

Практические аспекты назначения противопаркинсонических препаратов. Место амантадинов в лечении болезни Паркинсона

Н.В. Титова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7044-3013, e-mail: nattitova@yandex.ru
А.А. Портупеев³, ORCID: 0000-0003-4764-3399, e-mail: intercept@gmail.com

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Федеральный центр мозга и нейротехнологий; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Лечение двигательных симптомов болезни Паркинсона (БП) включает в себя назначение дофаминергических, а также недофаминергических препаратов в моно- или в комбинированной терапии. Одним из ключевых лекарственных средств при БП является леводопа, признанная «золотым стандартом». Леводопа может также использоваться в качестве диагностического теста для верификации диагноза «БП». Другими противопаркинсоническими препаратами являются препараты, работающие через систему дофамина (ингибиторы MAO-B, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы COMT), а также через систему глутамата, в частности, блокаторы NMDA-рецепторов (амантадины). Успешность лечения БП зависит от правильного выбора стартового препарата и корректности последующего лечения. Основными параметрами, которые индивидуализировано определяют препарат для инициации терапии, являются возраст пациента, выраженность и тип двигательного дефицита, состояние когнитивных функций и образ жизни. Несмотря на то что леводопа является самым эффективным препаратом, ее использование неизбежно ведет к развитию моторных флуктуаций и дискинезий. До назначения леводопы, помимо ингибиторов MAO-B и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), в качестве монотерапии могут использоваться амантадины. При замене противопаркинсонического препарата необходимо использовать коэффициент для расчета эквивалентной дозы леводопы. По мере прогрессирования заболевания на развернутой стадии БП применяются подходы для коррекции двигательных осложнений длительной леводопа-терапии. Моторные флуктуации требуют изменения режима дозирования леводопы (суточной дозы и кратности приема), а также добавления дополнительного препарата АДР, ингибитора MAO-B или ингибитора COMT. При развитии дискинезий их коррекция зависит от их типа. Самый частый вид дискинезий – дискинезии пика дозы, появляющиеся на фоне максимальной концентрации леводопы в плазме крови. Добавление к леводопе амантадина обеспечивает быстрый и долговременный антидискинетический эффект, что подтверждено в открытых и двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. По сравнению с амантадина хлоридом, амантадина сульфат обладает более стабильными фармакокинетическими параметрами и лучшим профилем безопасности. Раствор амантадина сульфата для парентерального введения является препаратом для выведения пациентов из состояния декомпенсации или акинетического криза. Спектр действия амантадинов при БП также включает положительное влияние на утомляемость и апатию. А по данным проведенных исследований применение амантадинов у пациентов с БП может способствовать увеличению продолжительности жизни, положительно влиять на выживаемость и снижать риск деменции.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы MAO-B, амантадины, амантадина сульфат, моторные флуктуации, дискинезии

Благодарности. Авторы выражают благодарность И.В. Штучному за помощь в создании иллюстративного материала для статьи.

Для цитирования: Титова Н.В., Портупеев А.А. Практические аспекты назначения противопаркинсонических препаратов. Место амантадинов в лечении болезни Паркинсона. *Медицинский совет*. 2021;(1):63–74. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-63-74

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Practical aspects of prescribing antiparkinsonian drugs. The place of amantadines in the management of Parkinson's disease

Nataliya V. Titova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7044-3013, e-mail: nattitova@yandex.ru
Artem A. Portupeev³, ORCID: 0000-0003-4764-3399, e-mail: intercept@gmail.com

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Federal Center of Brain and Neurotechnologies; 1, Bldg. 10, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Treatment of Parkinson's disease (PD) includes the administration of dopaminergic and occasionally non-dopaminergic drugs, in mono- or in combination therapy. One of the key drug used to treat Parkinson's disease is levodopa considered a gold standard.

In addition levodopa can also be used as a challenge test to confirm the accuracy of diagnosis of PD known as the “Levodopa challenge test”. However many non levodopa class of drugs are also used and consist of dopamine agonists (ADRs), MAO-B and COMT inhibitors, as well as drugs working on glutamate such as a group of drug with NMDA receptor inhibitor activity (amantadines). The successful treatment of PD therefore depends on the correct choice of drugs to initiate treatment and sustainance of such therapy. The main parameters for personalised treatment include the patient’s age, severity and pattern of motor deficit, the state of cognitive function and lifestyle. Levodopa, although the most effective, is almost invariably associated with motor fluctuations and dyskinesias. Before prescribing levodopa, in addition to MAO-B inhibitors and ADRs, amantadines can be used as a monotherapy. Once replacement of therapy is required, then it is necessary to use a coefficient to calculate an equivalent dose of levodopa known as the levodopa equivalent dose. Progression of PD is inevitable inspite of adequate symptomatic therapy and at the advanced stage of PD approaches for the management of motor complications of levodopa need to be considered. For motor fluctuations these strategies require a change in the dosage regimen of levodopa (daily dose and frequency of intake), as well as the addition of an adjunct drug – ADRs, MAO-B inhibitor or COMT inhibitor. When dyskinesias arise, the management depends on correct identification of the type of dyskiesias. The commonest type of dyskinesia is peak dose dyskinesias related to peak plasma levodopa levels after intake. Amantadine provides a quick and long-lasting antidyskinetic effect which has been confirmed in open label as well as double-blind placebo-controlled studies. Compared to amantadine chloride, amantadine sulfate has more stable pharmacokinetic parameters and a better safety profile. In addition, parenteral administration of amantadine sulfate can be utilized for severely ill patients with akinetic crisis in PD. Amantadine also has a broad spectrum effect and these may include improvement of fatigue and apathy. Some data also suggest that the use of amantadine in patients may increase life expectancy, improve survival and reduce the risk of dementia.

Keywords: Parkinson’s disease, levodopa, dopamine receptor agonists, MAO-B inhibitors, amantadines, amantadine sulfate, motor fluctuations, dyskinesias

Acknowledgments. The authors are grateful to I.V. Shtuchniy for help in creating illustrations for the article.

For citation: Titova N.V., Portupee A.A. Practical aspects of prescribing antiparkinsonian drugs. The place of amantadines in the management of Parkinson’s disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(1):63–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-63-74.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием. Согласно эпидемиологическим исследованиям в настоящее время в мире 6 млн человек страдают БП. В период с 1990 по 2016 г. распространенность БП выросла на 74%, и ожидается, что показатель распространенности к 2030 г. увеличится еще в 2–3 раза [1]. Для диагностики БП в течение многих лет использовались критерии Банка мозга Общества БП Великобритании [2]. В 2016 г. Международное общество двигательных нарушений разработало модифицированные и дополненные критерии «MDS-PD» [3]. Начало терапии сразу же после постановки диагноза определяет лучшее качество жизни пациента в перспективе [4]. Хотя нет разработанной универсальной схемы лечения при БП, существуют алгоритмы, принципы и практические рекомендации, которые в каждой конкретной ситуации могут обеспечить индивидуализированный подход. Корректное и своевременное использование всего терапевтического арсенала противопаркинсонических препаратов позволяет добиться хорошего симптоматического эффекта, а также в случае диагностических трудностей использовать ответ двигательного состояния на один из них (леводопу) в качестве теста для верификации диагноза «БП».

НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕВОДОПЫ В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ТЕСТА

Правильная постановка диагноза при паркинсонизме позволяет спрогнозировать ответ на препараты леводопы.

При БП, в отличие от вторичного паркинсонизма и паркинсонизма при других нейродегенеративных заболеваниях, отмечается хороший ответ на леводопу. Эта особенность была зафиксирована в клинических критериях БП. В критериях Банка мозга Общества БП Великобритании к критериям, подтверждающим диагноз, относится сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более, а к критериям исключения БП – отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (при исключении мальабсорбции) [2]. В критериях «MDS PD» первым из списка критериев, подтверждающих диагноз «БП», является «четкий и драматический положительный ответ на дофаминергическую терапию. Во время первоначального лечения пациент вернулся к нормальному или почти нормальному уровню функционирования» [3].

На ранних этапах заболевания не всегда есть возможность четко дифференцировать БП от других вариантов паркинсонизма. В этих ситуациях в клинической практике возможно проведение диагностического теста с леводопой, который обладает при БП высокой чувствительностью и специфичностью. Положительный леводопа-тест является признаком в пользу паркинсонизма именно при БП.

Диагностический тест с леводопой имеет два основных варианта проведения – тест с кратковременным и тест с длительным назначением леводопы («острый» и «хронический» тест). До начала тестирования и после окончания леводопа-теста необходимо оценить моторный статус, чтобы зафиксировать степень уменьшения симптоматики или нечувствительность пациента к леводопе. Для этого удобно использовать III часть шкалы UPDSR, а также показатель скорости ходьбы.

Для «острого» теста пациенту назначается однократная доза препарата леводопы (200–250 мг). Тест считается положительным при 30%-ном улучшении симптомов. Для уменьшения риска тошноты и ортостатической гипотензии предварительно рекомендуется принять 1 таблетку домперидона. Надо сказать, что проведение теста в виде однократного приема может давать ложноотрицательный результат. Также улучшение менее 20–30% можно ожидать при незначительно выраженных проявлениях паркинсонизма (когда общий балл по шкале UPDRS менее 10) [5].

Другим возможным вариантом оценить чувствительность пациента к леводопе является способ с использованием суточной дозы 200–250 мг, разделенной на три приема, в течение 3–4 дней (возможно до 1–2 нед.) и последующей оценкой моторного состояния.

В некоторых ситуациях длительность тестового приема леводопы может быть увеличена, особенно в случае выявленной нечувствительности. При отсутствии ответа или слабом ответе (менее 30% улучшения) рекомендуется продлить пробное лечение с постепенным увеличением дозы. По данным литературы, при отсутствии явного улучшения такой «хронический» тест может растягиваться более чем на 1–6 мес. с постепенным увеличением дозы (максимально до 1 000 мг/сут) [6]. Естественно, в этом случае речь вряд ли идет о БП, а наиболее вероятно – о синдроме паркинсонизма в рамках других заболе-

ваний, а также о выяснении возможной эффективности высоких доз леводопы у такого пациента.

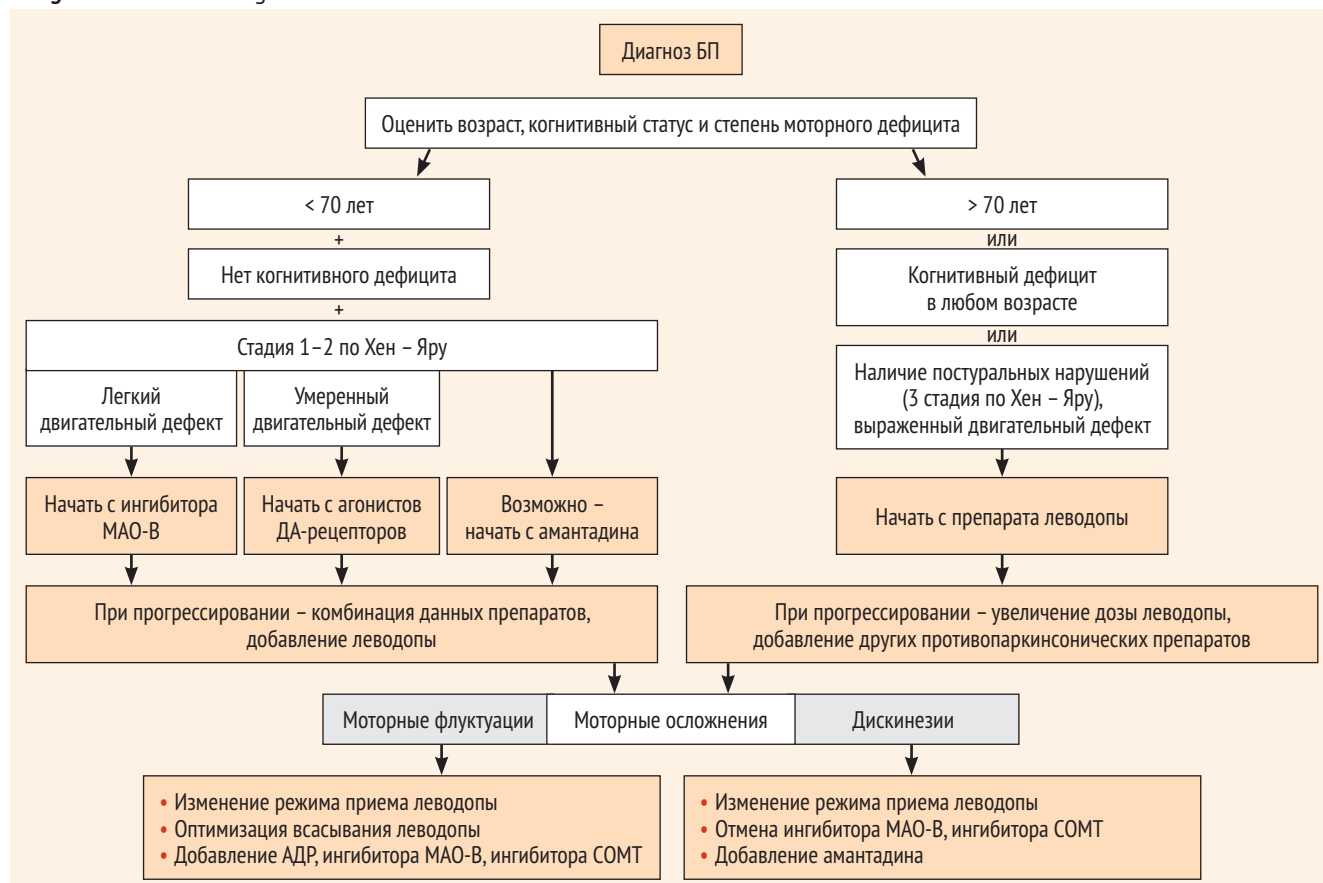
В систематическом анализе 13 исследований была оценена диагностическая значимость теста с леводопой. Чувствительность «острого» леводопы-теста для постановки диагноза «БП» составила 0,75 (95% ДИ: 0,64, 0,85), «хронического» – 0,91 (95% ДИ: 0,85, 0,99), специфичность «острого» теста – 0,87 (95% ДИ: 0,77, 0,97), «хронического» – 0,77 (95% ДИ: 0,61, 0,93) [6].

ВЫБОР СТАРТОВОГО ПРЕПАРАТА И ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Основными критериями выбора стартового препарата являются возраст, выраженность двигательного дефекта, состояние когнитивных функций, а также образ жизни (рис. 1).

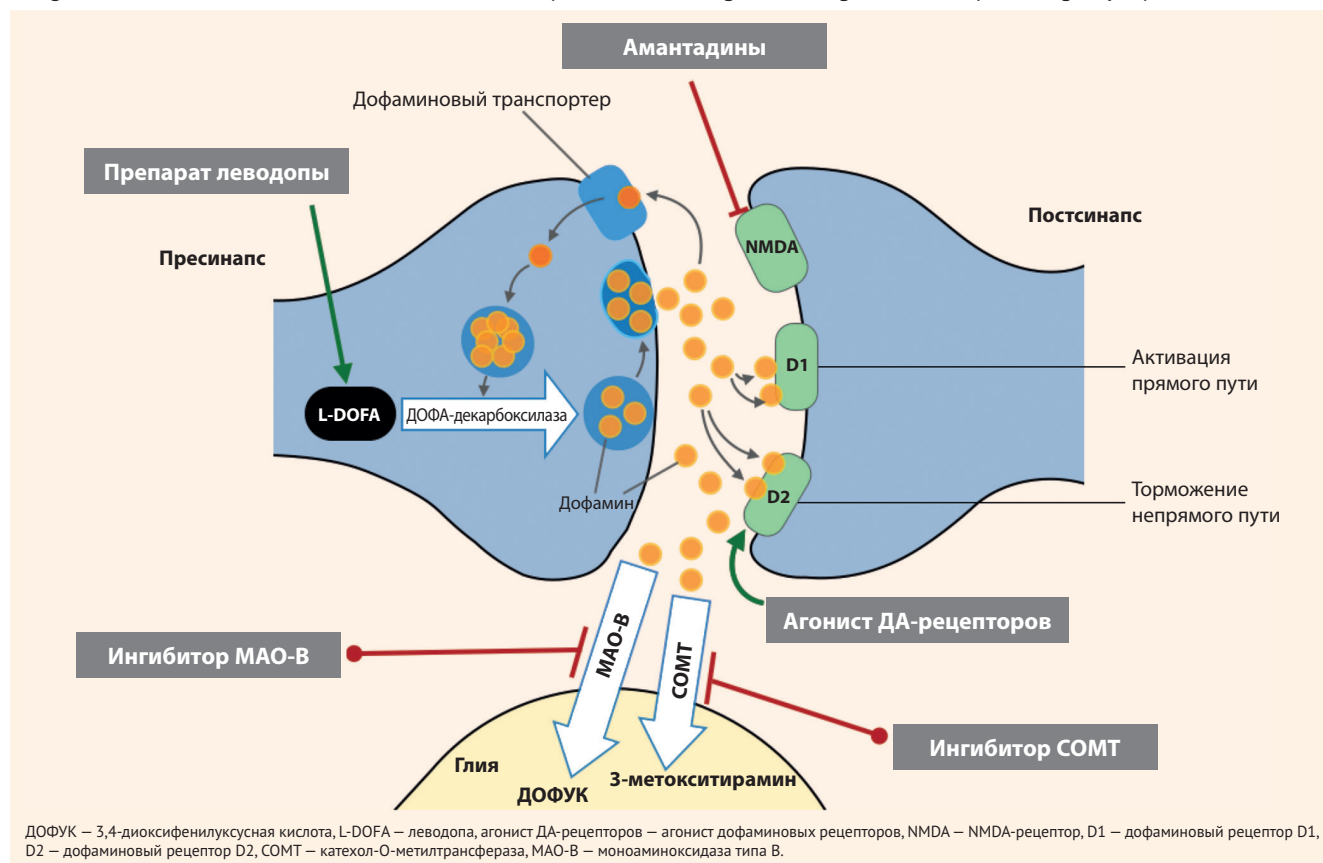
В возрасте до 70 лет с целью отсрочить появление леводопы-индуцированных моторных осложнений (в первую очередь дискинезий) рекомендуется начинать лечение с ингибиторов MAO-B или агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). Эти группы препаратов признаны эффективными для симптоматического лечения БП [7], и в обзоре рекомендаций EFNS и европейской секции MDS им присвоен наивысший уровень рекомендаций А [8]. Эффект ингибиторов MAO-B (Разагилин) обусловлен ингибированием в головном мозге фермен-

● **Рисунок 1.** Алгоритм лечения болезни Паркинсона
● **Figure 1.** Treatment algorithm of Parkinson's disease



● **Рисунок 2.** Основные точки приложения и механизм действия противопаркинсонических препаратов на уровне nigrostriального дофаминергического синапса

● **Figure 2.** The main sites and mode of action of antiparkinsonian drugs at the nigrostriatal dopaminergic synapse



та моноаминоксидазы, в результате чего тормозится распад дофамина и увеличивается его концентрация в синаптической щели (рис. 2). Это препарат с очень хорошей переносимостью и удобной схемой приема: 1 мг (1 таблетка) один раз в день независимо от приема пищи и отсутствием периода титрации. Разагилин привлек к себе больше внимания после завершения двух крупных исследований у пациентов с ранней стадией БП – TEMPO и ADAGIO, которые проводились по протоколу отсроченного старта и в которых были получены подтверждения возможного модифицирующего влияния на течение БП [9, 10].

АДР – другая многочисленная группа противопаркинсонических препаратов. Представителями ее являются прамипексол, ропинирол, пирибедил, ротиготин. Механизм действия связан с непосредственным влиянием на дофаминовые рецепторы (D1 и D2) в обход дегенерирующих дофаминергических нейронов (рис. 2). В нескольких исследованиях было показано, что за счет назначения АДР, а не леводопы, в качестве стартовой терапии можно снизить риски развития дискинезий в будущем [11–13]. Несмотря на эффективность в отношении двигательных симптомов, не все пациенты хорошо переносят лечение с помощью АДР. Из всех групп противопаркинсонических препаратов АДР характеризуются наиболее частым развитием побочных эффектов. Среди

них наиболее распространенные – тошнота, рвота, снижение артериального давления и ортостатическая гипотензия, галлюцинации, нарушение ночного сна, повышенная дневная сонливость (в некоторых ситуациях нарколептические эпизоды с внезапным засыпанием без предшествующей сонливости), периферические отеки. Кроме того, у 20–40% пациентов, принимающих АДР (ропинирол, прамипексол), с течением времени развиваются импульсивно-компульсивные нарушения (например, патологическая тяга к азартным играм, страсть к покупкам, нарушение сексуального и пищевого поведения, навязчивый хоббизм и неконтролируемый избыточный прием дофаминергических препаратов) [14, 15]. Другая проблема, с которой может столкнуться пациент при необходимости отмены АДР, – это синдром отмены, когда резко нарастают симптомы абстиненции (тревога, панические атаки, раздражительность, выраженные вегетативные симптомы с потливостью, боль, непреодолимое желание снова начать прием препарата) [16]. Для минимизации риска побочных эффектов после инициации терапии АДР рекомендуется обязательная медленная титрация, назначение препарата после еды и использование домперидона за 15–20 мин до приема АДР при возникновении тошноты и других побочных эффектов.

Еще одной опцией для терапии ранней стадии может выступать назначение амантадинов. Этой группе препа-

ратов в обзоре рекомендаций EFNS и европейской секции MDS присвоен уровень рекомендаций В [8]. Представителем этой группы является амантадина сульфат (ПК-Мерц, производитель – компания Merz), который в отличие от амантадина хлорида имеет лучший фармакокинетический профиль с более плавным изменением концентрации и поддержанием постоянного уровня действующего вещества в плазме крови [17]. Амантадина сульфат является блокатором глутаматных NMDA-рецепторов, а также имеет дополнительные дофаминергические эффекты (стимуляция выброса дофамина из пресинаптических окончаний, увеличение синтеза дофамина, уменьшение обратного захвата дофамина) и мягкий холинолитический эффект (рис. 2) [18]. Возможность использовать амантадины для монотерапии была подтверждена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [19], а также в наблюдательном исследовании, где сравнивалась эффективность амантадина и леводопы [20]. Амантадины в целом обладают хорошей переносимостью. Побочные эффекты отмечаются нечасто. Могут появляться отеки нижних конечностей, livedo reticularis, сухость во рту, галлюцинации, нарушения сна. Амантадина сульфат (ПК-Мерц) имеет более благоприятный профиль безопасности, чем амантадина хлорид, и в связи с этим может использоваться в больших дозах. Это позволяет добиться большей эффективности. Если максимальной дозой для амантадина хлорида является 300 мг/сут, то для амантадина сульфата – 600 мг/сут [17]. Так же как и АДР, амантадины назначаются после еды путем медленного титрования с наращиванием дозировки на 100 мг (1 таблетка) каждую неделю. Стандартной средней суточной дозой является 300 мг, разделенных на три приема. При использовании больших суточных доз (например, 4 табл/сут) рекомендуется сохранять трехкратный прием с назначением большей дозы утром (200 мг утром, 100 мг днем, 100 мг вечером). В случае возбуждающего действия препарата в вечернее время, для профилактики нарушений сна можно рекомендовать сместить второй и третий приемы на более ранний период дня (последний прием до 17 ч).

Семьдесят лет являются возрастной границей, после достижения которой в качестве стартового препарата рассматривается леводопа как «золотой стандарт» безопасности противопаркинсонических лекарственных средств [21]. Надо сказать, что на практике некоторых пациентов в возрасте старше 70 лет с сохранными когнитивными функциями и хорошим соматическим состоянием ведут как более молодых, т. е. начинают лечение не с леводопа-содержащих препаратов. Обычно это те пациенты, о которых говорят, что их биологический возраст меньше паспортного.

Начало терапии леводопой начинают с минимальных доз – с ¼ таблетки (от 200–250 мг) два раза в день и далее путем медленной титрации повышают дозу до минимальной эффективной дозы с трехкратным режимом приема. Допустимый минимальный временной шаг титрации составляет три дня. С пациентом нужно огово-

рить, что леводопа принимается не менее чем за 30 мин до еды или через 1 ч после. Необходимость разносить по времени еду и прием препарата обусловлена конкуренцией с белками пищи в процессе всасывания из желудочно-кишечного тракта и транспортировки через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [22].

Второй упомянутый критерий для выбора стартового препарата – это выраженность моторного дефицита. На 1–2-й стадии заболевания по шкале Хен – Яра при минимальном двигательном дефиците можно применять ингибиторы MAO-B, поскольку они несколько уступают по эффективности другим противопаркинсоническим препаратам. При большей выраженности моторных симптомов, а также при преобладании в клинической картине дрожания препаратами первой линии могут быть АДР. В случае непереносимости АДР препаратом выбора могут выступать амантадины. Амантадины в большей степени влияют на ригидность и брадикинезию и в меньшей степени на тремор.

Сигналом для начала терапии с леводопы как самого эффективного противопаркинсонического препарата должно рассматриваться появление признаков постуральной неустойчивости, что является маркером наступившей третьей стадии по шкале Хен – Яра. Назначение леводопы в конце второй – начале третьей стадии позволяет продлить третью стадию заболевания и увеличить продолжительность жизни [23]. Запоздалое назначение леводопы чаще всего связано с иррациональным убеждением о токсических эффектах препарата и с желанием любым способом избежать развития моторных осложнений – леводопа-фобией [24, 25].

Третий важный критерий для выбора препарата – это когнитивный статус. При грубых когнитивных нарушениях целесообразно вести пациента на монотерапии леводопой, которая по сравнению со всеми другими противопаркинсоническими препаратами является наиболее «бережной» для когнитивных функций и обладает наименьшим галлюциногенным эффектом.

ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ И СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

До назначения леводопы при недостаточной эффективности монотерапии ингибитора MAO-B, АДР или амантадина в максимально переносимых дозах используются их комбинации. Если же это не обеспечивает адекватного контроля двигательного состояния, к терапии подключают леводопа-содержащий препарат в минимально эффективной дозе. Бывают ситуации, когда приходится очень рано и форсировано подсоединять препараты леводопы. Обычно это связано с необходимостью высокой двигательной и повседневной активностью пациента, что чаще обусловлено особенностями профессии и образа жизни. Такая потребность зачастую возникает у более молодых, работающих и социально активных пациентов, у которых необходимый уровень моторного состояния не обеспечивается на фоне других противопаркинсонических препаратов. Учитывая, что моло-

дой возраст является фактором риска более быстрого развития дискинезий [26], решение о добавлении леводопы у молодого больного должно приниматься с ним совместно в результате обсуждения пользы в отношении повседневной активности в настоящее время и рисков моторных осложнений в будущем.

При использовании препаратов леводопы нужно помнить, что высокая суточная доза леводопы является фактором риска для развития моторных осложнений. В исследовании ELLDOPA было показано, что достижение суточной дозы в 600 мг значительно увеличивает частоту моторных осложнений, и моторные флуктуации и дискинезии могут появляться уже через 0,5–2 года. К примеру, уже через 9 мес. флуктуации развивались в 20% случаев, а дискинезии – в 16% [27]. Поэтому рассматривать вопрос увеличения дозы леводопы нужно только в том случае, если за счет других мер (правильный прием леводопы относительно приемов пищи, добавление других групп противопаркинсонических препаратов) не удастся добиться желаемого эффекта. Максимальные суточные дозы леводопы не должны превышать 1000 мг.

Кумулятивный противопаркинсонический эффект может обеспечиваться за счет комбинирования леводопы не только с ингибитором MAO-B и АДР, но и с амантадинами. При этом было показано, что даже если амантадин был неэффективным в монотерапии, он может оказать эффект у того же пациента в комбинации с леводопой [28]. До начала лечения, а также периодически на фоне терапии рекомендуется проводить нейропсихологическое тестирование для оценки когнитивного статуса. Это позволит вовремя вносить соответствующие коррективы. При выявлении выраженных когнитивных расстройств постепенно отменяют нелеводопа-содержащие препараты. Такая же тактика используется при появлении психотических расстройств.

ЭКВИВАЛЕНТНАЯ ДОЗА ЛЕВОДОПЫ

В клинической практике нередко возникает необходимость перевести пациента на схему лечения с новыми комбинациями препаратов и при этом не потерять в эффекте. Для этого существуют коэффициенты для расчета «эквивалентной дозы леводопы» (L-dopa equivalent dose (LED)) [29]. Другими словами, при переводе пациента на другие комбинации препаратов, чтобы сохранить эффективность лечения, эквивалентная доза леводопы должна оставаться неизменной. При этом коэффициент для стандартного препарата леводопы считается равным 1, и для каждого противопаркинсонического препарата исходя из множества исследований был высчитан свой коэффициент конверсии. Основные коэффициенты конверсии для высчитывания эквивалентной дозы леводопы (LED) представлены в *таблице*. К примеру, необходимо по какой-то причине «переключить» пациента, получающего пирибедил 50 мг 3 раза в день, на амантадин в эквивалентной дозе. Исходя из коэффициента конверсии для пирибедила, LED для

● **Таблица.** Коэффициент конверсии для расчета эквивалентной дозы леводопы

● **Table.** Conversion rate for calculating the equivalent levodopa dose

Препарат	Коэффициент конверсии
Стандартный препарат леводопы	×1
Леводопа с замедленным высвобождением	×0,75
Прамипексол	×100
Ропинирол	×20
Ротиготин	×30
Пирибедил	×1
Разагилин	×100
Амантадин	×1

пирибедила составит $150 \text{ мг} \times 1 = 150 \text{ мг}$, что соответствует 150 мг амантадина, для которого коэффициент конверсии также равен 1. Конечно, надо понимать всю условность и некую искусственность этих коэффициентов и использовать их не как догму, а как ориентир, и в каждом конкретном случае подбирать дозировку индивидуально. Перевод пациента на другую схему лечения без учета примерной эквивалентности доз может спровоцировать острую декомпенсацию состояния.

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛЕВОДОПА-ТЕРАПИИ НА РАЗВЕРНУТОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В начале лечения отмечается стабильная реакция на леводопу. Она проявляется в бесперебойном контроле двигательных симптомов в течение дня независимо от трехкратного приема леводопы. С течением времени такой долговременный ответ становится все менее выраженным и симптоматический эффект укорачивается. В результате уровень стриарного дофамина и, как следствие, двигательное состояние приходят в зависимость от концентрации леводопы в плазме крови, что носит название моторных флуктуаций. Их появление связано с прогрессированием нейродегенеративного процесса и утратой «буферных» свойств дофаминергических нейронов, коротким периодом полужизни леводопы (90 мин), а также нарушением всасывания леводопы в кишечнике из-за замедления эвакуаторной функции желудка при БП [30]. Моторные флуктуации являются неизбежным закономерным этапом леводопа-терапии. Их первые признаки появляются в течение 1 года лечения леводопой у 30% пациентов, а в течение первых трех лет – у 50% [27, 31, 32].

Наиболее частыми вариантами моторных флуктуаций является феномен истощения эффекта дозы леводопы (когда ближе к следующему приему леводопы начинают нарастать симптомы паркинсонизма), феномен отсроченного включения (через 60 мин и более после приема очередной дозы) и возникающий позже феномен

ON-OFF («включения-выключения») с резкими переходами между состоянием с хорошим контролем симптомов и состоянием с обездвиженностью. Основными возможными подходами для коррекции этих типов моторных флуктуаций являются стратегии, которые обеспечивают более длительную стимуляцию дофаминовых рецепторов: увеличение общей суточной дозы леводопы за счет увеличения разовых доз и/или кратности приема леводопы, а также добавление к леводопе дополнительных препаратов: АДР, ингибиторов МАО-В, ингибиторов СОМТ. Согласно проведенному метаанализу исследований, некоторым преимуществом обладает применение в качестве второго препарата АДР (среднее уменьшение длительности периода выключения на 1,54 ч и возможность снижения дозы леводопы в среднем на 116 мг/сут). Ингибиторы МАО-В и ингибиторы СОМТ обладают практически сопоставимым эффектом при добавлении к леводопе [33].

При возникновении первых признаков флуктуаций необходимо проверить правильность приема леводопы пациентом: не менее чем за 30 мин до еды или не менее чем через 1 ч после еды. В случае приема белковой пищи желательно принимать препарат до еды [34, 35]. По мере прогрессирования заболевания уровень стриарного дофамина приходит в большую зависимость от биодоступности леводопы. Поскольку леводопа всасывается исключительно в проксимальном отделе тонкого кишечника, замедленная эвакуация содержимого из желудка может приводить к замедлению наступления клинического ответа или полному отсутствию эффекта от принятой дозы [36]. Поэтому меры, направленные на улучшение моторики желудка, такие как прием домперидона, отмена препаратов с холинолитическим действием и борьба с запорами, могут обеспечить более предсказуемый ответ на леводопу. Также для коррекции моторных флуктуаций можно рекомендовать низкобелковую диету. Тем пациентам, чья двигательная активность ухудшается в дневные часы, желательно исключить белковую пищу в первой половине дня. Если же двигательная активность обычно становится хуже в вечерние часы, то прием белковой пищи во второй половине дня желательно перенести на утреннее время.

С периодами выключения связывают и появление ночной акинезии и акинезии раннего утра, а также застываний. При ночной акинезии может оказать положительный эффект назначение пролонгированного препарата леводопы перед сном, а также вечерний прием агониста дофаминовых рецепторов. В случае акинезии раннего утра для более быстрого включения назначается растворимая в воде быстродействующая форма леводопы.

В то же время моторные флуктуации могут сопровождаться и дискинезиями – произвольными избыточными движениями различной интенсивности и разных типов [30, 37]. Через 5 лет терапии леводопой частота дискинезий достигает 36%, через 10 лет – 88% [38, 39]. Факторами риска развития дискинезий являются высокая доза леводопы, большая тяжесть и большая длительность заболевания, молодой возраст, женский пол, низ-

кий вес [30]. При возникновении дискинезий нужно определиться, с каким периодом действия леводопы связано их возникновение. От этого зависят подходы к их коррекции.

На период выключения приходится такой вид дискинезий, как дистония (чаще всего нижних конечностей), который совпадает с нарастанием симптомов паркинсонизма. Дистония нередко сопровождается сильными болевыми ощущениями. Обоснованной мерой в случае дистонии периода выключения будет применение подходов, которые используются для коррекции феномена истощения дозы леводопы и феномена «включения-выключения». В случае низкой эффективности этих мер в схему лечения могут подключаться небольшие дозы клоназепама и баклофена.

Наиболее редким вариантом дискинезий являются двухфазные дискинезии, которые появляются в период подъема концентрации леводопы и в период ее снижения, т. е. в самом начале включения и в самом его конце. Эти дискинезии трудны для коррекции. Наиболее эффективной стратегией является усиление терапии и сглаживание перепадов концентрации леводопы за счет укорочения интервалов между приемами и нередко увеличения разовых доз. Данная методика перекрывающихся доз позволяет в некоторой степени нивелировать периоды подъема и снижения плазменного уровня леводопы. Однако такой подход с течением времени закономерно ведет к появлению тяжелых дискинезий пика дозы.

Самым частым видом дискинезий является хореоформный гиперкинез, который приходится на пик концентрации леводопы и на период максимальной стимуляции дофаминовых рецепторов (дискинезия пика дозы), т. е. на период максимального включения. Это самый частый вид дискинезий при БП. Первой абсолютно логичной мерой при этом будет уменьшение разовой дозы леводопы и учащение приема для сохранения суточной дозы. Уменьшить разовые дозы, а также суточную дозу леводопы можно, компенсаторно добавив в схему АДР. Обычно отменяют ингибиторы МАО-В и ингибиторы СОМТ. Можно рекомендовать прием леводопы во время еды. При наличии у больного грубых дискинезий пика дозы всегда нужно быть настороженным в отношении дофаминового дисрегуляционного синдрома. Препаратами, которые обладают собственной высокой антидискинетической активностью, доказанной в многочисленных исследованиях, являются амантадины. В клинической практике на стадии двигательных осложнений добавление амантадинов к леводопе является эффективной мерой для коррекции дискинезий. Механизм антидискинетического действия амантадина при БП связан с блокадой глутаматных NMDA-рецепторов стриатума и снижением активности кортикостриатного глутаматергического пути [40]. Положительный эффект на дискинезии был подтвержден также на животных моделях паркинсонизма [41]. Скорость развития антидискинетического действия после добавления амантадинов достаточно высокая: через 15 дней от начала приема выраженность

дискинезий снижалась на 45%. Прекращение приема амантадина приводило к усилению тяжести дискинезий [42]. Переключение амантадина на плацебо после приема амантадина в течение 1 года также приводило к увеличению дискинезий, что выражалось в повышении на 50% суммарного балла по пунктам 32 и 33 шкалы UPDRS, отражающей продолжительность дискинезий и инвалидизацию вследствие дискинезий [43]. По данным проведенных двойных слепых контролируемых исследований, тяжесть и длительность леводопа-индуцированных дискинезий при БП на фоне приема амантадина уменьшалась в среднем на 50% [44–49]. Также есть данные, демонстрирующие, что добавление амантадина к леводопе может сокращать и длительность периода выключения [50]. Долговременный антидискинетический эффект амантадина был подтвержден в исследовании L.V. Metman et al. Авторы показали, что уже в течение первых 3 нед. на фоне добавления амантадинов выраженность дискинезий сокращалась на 60%, и в течение года это положительное действие сохранялось на том же уровне [51]. Амантадины показывают эффект в отношении дискинезий у 70% пациентов [48]. В обзоре рекомендаций EFNS и европейской секции MDS амантадинам с целью коррекции дискинезий присвоен наивысший уровень рекомендаций А и указан диапазон среднеэффективных доз – 200–400 мг/сут [8]. Новой разработкой в лечении дискинезий при БП стала форма амантадина в виде капсул с замедленным высвобождением, которая принимается один раз в сутки. Эффективность этой пролонгированной формы амантадина в отношении дискинезий была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании «EASE LID Study», что сопровождалось также уменьшением длительности OFF-периодов в течение суток [52]. В 2018 г. эксперты рабочей группы Международного общества двигательных нарушений в обзоре, основанном на последних данных доказательной медицины, в очередной раз сделали вывод о достоверной эффективности амантадинов в борьбе с леводопа-индуцированными дискинезиями (рис. 1) [7].

У амантадина сульфата (ПК-Мерц), помимо более благоприятного фармакокинетического профиля и лучшего профиля безопасности, по сравнению с амантадина хлоридом, имеется также инфузионная форма (500 мл раствора, содержащего 200 мг амантадина сульфата). Инфузионное внутривенное введение амантадина сульфата в виде готового раствора, так же как и прием таблетированной формы, показало выраженное снижение дискинезий в открытом и плацебо-контролируемом исследованиях [53, 54]. Возможность парентерального введения делает амантадина сульфат (ПК-Мерц) уникальным препаратом, не имеющим аналогов, в случае развития у пациента акинетического криза с обездвиженностью и нарушением бульбарных функций. Инфузии амантадина сульфата (ПК-Мерц) также эффективны для ускоренного выведения пациента из состояния декомпенсации БП, когда достаточно быстро нарастают клинические проявления заболевания. Подобная ситуация может быть

спровоцирована изменением схемы терапии, использованием препаратов, блокирующих дофаминергическую систему, присоединением интеркуррентных заболеваний, обезвоживанием и др. В этом случае, помимо коррекции дофаминергической терапии, используют парентеральное введение амантадина сульфата (ПК-Мерц) в дозе 200 мг (500 мл) два раза в день в течение 5–10 дней. При необходимости доза и длительность лечения могут быть увеличены – 200 мг (500 мл) три раза в день в течение 10–14 дней. Во избежание рикошетного усиления симптомов после прекращения курса внутривенных инфузий необходим перевод пациента на таблетированную форму амантадина сульфата (ПК-Мерц) в суточной дозе 300–600 мг/сут [55].

ВЛИЯНИЕ АМАНТАДИНА НА УТОМЛЯЕМОСТЬ И АПАТИЮ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Нередким и дезадаптирующим симптомом при БП является утомляемость. В исследовании 2006 г. P. Martinez-Martin было показано, что у пациентов с БП, принимающих амантадины, значительно реже наблюдалась утомляемость [56]. Кроме того, в исследовании AMANDYSK были получены данные, которые могут свидетельствовать о дополнительном к антидискинетическому положительном эффекте амантадинов на апатию и утомляемость при БП [57]. Уменьшение утомляемости на фоне приема амантадина было отмечено и при других неврологических заболеваниях, в частности при рассеянном склерозе [58].

ОТДАЛЕННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА НАЗНАЧЕНИЯ АМАНТАДИНОВ

В отношении амантадинов было проведено два очень значимых исследования, которые косвенно могут подтверждать нейропротекторный потенциал препарата.

В первом, рандомизированном исследовании было показано, что в группе пациентов с БП, получавших амантадин (250 человек), выживаемость и продолжительность жизни была достоверно выше, чем в группе больных, которые никогда не получали этот препарат (586 человек). Средняя продолжительность терапии амантадином составляла 37 мес. [59].

Результаты второго, ретроспективного исследования (в которое было включено 593 пациента) показали, что длительное применение амантадина у больных с БП способно увеличить выживаемость и снизить риск деменции. При этом длительность приема амантадинов имела положительную сильную корреляцию с длительностью заболевания до момента развития грубых когнитивных расстройств. Другими словами, прием амантадина замедляет развитие когнитивных нарушений и позволяет отсрочить наступление деменции. Этот эффект, вероятно, связан с блокадой NMDA-рецепторов и антиглютаматным эффектом амантадина, учитывая, что хроническая эксайтотоксичность глутамата лежит в основе развития и прогрессирования нейродегенеративного процесса [60].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент В. 55 лет. По профессии – музыкант, преподает игру на гитаре.

Анамнез. Первые симптомы БП отметил в возрасте 48 лет в виде появления скованности и замедленности движений в правой руке. Через 2 года замедленность и скованность перешла на левую руку, что стало значимо мешать профессиональной деятельности. По этому поводу обратился к неврологу в возрасте 50 лет. Также отмечал появление некоторого дрожания в правой руке. Неврологом была диагностирована «БП, акинетико-ригидная форма, 2-я стадия по Хен – Яру» и начата терапия с препарата из группы «АДР» пирибедил (150 мг/сут). В течение 9 мес. наблюдалось некоторое улучшение. Однако затем отметил прогрессирование заболевания: выросла общая замедленность, изменилась мимика, появилось нарушение ходьбы. Неврологом произведена замена пирибедила на прамипексол с постепенным наращиванием дозы до 3 мг/сут (по 1 мг 3 раза в день), что позволило стабилизировать состояние еще на 1 год. В возрасте 52 лет отметил ухудшение в виде нарушения баланса и устойчивости при ходьбе. Был осмотрен неврологом, диагностирована 3-я стадия БП. В связи с появлением постуральных нарушений был назначен препарат леводопы. Для перевода пациента с прамипексола по 1 мг 3 раза в день (3 мг/сут) на монотерапию леводопой использовался коэффициент для расчета эквивалентной дозы леводопы (LED). Исходя из этого коэффициента, LED для прамипексола составит $3 \text{ мг} \times 100 = 300 \text{ мг}$, что соответствует 300 мг стандартного препарата леводопы в сутки (например, по 100 мг 3 раза в день). После перевода пациента на монотерапию леводопой (леводопа-бенсеразид 100 мг 3 раза в день) отметил улучшение состояния в виде снижения замедленности, скованности, улучшения ходьбы. Через 2 года от начала приема леводопы стал отмечать появление эффекта «истощения дозы» леводопы, снижение длительности активного действия леводопы до 2,5 ч. Была произведена коррекция схемы лечения: добавление к леводопе АДР ропинирола до 8 мг/сут и последующее увеличение дозы леводопы до 150 мг три раза в день, что позволило увеличить длительность эффекта леводопы. Обратился к специалисту по экстрапирамидным заболеваниям в связи с появлением произвольных движений в туловище и верхнем плечевом поясе через 1 ч после каждого приема леводопы. Пациент продолжает работать.

При осмотре: пациент в состоянии «включения». Звучность голоса снижена. Отмечается легкая брадики-

незия при выполнении моторных проб с двух сторон, чуть более выраженная справа. Тремора нет. Мышечный тонус снижен. Постуральная неустойчивость (в толчковой пробе делает 3 шага назад). Ходьба быстрая, при шаркивает правой ногой. Гипохейрокинез с двух сторон. Обращает на себя внимание непостоянный среднеамплитудный хореоформный гиперкинез в мышцах верхних и нижних конечностей, произвольное покачивание туловища.

Таким образом, у пациента с 3-й стадией БП отмечаются двигательные осложнения леводопа-терапии (моторные флуктуации и дискинезии пика дозы). Было рекомендовано учащение приема леводопы (до 4 раз в сутки) при сохранении общей суточной дозы. Однако пациент категорически отказался от 4-кратного приема в связи с невозможностью подстроить график работы под приемы пищи и прием леводопы. Для коррекции дискинезий к терапии решено добавить амантадина сульфат (ПК-Мерц) в суточной дозе 300 мг/сут с постепенной еженедельной титрацией дозы.

Повторная консультация через 3 мес. показала, что комбинированная терапия (Леводопа-бенсеразид 150 мг 3 раза в день, ропиниrol 8 мг, ПК-Мерц 100 мг 3 раза в день) обеспечила значимое снижение выраженности и длительности дискинезий и продолжила обеспечивать достаточный контроль феномена «истощения дозы леводопы». В связи с хорошей переносимостью и эффективностью рекомендовано сохранение схемы лечения без изменений. Пациент продолжает работать по профессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время симптоматическая терапия является основной при БП. Она позволяет корректировать нейрхимические и нейрофизиологические изменения, что приводит к снижению ключевых симптомов БП. Выбор адекватного препарата для старта терапии и своевременная коррекция лечения дают возможность поддерживать в течение многих лет состояние пациентов на уровне, достаточном для обеспечения повседневной активности и профессиональной деятельности. Использование при БП антагониста NMDA-рецепторов амантадина сульфата (ПК-Мерц) на начальных стадиях расширяет возможности дофаминергической терапии, а на развернутых стадиях реализует значимый антидискинетический эффект.



Поступила / Received 26.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 21.05.2020

Принята в печать / Accepted 09.11.2020

Список литературы

1. Dorsey E.R., Elbaz A., Nichols E., Abd-Allah F., Abdelalim A., Adsuar J.C. et al. Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990–2016: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939–953. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
2. Gibb W.R., Lees A.J. The Relevance of the Lewy Body to the Pathogenesis of Idiopathic Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):745–752. doi: 10.1136/jnnp.51.6.745.
3. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W. et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disorders.* 2015;30(12):1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424.
4. Grosset D., Taurah L., Burn DJ., MacMahon D., Forbes A., Turner K. et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(5):465–469. doi: 10.1136/jnnp.2006.098327.

5. Grosset D. Clinical diagnosis of parkinsonism and tremor. In: Okun M., Grosset K., Fernandez H., Grosset D. (eds.) *Parkinson's Disease: Clinician's Desk Reference*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2009. p. 176.
6. Clarke C.E., Davies P. Systematic Review of Acute Levodopa and Apomorphine Challenge Tests in the Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(5):590–594. doi: 10.1136/jnnp.69.5.590.
7. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y., Barton B., de Bie R.M.A., Seppi K. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248–1266. doi: 10.1002/mds.27372.
8. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R., Bonuccelli U., Burn D., Deuschl G. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):5–15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
9. Parkinson Study Group. A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease: The TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002;59(12):1937–1943. doi: 10.1001/archneur.59.12.1937.
10. Olanow C.W., Rascol O., Hauser R., Feigin P.D., Jankovic J., Lang A. et al. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1268–1278. doi: 10.1056/NEJMoa0809335.
11. 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 Dyskinesias in Patients With Early Parkinson's Disease Who Were Treated With Ropinirole or Levodopa. *New Engl J Med*. 2000;342(20):1484–1491. doi: 10.1056/NEJM200005183422004.
12. Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S., Kiebertz K., Lang A., Marek K. et al. Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease: A 4-year Randomized Controlled Trial. *Arch Neurol*. 2004;61(7):1044–1053. doi: 10.1001/archneur.61.7.1044.
13. Holloway R., Marek K., Biglan K., Dick A., Fahn S., Julian-Baros E. et al. Long-term Effect of Initiating Pramipexole vs Levodopa in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2009;66(5):563–570. doi: 10.1001/archneur.66.1.nct90001.
14. Garcia-Ruiz P.J., Martinez Castrillo J.C., Alonso-Canovas A., Herranz Barcenas A., Vela L., Sanchez Alonso P. et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):840–844. doi: 10.1136/jnnp-2013-306787.
15. Шипилова Н.Н., Титова Н.В., Кокаева З.Г., Федосова А.С., Климов Е.А., Катунина Е.А. Клинико-генетическое исследование импульсивно-компульсивных расстройств у больных с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):4–9. doi: 10.17116/jnevro20181181014.
16. Rabinak C.A., Nirenberg M.J. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(1):58–63. doi: 10.1001/archneur.2009.294.
17. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1995;46:399–405. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8821075>.
18. Stoof J.C., Booij J., Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications? *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;94:4–6. doi: 10.1016/0303-8467(92)90006-o.
19. Butzer J.F., Silver D.E., Sahs A.L. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology*. 1975;25(7):603–606. doi: 10.1212/wnl.25.7.603.
20. Parkes J.D., Baxter R.C., Marsden C.D., Rees J.E. Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(4):422–426. doi: 10.1136/jnnp.37.4.422.
21. Катунина Е.А., Авакян Г.Н., Титова Н.В., Бездольный Ю.Н., Малыгина Е.А. Леводоба – от создания к новым разработкам. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(4):97–103. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-kor-sakova/2010/4/031997-72982010418>.
22. Deleu D., Northway M.G., Hanssens Y. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Used in the Treatment of Parkinson's Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(4):261–309. doi: 10.2165/00003088-200241040-00003.
23. Rajput A.H. Levodopa Prolongs Life Expectancy and Is Non-Toxic to Substantia Nigra. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;8(2):95–100. doi: 10.1016/s1353-8020(01)00023-2.
24. Левин О.С. Лечение болезни Паркинсона на ранней стадии. *В мире лекарств: Клиническая фармакология и фармакотерапия*. 2001;1:41–47.
25. Titova N., Levin O., Katunina E., Ray Chaudhuri K. 'Levodopa Phobia': A Review of a Not Uncommon and Consequential Phenomenon. *NPJ Parkinsons Dis*. 2018;4:31. doi: 10.1038/s41531-018-0067-z.
26. Ku S., Glass G.A. Age of Parkinson's Disease Onset as a Predictor for the Development of Dyskinesia. *Mov Disord*. 2010;25(9):1177–1182. doi: 10.1002/mds.23068.
27. Fahn S., Oakes D., Shoulson I., Kiebertz K., Rudolph A., Lang A. et al. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2498–2508. doi: 10.1056/NEJMoa033447.
28. Fahn S., Ingre W.P. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology*. 1975;25(8):695–700. doi: 10.1212/wnl.25.8.695.
29. 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.
30. Aquino C.C., Fox S.H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord*. 2015;30(1):80–89. doi: 10.1002/mds.26125.
31. Stocchi F., Antonini A., Barone P., Tinazzi M., Zappia M., Onofri M. et al. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(2):204–211. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2013.10.027.
32. Chou K.L., Stacy M., Simuni T., Miyasaki J., Oertel W.H., Sethi K. et al. The spectrum of «off» in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;51:9–16. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2018.02.001.
33. 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.
34. Nutt J.G., Woodward W.R., Hammerstad J.P., Carter J.H., Anderson J.L. The «on-off» phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med*. 1984;310(8):483–488. doi: 10.1056/NEJM198402233100802.
35. Leenders K.L., Poewe W.H., Palmer A.J., Brenton D.P., Frackowiak R.S. Inhibition of L-[18F]fluorodopa uptake into human brain by amino acids demonstrated by positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1986;20(2):258–262. doi: 10.1002/ana.410200212.
36. Baruzzi A., Contin M., Riva R., Proccaccianti G., Albani F., Tonello C. et al. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol*. 1987;10(6):527–537. doi: 10.1097/00002826-198712000-00004.
37. Катунина Е.А., Титова Н.В. Леводоба-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: патогенез, клиника, подходы к лечению. *Фарматека*. 2014;(10–3):58–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22374467>.
38. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*. 2000;123(11):2297–2305. doi: 10.1093/brain/123.11.2297.
39. Ahlskog J.E., Muentner M.D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16(3):448–458. doi: 10.1002/mds.1090.
40. Chase T.N., Engber T.M., Mouradian M.M. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1996;69:497–501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8615171>.
41. Blanchet P.J., Konitsiotis S., Chase T.N. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord*. 1998;13(5):798–802. doi: 10.1002/mds.870130507.
42. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L., Armellino K., Di Iorio A., Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesias of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):141–143. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707325>.
43. Wolf E., Seppi K., Katzenschlager R., Hochschorner G., Ransmayr G., Schwingsenschuh P. et al. Long-term antidykinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(10):1357–1363. doi: 10.1002/mds.23034.
44. Rajput A.H., Rajput A., Lang A.E., Kumar R., Uitti R.J., Galvez-Jimenez N. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord*. 1998;13(5):851. doi: 10.1002/mds.870130520.
45. Lugging E., Wenning G.K., Bösch S., Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15(5):873–878. doi: 10.1002/1531-8257(200009)15:5<873::aid-mds1017>3.0.co;2-i.
46. Snow B.J., Macdonald L., McAuley D., Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(2):82–85. doi: 10.1097/00002826-200003000-00004.
47. Da Silva-Junior F.P., Braga-Neto P., Sueli Monte F., de Bruin V.M. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(7):449–452. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2005.05.008.
48. Sawada H., Oeda T., Kuno S., Nomoto M., Yamamoto K., Yamamoto M. et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(12):e125298. doi: 10.1371/journal.pone.0015298.

49. Goetz C.G., Stebbins G.T., Chung K.A., Hauser R.A., Miyasaki J.M., Nicholas A.P. et al. Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov Disord.* 2013;28(3):341–346. doi: 10.1002/mds.25321.
50. Verhagen Metman L., Del Dotto P., van den Munckhof P., Fang J., Mouradian M.M., Chase T.N. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;50(5):1323–1326. doi: 10.1212/wnl.50.5.1323.
51. Metman L.V., Del Dotto P., LePoole K., Konitsiotis S., Fang J., Chase T.N. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol.* 1999;56(11):1383–1386. doi: 10.1001/archneur.56.11.1383.
52. Pahwa R., Tanner C.M., Hauser R.A., Isaacson S.H., Nausieda P.A., Truong D.D. et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(8):941–949. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0945.
53. Růzicka E., Streitová H., Jech R., Kanovský P., Roth J., Rektorová I. et al. Amantadine infusion in treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2000;107(11):1297–1306. doi: 10.1007/s007020070019.
54. Del Dotto P., Pavese N., Gambaccini G., Bernardini S., Metman L.V., Chase T.N., Bonuccelli U. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2001;16(5):515–520. doi: 10.1002/mds.1112.
55. Левин О.С. Острые декомпенсации при болезни Паркинсона. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2011;(17):22–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21651334>.
56. Martinez-Martin P., Catalan M.J., Benito-Leon J., Moreno A.O., Zamarbide I., Cubo E. et al. Impact of fatigue in Parkinson's disease: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Qual Life Res.* 2006;15(4):597–606. doi: 10.1007/s11136-005-4181-0.
57. Ory-Magne F., Corvol J.C., Azulay J.P., Bonnet A.M., Brefel-Courbon C., Damier P. et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology.* 2014;82(4):300–307. doi: 10.1212/WNL.0000000000000050.
58. Taus C., Giuliani G., Pucci E., D'Amico R., Solari A. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002818. doi: 10.1002/14651858.CD002818.
59. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E., Offord K.P., Schroeder D.R., Ho M.M. et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology.* 1996;46(6):1551–1556. doi: 10.1212/wnl.46.6.1551.
60. Inzelberg R., Bonuccelli U., Schechtman E., Miniowich A., Strugatsky R., Ceravolo R. et al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(9):1375–1379. doi: 10.1002/mds.20968.

References

1. Dorsy E.R., Elbaz A., Nichols E., Abd-Allah F., Abdelalim A., Adsuar J.C. et al. Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990–2016: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939–953. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
2. Gibb W.R., Lees A.J. The Relevance of the Lewy Body to the Pathogenesis of Idiopathic Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):745–752. doi: 10.1136/jnnp.51.6.745.
3. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W. et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disorders.* 2015;30(12):1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424.
4. Grosset D., Taurah L., Burn DJ., MacMahon D., Forbes A., Turner K. et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(5):465–469. doi: 10.1136/jnnp.2006.098327.
5. Grosset D. Clinical diagnosis of parkinsonism and tremor. In: Okun M., Grosset K., Fernandez H., Grosset D. (eds) *Parkinson's Disease: Clinician's Desk Reference.* Boca Raton, Florida: CRC Press; 2009. p. 176.
6. Clarke C.E., Davies P. Systematic Review of Acute Levodopa and Apomorphine Challenge Tests in the Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(5):590–594. doi: 10.1136/jnnp.69.5.590.
7. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y., Barton B., de Bie R.M.A., Seppi K. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(8):1248–1266. doi: 10.1002/mds.27372.
8. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R., Bonuccelli U., Burn D., Deuschl G. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):5–15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
9. Parkinson Study Group. A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease: The TEMPO Study. *Arch Neurol.* 2002;59(12):1937–1943. doi: 10.1001/archneur.59.12.1937.
10. Olanow C.W., Rascol O., Hauser R., Feigin P.D., Jankovic J., Lang A. et al. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1268–1278. doi: 10.1056/NEJMoa0809355.
11. 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. *New Engl J Med.* 2000;342(20):1484–1491. doi: 10.1056/NEJM200005183422004.
12. Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S., Kieburtz K., Lang A., Marek K. et al. Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease: A 4-year Randomized Controlled Trial. *Arch Neurol.* 2004;61(7):1044–1053. doi: 10.1001/archneur.61.7.1044.
13. Holloway R., Marek K., Biglan K., Dick A., Fahn S., Julian-Baros E. et al. Long-term Effect of Initiating Pramipexole vs Levodopa in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2009;66(5):563–570. doi: 10.1001/archneur.66.1.nct90001.
14. Garcia-Ruiz P.J., Martinez Castrillo J.C., Alonso-Canovas A., Herranz Barcenas A., Vela L., Sanchez Alonso P. et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):840–844. doi: 10.1136/jnnp-2013-306787.
15. Shipilova N.N., Titova N.V., Kokaeva Z.G., Fedosova A.S., Klimov E.A., Katunina E.A. A clinical and genetic study of impulsive-compulsive disorders in patients with Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(10):4–9. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20181181014.
16. 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.
17. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1995;46:399–405. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8821075>.
18. Stoof J.C., Booij J., Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications? *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94:4–6. doi: 10.1016/0303-8467(92)90006-o.
19. Butzer J.F., Silver D.E., Sahs A.L. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology.* 1975;25(7):603–606. doi: 10.1212/wnl.25.7.603.
20. Parkes J.D., Baxter R.C., Marsden C.D., Rees J.E. Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974;37(4):422–426. doi: 10.1136/jnnp.37.4.422.
21. Katunina E.A., Avakyan G.N., Titova N.V., Bezdolny Yu.N., Malykhina E.A. Levodopa: from a discovery to new elaborations. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010;110(4):97–103. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-neurologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/4/031997-72982010418>.
22. Deleu D., Northway M.G., Hanssens Y. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Used in the Treatment of Parkinson's Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(4):261–309. doi: 10.2165/0003088-200241040-00003.
23. Rajput A.H. Levodopa Prolongs Life Expectancy and Is Non-Toxic to Substantia Nigra. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001;8(2):95–100. doi: 10.1016/s1353-8020(01)00023-2.
24. Levin O.S. Treatment of early-stage Parkinson's disease. *V mire lekarstv: Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya = In the World of Drugs: Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy.* 2001;1:41–47. (In Russ.).
25. Titova N., Levin O., Katunina E., Ray Chaudhuri K. 'Levodopa Phobia': A Review of a Not Uncommon and Consequential Phenomenon. *NPI Parkinsons Dis.* 2018;4:31. doi: 10.1038/s41531-018-0067-z.
26. Ku S., Glass G.A. Age of Parkinson's Disease Onset as a Predictor for the Development of Dyskinesia. *Mov Disord.* 2010;25(9):1177–1182. doi: 10.1002/mds.23068.
27. Fahn S., Oakes D., Shoulson I., Kieburtz K., Rudolph A., Lang A. et al. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2498–2508. doi: 10.1056/NEJMoa033447.

28. Fahn S., Isgreen W.P. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology*. 1975;25(8):695–700. doi: 10.1212/wnl.25.8.695.
29. 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.
30. Aquino C.C., Fox S.H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord*. 2015;30(1):80–89. doi: 10.1002/mds.26125.
31. Stocchi F., Antonini A., Barone P., Tinazzi M., Zappia M., Onofri M. et al. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(2):204–211. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.10.027.
32. Chou K.L., Stacy M., Simuni T., Miyasaki J., Oertel W.H., Sethi K. et al. The spectrum of «off» in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;51:9–16. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.001.
33. 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.
34. Nutt J.G., Woodward W.R., Hammerstad J.P., Carter J.H., Anderson J.L. The «on-off» phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med*. 1984;310(8):483–488. doi: 10.1056/NEJM198402233100802.
35. Leenders K.L., Poewe W.H., Palmer A.J., Brenton D.P., Frackowiak R.S. Inhibition of L-[18F]fluorodopa uptake into human brain by amino acids demonstrated by positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1986;20(2):258–262. doi: 10.1002/ana.410200212.
36. Baruzzi A., Contin M., Riva R., Procaccianti G., Albani F., Tonello C. et al. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol*. 1987;10(6):527–537. doi: 10.1097/00002826-198712000-00004.
37. Katunina E.A., Titova N.V. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: pathogenesis, clinical features, treatment approaches. *Farmateka = Farmateka*. 2014;(10–3):58–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22374467>.
38. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*. 2000;123(11):2297–2305. doi: 10.1093/brain/123.11.2297.
39. Ahlskog J.E., Muentner M.D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16(3):448–458. doi: 10.1002/mds.1090.
40. Chase T.N., Engber T.M., Mouradian M.M. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1996;69:497–501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8615171>.
41. Blanchet P.J., Konitsiotis S., Chase T.N. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord*. 1998;13(5):798–802. doi: 10.1002/mds.870130507.
42. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L., Armellino K., Di Iorio A., Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):141–143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707325>.
43. Wolf E., Seppi K., Katzenschlager R., Hochschorner G., Ransmayr G., Schwingenschuh P. et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(10):1357–1363. doi: 10.1002/mds.23034.
44. Rajput A.H., Rajput A., Lang A.E., Kumar R., Uitti R.J., Galvez-Jimenez N. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord*. 1998;13(5):851. doi: 10.1002/mds.870130520.
45. Luginer E., Wenning G.K., Bösch S., Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15(5):873–878. doi: 10.1002/1531-8257(200009)15:5<873::aid-mds1017>3.0.co;2-i.
46. Snow B.J., Macdonald L., Mcauley D., Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(2):82–85. doi: 10.1097/00002826-200003000-00004.
47. Da Silva-Junior F.P., Braga-Neto P., Sueli Monte F., de Bruin V.M. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(7):449–452. doi: 10.1016/j.parkreldis.2005.05.008.
48. Sawada H., Oeda T., Kuno S., Nomoto M., Yamamoto K., Yamamoto M. et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(12):e15298. doi: 10.1371/journal.pone.0015298.
49. Goetz C.G., Stebbins G.T., Chung K.A., Hauser R.A., Miyasaki J.M., Nicholas A.P. et al. Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov Disord*. 2013;28(3):341–346. doi: 10.1002/mds.25321.
50. Verhagen Metman L., Del Dotto P., van den Munckhof P., Fang J., Mouradian M.M., Chase T.N. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(5):1323–1326. doi: 10.1212/wnl.50.5.1323.
51. Metman L.V., Del Dotto P., LePoole K., Konitsiotis S., Fang J., Chase T.N. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol*. 1999;56(11):1383–1386. doi: 10.1001/archneur.56.11.1383.
52. Pahwa R., Tanner C.M., Hauser R.A., Isaacson S.H., Nausieda P.A., Truong D.D. et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):941–949. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0943.
53. Růžicka E., Streitová H., Jech R., Kanovský P., Roth J., Rektorová I. et al. Amantadine infusion in treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2000;107(11):1297–1306. doi: 10.1007/s007020070019.
54. Del Dotto P., Pavese N., Gambaccini G., Bernardini S., Metman L.V., Chase T.N., Bonuccelli U. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2001;16(3):515–520. doi: 10.1002/mds.1112.
55. Levin O.S. Acute decompensations in Parkinson's disease. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2011;(17):22–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21651334>.
56. Martinez-Martin P., Catalan M.J., Benito-Leon J., Moreno A.O., Zamarbide I., Cubo E. et al. Impact of fatigue in Parkinson's disease: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Qual Life Res*. 2006;15(4):597–606. doi: 10.1007/s11136-005-4181-0.
57. Ory-Magne F., Corvol J.C., Azulay J.P., Bonnet A.M., Brefel-Courbon C., Damier P. et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014;82(4):300–307. doi: 10.1212/WNL.0000000000000050.
58. Taus C., Giuliani G., Pucci E., D'Amico R., Solari A. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002818. doi: 10.1002/14651858.CD002818.
59. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E., Offord K.P., Schroeder D.R., Ho M.M. et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology*. 1996;46(6):1551–1556. doi: 10.1212/wnl.46.6.1551.
60. Inzelberg R., Bonuccelli U., Schechtman E., Miniowich A., Strugatsky R., Ceravolo R. et al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(9):1375–1379. doi: 10.1002/mds.20968.

Информация об авторах:

Титова Наталия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; научный сотрудник отдела нейродегенеративных заболеваний, Федеральный центр мозга и нейротехнологий; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10; e-mail: nattitova@yandex.ru

Португев Артем Алексеевич, студент Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: interceptle@gmail.com

Information about the authors:

Nataliya V. Titova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Researcher of the Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies; 1, Bldg. 10, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: nattitova@yandex.ru

Artem A. Portugev, Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: interceptle@gmail.com