. сохраняющимся при удержании позы) они способны эффективно уменьшать дрожание, даже если оно было резистентным к средним дозам леводопы. Во-вторых, по данным целой серии исследований, в т. ч. плацебо-контролируемых, АДР оказывают антидепрессивный эффект у больных БП с умеренной депрессией, причем этот эффект сопоставим с действием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [10, 27–29].

Лекарственная форма ропинирола с длительным высвобождением (контролируемым) (Синдранол) предполагает однократный прием в течение дня.

Эффективность ропинирола с длительным высвобождением на различных стадиях БП подтверждена в ряде плацебо-контролируемых исследований, на основании которых пришли к выводу об эквивалентности эффекта равных суточных доз препаратов с немедленным и замедленным высвобождением, при этом профиль и частота побочных эффектов также были сопоставимыми [10, 30].

По мере развития заболевания схема его лечения неизбежно усложняется за счет увеличения количества принимаемых препаратов и кратности их приема. Это неизбежно создает проблему недостаточной приверженности пациентов лечению: чем сложнее схема лечения, чем больше препаратов пациент вынужден принимать, чем выше кратность их приема, тем чаще пациент намеренно или ненамеренно отклоняется от назначений врача. В связи с этим разработка новых лекарственных форм противопаркинсонических препаратов, обеспечивающих их длительное высвобождение и допускающих однократный прием в течение дня, не просто делает лечение более удобным, но и, улучшая приверженность пациентов лечению, повышает долгосрочную эффективность терапии [3, 10, 11, 29, 31].

Следует подчеркнуть особое удобство новой лекарственной формы ропинирола, которую достаточно принимать один раз в день для пациентов с ранней стадией БП, продолжающих работать [32, 33].

Если больной в момент начала приема Синдранола не получает АДР, то во избежание побочного действия препарат назначается путем гибкого титрования. Для этого

таблетки Синдранола выпускаются в трех дозировках: 2, 4 и 8 мг. Лечение начинают с дозы 2 мг 1 раз в день, далее при условии хорошей переносимости каждые 7 дней переходят на следующий уровень дозы до достижения оптимального эффекта, максимально до 24 мг/сут (табл. 3). После достижения дозы 8 мг/сут титрование целесообразно проводить медленнее, т. к. развитие полного лечебного эффекта может требовать нескольких недель. Рекомендуемая доза для поддерживающей терапии на ранней стадии составляет от 4 до 12 мг/сут, на развернутой или поздней стадиях заболевания доза может колебаться от 8 до 16 мг/сут [3, 34, 35].

● **Таблица 3.** Схема титрования ропинирола с длительным высвобождением

● **Table 3.** Titration schedule of ropinirole prolonged release tablets

Неделя	Доза
1-я	2 мг 1 раз в день
2-я	4 мг 1 раз в день
3-я	6 мг 1 раз в день
4-я	8 мг 1 раз в день
5-я	12 мг 1 раз в день
6-я	16 мг 1 раз в день
7-я	20 мг 1 раз в день
8-я	24 мг 1 раз в день

Рационально принимать препарат примерно в одно и то же время суток, наиболее удобное для пациента. Практический опыт показывает, что у пациентов с ранней стадией БП предпочтителен прием препарата в утренние часы. Время приема пищи может не учитываться.

Если ропиниrol начинает принимать пациент, уже находящийся на лечении леводопой, доза последней может быть снижена, однако это не должно быть самоцелью. Снижение дозы леводопы несомненно показано при возникновении дофаминергических осложнений либо в тех случаях, когда она явно чрезмерна. Наш практический опыт показывает, что после назначения ропинирола больным, ранее принимавшим леводопу, ее дозу в течение первых 6 мес. можно снизить более чем у половины больных, у больных с I–II стадиями – в среднем на 20%, а у больных с III–IV стадиями – на 10%. В то же время, если у больных с I–II стадиями доза леводопы после первоначального снижения оставалась стабильной по крайней мере в течение 12 мес., то у больных с III–IV стадиями к концу года наблюдения для поддержания мобильности дозу леводопы пришлось вновь увеличить, и она возвращалась к исходному уровню. Аналогичные результаты были ранее получены при наблюдении за больными, принимавшими прамипексол с немедленным высвобождением [36–39].

Замена имеет смысл, если ранее назначенный АДР в адекватных дозах неэффективен или вызывает непри-

емлемые побочные эффекты. В этих ситуациях возможны три схемы перехода с одного АДР на другой. Медленная схема предполагает постепенную отмену одного препарата и последующее титрование дозы второго препарата «с низкого старта». Промежуточная схема предполагает разумное наложение во времени постепенной отмены первого и титрования дозы второго препарата. Однако в последние годы чаще используют быструю схему замены препаратов, которая предполагает одномоментное переключение с одного препарата на эквивалентную дозу другого препарата. Привлекательность данной схемы определяется не только ее простотой, но отсутствием опасности ослабления эффективности терапии и синдрома отмены АДР [25, 40–42].

На практике выбор варианта определяется клинической ситуацией. Если замену АДР производят из-за его недостаточной эффективности, то следует придерживаться быстрой замены по принципу эквивалентности доз, согласно которому 4 мг ропинирола (как с немедленным, так и с замедленным высвобождением) примерно соответствует по эффективности:

- 1 мг прамипексола;
- 3 мг ротиготина;
- 10 мг бромокриптина;
- 100 мг пирибедила (каждая из этих доз примерно соответствует эффекту 100 мг леводопы) [41, 42].

Вместе с тем следует учитывать, что отдельные пациенты могут быть более или менее чувствительны к тем или другим препаратам. В силу этого при замене препарата между врачом и пациентом должна существовать возможность обратной связи. Только если замена агонистов проводится из-за плохой переносимости ранее принимаемого препарата, при переключении новый препарат следует обязательно назначить в дозе ниже эквивалентной. Роль формы с замедленным высвобождением

ропинирола в поддержании долгосрочной реакции требует специального изучения.

Таким образом, возможность приема препарата 1 раз в день – главное достижение формы ропинирола с длительным высвобождением (Синдранола). Появление такой формы делает лечение БП более удобным и доступным для пациентов, повышает их приверженность терапии, расширяет возможности индивидуализации терапии, обеспечивает круглосуточный контроль за симптомами заболевания [13, 29, 38, 43].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Леводопа, АДР и другие дофаминергические препараты, как и любые лекарственные средства, имеют свои преимущества и недостатки, их прием может сопровождаться развитием побочных явлений. Однако как у врачей, так и пациентов мы можем столкнуться с заведомо негативным отношением именно к данной группе препаратов. Многолетняя практика и данные клинических исследований свидетельствуют о безопасности применения противопаркинсонических препаратов. В связи с этим мы призываем специалистов полагаться только на научно обоснованные подходы, основанные на принципах доказательной медицины, а также объяснять пациентам необходимость назначения леводопы и АДР. Кроме того, назначение данных препаратов должно осуществляться на ранних стадиях заболевания для обеспечения достаточной функциональной активности больных и поддержания качества жизни, а также требует регулярного наблюдения с коррекцией терапии по мере прогрессирования БП.

Поступила / Received 25.10.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2020  
Принята в печать / Accepted 20.11.2020

## Список литературы

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. *Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма*. М.: МЕДпресс; 1999. 416 с.
2. Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона*. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 384 с.
3. Antonini A., Tolosa E., Mizuno Y., Yamamoto M., Poewe W.H. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):929–937. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70225-X.
4. Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl*. 2006;(70):419–426. doi: 10.1007/978-3-211-45295-0\_63.
5. Suchowersky O., Reich S., Perlmutter J., Zesiewicz T., Gronseth G., Weiner W.J. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):968–975. doi: 10.1212/01.wnl.0000215437.80053.d0.
6. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284(15):1931–1938. doi: 10.1001/jama.284.15.1931.
7. Nutt J.G., Carter J.H., Woodward W.R. Long-duration response to levodopa. *Neurology*. 1995;45(8):1613–1616. doi: 10.1212/WNL.45.8.1613.
8. Nutt J.G., Carter J.H., Van Houten L., Woodward W.R. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann Neurol*. 1997;42(3):349–355. doi: 10.1002/ana.410420311.
9. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В., Артемьев Д.В., Левин О.С., Преображенская И.С. и др. Эффективность и переносимость прамипексола (Мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2004;9(3):25–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248150>.
10. Grosset K., Needleman F., Macphee G., Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord*. 2004;19(11):1370–1374. doi: 10.1002/mds.20210.
11. Grosset K.A., Reid J.L., Grosset D.G. Medicine-taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(11):1397–1404. doi: 10.1002/mds.20525.
12. Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D., Stoessl A.J., Watts R.L., Poewe W. 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. doi: 10.1002/mds.21743.
13. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D., De Deyn P., Clarke C.E., Lang A.E., Abdalla M. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord*. 2006;21(11):1844–1850. doi: 10.1002/mds.20988.
14. Левин О.С. Лечение болезни Паркинсона на ранней стадии. *В мире лекарств*. 2001;(1):41–47.
15. Titova N., Levin O., Katunina E., Chaudhuri K.R. "Levodopa Phobia": a review of a not uncommon and consequential phenomenon. *NPI Parkinson's Dis*. 2018;4:31. doi: 10.1038/s41531-018-0067-z.
16. Kurlan R. "Levodopa phobia": a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64(5):923–924. doi: 10.1212/01.WNL.0000152880.77812.5B.
17. Rota S., Boura I., Batzu L., Titova N., Jenner P., Falup-Pecurariu C., Chaudhuri K.R. "Dopamine agonist Phobia" in Parkinson's disease: when does it matter? Implications for non-motor symptoms and personalized medicine. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(9):953–965. doi: 10.1080/14737175.2020.1806059.
18. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N., Siderowf A.D., Stacy M., Voon V. et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of



- 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010;67(5):589–595. doi: 10.1001/archneurol.2010.65.
19. Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2):63–71. doi: 10.1159/000341996.
  20. Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation – from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(Suppl.):S24–S28. doi: 10.1016/j.parkreidis.2007.06.002.
  21. Nirenberg MJ. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome: Implications for Patient Care. *Drugs Aging.* 2013;30(8):587–592. doi: 10.1007/s40266-013-0090-z.
  22. Rabinak C.A., Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67(1):58–63. doi: 10.1001/archneurol.2009.294.
  23. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *PMЖ.* 2000;(15):643–646. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Agonisty\\_dofaminovyh\\_receptorov\\_v\\_lechenii\\_bolezni\\_Parkinsona/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Agonisty_dofaminovyh_receptorov_v_lechenii_bolezni_Parkinsona/)
  24. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Rolfe K.A., Cooper J., Rickett C.B., Giorgi L., Ondo W.G. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012;19(1):105–113. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03442.x.
  25. Watts R.L., Lyons K.E., Pahwa R., Sethi K., Stern M., Hauser R.A. et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(7):858–866. doi: 10.1002/mds.22890.
  26. Whone A.L., Watts R.L., Stoessel A.J., Davis M., Reske S., Nahmias C. et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003;54(1):93–101. doi: 10.1002/ana.10609.
  27. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б., Федорова Н.В., Докадина Л.В. Влияние дофаминергической терапии на нейропсихологические функции у больных болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2004;9(3):31–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248151>.
  28. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2005;(3):74–166.
  29. Leopold N.A., Polansky M., Hurka M.R. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004;19(5):513–517. doi: 10.1002/mds.20041.
  30. Brooks DJ., Abbott R.J., Lees A.J., Martignoni E., Philcox D.V., Rascol O. et al. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21(2):101–107. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9579296/>
  31. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296–1310. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0.
  32. Poceta J.S., Parsons L., Engelland S., Kripke D.F. Circadian rhythm of CSF monoamines and hypocretin-1 in restless legs syndrome and Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2009;10(1):129–133. doi: 10.1016/j.sleep.2007.11.002.
  33. Stocchi F., Giorgi L., Hunter B., Schapira A.H.V. PREPARED: Comparison of Prolonged and Immediate Release Ropinirole in Advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2011;26(7):1259–1265. doi: 10.1002/mds.23498.
  34. Rascol O., Brooks DJ., Korczyn A.D., De Deyn P.P., Clarke C.E., Lang A.E. 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;342(20):1484–1491. doi: 10.1056/NEJM200005183422004.
  35. Schapira A.H.V., Olanow C.W. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;64(S2):S47–S55. doi: 10.1002/ana.21460.
  36. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б. Эффективность прамипексола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования). *Фарматека.* 2007;(s3-07). Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7024>.
  37. Dhir A., Kulkarni S.K. Involvement of dopamine (DA)/serotonin (5-HT)/sigma (sigma) receptor modulation in mediating the antidepressant action of ropinirole hydrochloride, a D2/D3 dopamine receptor agonist. *Brain Res Bull.* 2007;74(1-3):58–65. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.05.004.
  38. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A., Lyons K.E., Stocchi F., Hersh B.P. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(14):1108–1115. doi: 10.1212/01.wnl.0000258660.74391.c1.
  39. Rektorova I., Balaz M., Svatova J., Zarubova K., Honig I., Dostal V. et al. Effects of ropinirole on nonmotor symptoms of Parkinson disease: a prospective multicenter study. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31(5):261–266. doi: 10.1097/WNF.0b013e31815d25ce.
  40. Stowe R., Ives N., Clarke C.E., Deane K., van Hilten, Wheatley K. et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007166. doi: 10.1002/14651858.CD007166.pub2.
  41. Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine agonists in Parkinson disease: a review of the literature. *Clin Ther.* 2006;28(1):1–12. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.12.003.
  42. Tomlinson C.L., Stowe R., Patel S., Rick C., Gray R., Clarke C.E. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649–2653. doi: 10.1002/mds.23429.
  43. Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L., Nausieda P.A., Giorgi L. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2883–2895. doi: 10.1185/03007990802387130.

## References

1. Golubev V.L., Levin Ya.I., Veyn A.M. *Parkinson's disease and parkinson's syndrome.* Moscow: MEDpress; 1999. (In Russ.)
2. Levin O.S., Fedorova N.V. *Parkinson's disease.* Moscow; 2016. (In Russ.)
3. Antonini A., Tolosa E., Mizuno Y., Yamamoto M., Poewe W.H. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009;8(10):929–937. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70225-X.
4. Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):419–426. doi: 10.1007/978-3-211-45295-0\_63.
5. Suchowersky O., Reich S., Perlmutter J., Zesiewicz T., Gronseth G., Weiner W.J. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66(7):968–975. doi: 10.1212/01.wnl.0000215437.80053.d0.
6. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284(15):1931–1938. doi: 10.1001/jama.284.15.1931.
7. Nutt J.G., Carter J.H., Woodward W.R. Long-duration response to levodopa. *Neurology.* 1995;45(8):1613–1616. doi: 10.1212/WNL.45.8.1613.
8. Nutt J.G., Carter J.H., Van Houten L., Woodward W.R. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann Neurol.* 1997;42(3):349–355. doi: 10.1002/ana.410420311.
9. Yakhno N.N., Nodel M.R., Fedorova N.V., Artemiev D.V., Levin O.S., Preobrazhenskaya I.S. et al. Efficacy and tolerance of pramipexol (Mirapex) in long-term therapy of patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal.* 2004;9(3):25–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248150>.
10. Grosset K., Needleman F., Macphee G., Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord.* 2004;19(11):1370–1374. doi: 10.1002/mds.20210.
11. Grosset K.A., Reid J.L., Grosset D.G. Medicine-taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(11):1397–1404. doi: 10.1002/mds.20525.
12. Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D., Stoessel A.J., Watts R.L., Poewe W. 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. doi: 10.1002/mds.21745.
13. Rascol O., Brooks DJ., Korczyn A.D., De Deyn P.P., Clarke C.E., Lang A.E., Abdalla M. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord.* 2006;21(11):1844–1850. doi: 10.1002/mds.20988.
14. Levin O.S. Treatment of early Parkinson's disease. *V mire lekarstv = In the World of Drugs.* 2001;(1):41–47. (In Russ.)
15. Titova N., Levin O., Katunina E., Chaudhuri K.R. "Levodopa Phobia": a review of a not uncommon and consequential phenomenon. *NPI Parkinson's Dis.* 2018;4:31. doi: 10.1038/s41531-018-0067-z.
16. Kurlan R. "Levodopa phobia": a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(5):923–924. doi: 10.1212/01.WNL.0000152880.77812.5B.
17. Rota S., Boura I., Batzu L., Titova N., Jenner P., Falup-Pecurariu C., Chaudhuri K.R. "Dopamine agonist Phobia" in Parkinson's disease: when does it matter? Implications for non-motor symptoms and personalized medicine. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(9):953–965. doi: 10.1080/14737175.2020.1806059.
18. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N., Siderowf A.D., Stacy M., Voon V. et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010;67(5):589–595. doi: 10.1001/archneurol.2010.65.
19. Weintraub D., Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2):63–71. doi: 10.1159/000341996.
20. Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation – from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(Suppl.):S24–S28. doi: 10.1016/j.parkreidis.2007.06.002.

21. Nirenberg M.J. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome: Implications for Patient Care. *Drugs Aging*. 2013;30(8):587–592. doi: 10.1007/s40266-013-0090-z.
22. Rabinak C.A., Nirenberg M.J. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(1):58–63. doi: 10.1001/archneurol.2009.294.
23. Levin O.S., Fedorova N.V., Smolentseva I.G. Dopamine receptor agonists in the treatment of Parkinson's disease. *RMZh = RMJ*. 2000;(15):643–646. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Agonisty\\_dofaminovyh\\_receptorov\\_v\\_lechenii\\_bolezni\\_Parkinsona/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Agonisty_dofaminovyh_receptorov_v_lechenii_bolezni_Parkinsona/)
24. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Rolfe K.A., Cooper J., Rockett C.B., Giorgi L., Ondo W.G. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):105–113. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03442.x.
25. Watts R.L., Lyons K.E., Pahwa R., Sethi K., Stern M., Hauser R.A. et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(7):858–866. doi: 10.1002/mds.22890.
26. Whone A.L., Watts R.L., Stoessl A.J., Davis M., Reske S., Nahmias C. et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003;54(1):93–101. doi: 10.1002/ana.10609.
27. Levin O.S., Smolentseva I.G., Tserensodnom B., Fedorova N.V., Dokadina L.V. Dopaminergic therapy effects on neuropsychological functions in patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal*. 2004;9(3):31–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248151>.
28. Patient management protocol. Parkinson's disease. *Problemy standartizatsii v zdравookhraneniі = Health care Standardization Problems*. 2005;(3):74–166. (In Russ.)
29. Leopold N.A., Polansky M., Hurka M.R. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19(5):513–517. doi: 10.1002/mds.20041.
30. Brooks D.J., Abbott R.J., Lees A.J., Martignoni E., Philcox D.V., Rascol O. et al. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(2):101–107. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9579296/>
31. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296–1310. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0.
32. Poceta J.S., Parsons L., Engelland S., Kripke D.F. Circadian rhythm of CSF monoamines and hypocretin-1 in restless legs syndrome and Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2009;10(1):129–133. doi: 10.1016/j.sleep.2007.11.002.
33. Stocchi F., Giorgi L., Hunter B., Schapira A.H.V. PREPARED: Comparison of Prolonged and Immediate Release Ropinirole in Advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2011;26(7):1259–1265. doi: 10.1002/mds.23498.
34. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D., De Deyn P.P., Clarke C.E., Lang A.E. 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;342(20):1484–1491. doi: 10.1056/NEJM200005183422004.
35. Schapira A.H.V., Olanow C.W. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;64(S2):S47–S55. doi: 10.1002/ana.21460.
36. Levin O.S., Smolentseva I.G., Cerensodnom B. Efficacy of pramipexole in Parkinson's disease (based on the results of a 12-month open-label study) *Farmateka = Farmateca*. 2007;(s3-07). (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/7024>.
37. Dhir A., Kulkarni S.K. Involvement of dopamine (DA)/serotonin (5-HT)/sigma (sigma) receptor modulation in mediating the antidepressant action of ropinirole hydrochloride, a D2/D3 dopamine receptor agonist. *Brain Res Bull*. 2007;74(1-3):58–65. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.05.004.
38. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A., Lyons K.E., Stocchi F., Hersh B.P. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68(14):1108–1115. doi: 10.1212/01.wnl.0000258660.74391.c1.
39. Rektorova I., Balaz M., Svatova J., Zarubova K., Honig I., Dostal V. et al. Effects of ropinirole on nonmotor symptoms of Parkinson disease: a prospective multicenter study. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(5):261–266. doi: 10.1097/WNF.0b013e31815d25ce.
40. Stowe R., Ives N., Clarke C.E., Deane K., van Hilten, Wheatley K. et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD007166. doi: 10.1002/14651858.CD007166.pub2.
41. Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine agonists in Parkinson disease: a review of the literature. *Clin Ther*. 2006;28(1):1–12. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.12.003.
42. Tomlinson C.L., Stowe R., Patel S., Rick C., Gray R., Clarke C.E. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649–2653. doi: 10.1002/mds.23429.
43. Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L., Nausieda P.A., Giorgi L. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(10):2883–2895. doi: 10.1185/03007990802387130.

### Информация об авторах:

**Левин Олег Семенович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, Центр экстрапирамидных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: [neurolev@mail.ru](mailto:neurolev@mail.ru)

**Чимагомедова Ачча Шахбулатовна**, ассистент кафедры неврологии, Центр экстрапирамидных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: [achcha5@mail.ru](mailto:achcha5@mail.ru)

**Яковлева Ольга Викторовна**, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, Центр экстрапирамидных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: [olga\\_bo2010@mail.ru](mailto:olga_bo2010@mail.ru)

### Information about the authors:

**Oleg S. Levin**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Neurology, Movement Disorders Centre, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: [neurolev@mail.ru](mailto:neurolev@mail.ru)

**Achcha Sh. Chimagomedova**, Assistant of Department of Neurology, Movement Disorders Centre, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: [achcha5@mail.ru](mailto:achcha5@mail.ru)

**Olga V. Iakovleva**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Department of Neurology, Movement Disorders Centre, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: [olga\\_bo2010@mail.ru](mailto:olga_bo2010@mail.ru)