

С. Н. Иллариошкин  
Ю.А. Селиверстов



# Болезнь Паркинсона

Справочник  
практикующего специалиста

Москва 2019

# Синдранол®

Ропинирол пролонгированного действия

2 мг, 4 мг, 8 мг №28



## ТОЧНОСТЬ И КОНТРОЛЬ НАДОЛГО

ПОМОЩЬ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА<sup>1</sup>

1. Синдранол® Инструкция по медицинскому применению.



РЕКЛАМА SYN\_M\_11/2018

#### ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СИНДРАНОЛ®

**Торговое название:** Синдранол. **МНН:** ропинирол. **ПОКАЗАНИЯ:** Болезнь Паркинсона: 1) монотерапия ранних стадий заболевания у пациентов, нуждающихся в дофаминергической терапии, чтобы отсрочить назначение препаратов леводопы; 2) в качестве комбинированной терапии у пациентов, получающих препараты леводопы, в целях повышения эффективности леводопы, включая контроль флуктуаций терапевтического действия леводопы (феномен «включения-выключения») и эффекта «ночная доза» на фоне хронической терапии леводопы, а также в целях снижения суточной дозы леводопы. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность, почечная недостаточность тяжелой степени; нарушения функции печени; возраст до 18 лет; период грудного вскармливания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. С осторожностью назначают ропинирол пациентам с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** галлюцинации, сонливость, головокружение, гипотензия, тошнота, боли в животе, диспепсия, рвота, запор, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, психотические реакции, синдром импульсивных влечений, повышение либидо, обморок, нарушения функции печени.

РУ ПП-003786



Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС».

121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8. Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



— *Научный* —  
**ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ**



Национальное общество по изучению болезни  
Паркинсона и расстройств движений.

С. Н. Иллариошкин, Ю.А. Селиверстов

# **Болезнь Паркинсона**

Справочник практикующего специалиста

В справочнике излагаются основные сведения о болезни Паркинсона, клинике, диагностике и возможностях ее лечения. Рассмотрены основные группы препаратов.

© Все права защищены.

Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Москва 2019

## Содержание

<b>Общие сведения о болезни Паркинсона (БП)</b> .....	3
Факторы риска и диагностика .....	3
Молекулярные механизмы .....	5
Прогрессирование БП .....	7
Клинические проявления .....	8
Клиническая система оценки .....	9
Заключение .....	9
<b>Лекарственная терапия БП</b> .....	10
Леводопа .....	10
Моторные осложнения терапии леводопой .....	11
Ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы (ИДДК) .....	11
Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) .....	11
Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (ИКОМТ) .....	12
Холиноблокаторы .....	12
Ингибиторы моноаминоксидазы-В (ИМАО-В) .....	12
Амантадин .....	13
Заключение .....	13
<b>Ропинирол — АДР для терапии первой линии</b> .....	15
Применение ропинирола с длительным высвобождением на ранней стадии БП .....	15
Применение ропинирола с длительным высвобождением на развернутой и поздней стадиях БП .....	16
Коррекция «ночных симптомов» у пациентов с БП .....	17
Препарат с длительным высвобождением и проблема приверженности пациентов лечению .....	18
Практические аспекты применения ропинирола с длительным высвобождением в лечении БП .....	20
Заключение .....	23
Список сокращений .....	23
Список литературы .....	24

## Общие сведения о болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) — это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое чаще всего проявляется клинически у людей старше 60 лет. БП характеризуется в первую очередь характерными моторными симптомами: гипокинезией, тремором покоя, мышечной ригидностью и постральной неустойчивостью (Connolly and Lang, 2014). У большинства пациентов до постановки диагноза и после развития первичных моторных проявлений появляются немоторные симптомы, которые могут крайне негативно влиять на качество жизни (NICE Guidelines, 2006).

По оценкам Европейской ассоциации БП (EPDA), заболеванием поражены примерно 6,3 миллиона человек в мире, причем распространенность БП к 65-летнему возрасту составляет 1%. Таким образом, БП является вторым по частоте возникновения нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера (Bertram and Tanzi, 2006).

### Факторы риска и диагностика

Хотя точная этиология БП остается неустановленной, обнаружены как генетические, так и средовые факторы ее развития, взаимодействие которых и лежит в основе развивающейся нейродегенерации (Shulman et al., 2011).

Наиболее изученные факторы риска включают: возраст более 60 лет, мужской пол, наследственность и контакт с хозяйственными загрязнителями окружающей среды (например, пестицидами).

Национальный институт здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) рекомендует направлять пациентов с моторными симптомами БП к профильному специалисту для дифференциальной диагностики, поскольку многие нейродегенеративные заболевания могут проявляться одинаково.

Диагноз БП обычно основывается на клинико-диагностических критериях Британского общества болезни Паркинсона.

*Клинико-диагностические критерии Британского общества болезни Паркинсона (адаптировано из Gibb and Lee, 1988)*

## Шаг 1. Диагностика синдрома паркинсонизма

- Брадикинезия (замедление инициации произвольных движений с прогрессирующим уменьшением скорости и амплитуды повторных действий)
- По меньшей мере одно из следующих условий:
  1. Мышечная ригидность
  2. Тремор в покое с частотой 4–6 Гц
  3. Неустойчивость позы, не вызванная первичной зрительной, вестибулярной, мозжечковой или проприоцептивной дисфункцией

## Шаг 2. Критерии исключения БП

- Повторные инсульты в анамнезе с пошаговым прогрессирующим проявлением паркинсонизма
- Повторные травмы головы в анамнезе
- Четко определенный энцефалит в анамнезе
- Окулогирные кризы
- Прием нейролептиков при возникновении симптомов
- Более одного родственника со схожим заболеванием
- Длительная ремиссия
- Строго односторонние проявления спустя три года от начала заболевания
- Надъядерный паралич зрения
- Мозжечковые симптомы
- Раннее тяжелое вовлечение вегетативной нервной системы
- Ранняя тяжелая деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса
- Симптом Бабинского
- Опухоль мозга или сообщающаяся гидроцефалия на КТ/МРТ-снимках
- Отсутствие ответа на высокие дозы леводопы (после исключения мальабсорбции)
- Отравление 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (MPTP)

## Шаг 3. Дополнительные проспективные положительные критерии БП.

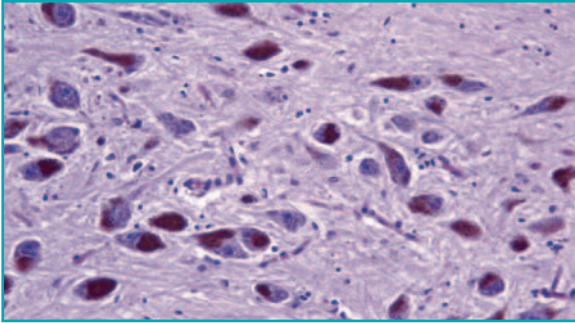
Для достоверного диагноза необходимо наличие трех и более из них:

- Односторонние проявления в начале заболевания
- Тремор в покое
- Нарастание симптомов
- Стойкая асимметрия симптомов с большей их выраженностью на изначально вовлеченной стороне
- Отличный ответ (70–100%) на терапию леводопой
- Хореический гиперкинез, вызванный леводопой
- Сохранность ответа на терапию леводопой в течение 5 и более лет
- Продолжительность заболевания 10 и более лет

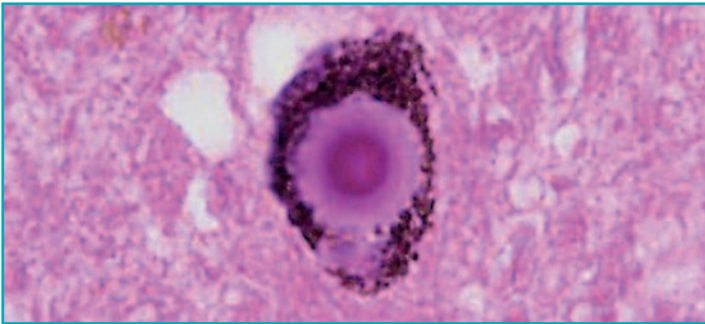
### **Молекулярные механизмы**

Патогномичным маркером БП являются специфические нейрональные включения – тельца Леви (ТЛ). Они представляют собой богатые белком структурированные агрегаты, которые содержат фосфорилированный альфа-синуклеин и находятся в цитоплазме клеток специфических отделов мозга пациентов с БП (Mezey et al., 1998). Хотя функции белка альфа-синуклеина неясны, генетические исследования наследственных и спорадических форм БП обнаружили точковые мутации и мультипликации данного гена, что позволило говорить о его центральной роли в этиологии БП (Cookson, 2009). Предполагается, что альфа-синуклеин с измененной конформацией формирует крупные кластеры амилоидных фибрилл, которые вызывают дисфункцию и гибель нервных клеток.

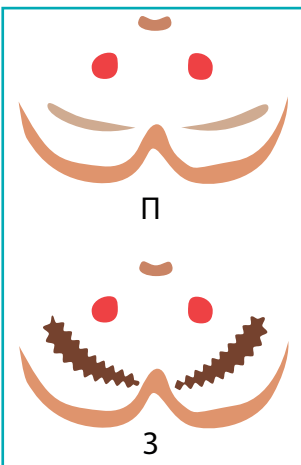
Внутриклеточное накопление амилоидных фибрилл, содержащих альфа-синуклеин, может негативно влиять на состояние клетки путем подавления нормальных механизмов деградации белка, секвестрации функциональных белков, нарушения аксонального транспорта, а также за счет индукции окислительного стресса, воспаления, дисфункции синапсов и митохондрий. У пациентов с БП накопление ТЛ в дофаминергических нейронах компактной части черного вещества (ЧВ) приводит к возникновению очевидных моторных симптомов. Дофаминергические клетки обычно содержат меланин, поэтому их гибель выглядит как депигментация ЧВ в среднем мозге умерших пациентов с БП. Накопление ТЛ и гибель нейронов не ограничиваются дофаминергическими нейронами, предполагается, что немоторные симптомы болезни вызваны гибелью других типов нервных клеток. Многие исследователи считают, что патологическая форма альфа-синуклеина, склонная к агрегации, трансинаптически передается от нейрона к нейрону, так что с течением времени все больше участков мозга подвержены накоплению альфа-синуклеина в связи с его распространением вдоль проводящих путей в центральной нервной системе (Yasuda et al., 2013).



Гистологический срез: тельца Леви



Тельце Леви



Срез среднего мозга пациента с БП (П)  
и здорового человека (3).  
Видна депигментация ЧВ при БП.



### Прогрессирование БП

В 2003 году Braak et al. опубликовали стадийную систему, которая проводит корреляцию между локализацией синуклеиновой патологии в мозге и симптомами БП. Исследовав препараты мозга более 100 умерших пациентов с БП, исследователи обнаружили предсказуемый алгоритм распространения патологического альфа-синуклеина, связывающий его локализацию со стадией и симптомами БП. Согласно гипотезе Braak, альфа-синуклеиновые агрегаты и ТЛ начинают формироваться за 15–20 лет до появления симптомов. Лишь на 3-й стадии, когда погибло достаточное количество нейронов ЧВ, появляются моторные симптомы и пациент обращается к врачу. Согласно гипотезе Braak, синуклеиновая патология предсказуемо распространяется по проводящим путям мозга. Однако, часть случаев БП отклоняется от схемы, предложенной Braak (Halliday et al., 2012). Это может быть связано, в частности, с теми или иными сопутствующими заболеваниями, поскольку у пациентов с длительным течением болезни и отсутствием коморбидности предсказанное прогрессирование соблюдается достаточно четко (Halliday et al., 2003).

Нейроны ЧВ производят основное количество дофамина, транспортируемого в стриатум, и когда утрачены 60% из них, нехватка нейромедиатора в стриатуме достигает 80%, что приводит к развитию моторных симптомов (Shulman et al., 2010). Чтобы компенсировать эту нехватку, симптоматическое лечение БП включает заместительную терапию предшественником дофамина (леводопой) или назначение агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). По показаниям могут назначаться и другие препараты, корригирующие различные звенья нейротрансмиссивного дисбаланса при БП. Гибель других типов нейронов, например, адренергических, серотонинергических и холинергических, предположительно связана с симптомами, не реагирующими на лечение дофамином.



Алгоритм распространения ТЛ согласно гипотезе Braak и соавторов

## Клинические проявления

Существующая гипотеза патогенеза БП рассматривает ее как болезнь с длительным продромальным периодом, причем немоторные симптомы могут появляться за 15 и более лет до постановки диагноза (Connolly and Lang, 2014). Наиболее типичны гипосмия, нарушения поведения в фазу быстрого сна, констипация, депрессия, повышенная утомляемость. Клинический диагноз становится возможным при манифестации основных моторных проявлений БП.

*Симптомы БП и частота их возникновения  
(по Connolly and Lang, 2010, с изменениями)*

Симптомы	Время возникновения	Частота, %
<i>Ранняя стадия</i>		
Гипосмия	До постановки диагноза	25-97
Повышенная утомляемость	До постановки диагноза	60
Депрессия	До постановки диагноза	25
Поведенческие расстройства фазы быстрого сна	До постановки диагноза	30–60
Констипация	До постановки диагноза	30
<i>Во время постановки диагноза</i>		
Тремор в покое		70
Брадикинезия		100
Мышечная ригидность		90
<i>Поздняя стадия</i>		
Устойчивые к лечению аксиальные симптомы	5-10 лет после постановки диагноза	90
Застывания/неустойчивость позы/падения		90
Дисфагия		50
Тревожность		55
Вегетативные расстройства	5-10 лет после постановки диагноза	15
Постуральная гипотония		
Слюнотечение		30
Недержание мочи		35
Никтурия		35
Половая дисфункция		20
Когнитивные нарушения	Вероятность возрастает со временем	35-50

### Клиническая система оценки

Количественная оценка проявлений БП помогает проследить за развитием симптомов и выбрать оптимальную терапию. Хотя для этого разработано несколько шкал, наиболее часто используют Унифицированную оценочную шкалу БП (UPDRS). Ее разработала и усовершенствовала рабочая группа Общества двигательных расстройств. Эта шкала оценивает функциональность пациента по четырем категориям: 1) мыслительные процессы, поведение и настроение; 2) повседневная деятельность; 3) движения; 4) осложнения (Movement Disorder Society, 2003),

*Унифицированная оценочная шкала БП (UPDRS) состоит из трех компонентов и 44 секций, каждая из которых оценивается от 0 до 4*

- Компонент 1** мыслительные процессы, поведение и настроение 4 секции (1-4)  
*Включает мышление, умственные расстройства, депрессию, мотивацию и инициативу*
- Компонент 2** повседневная деятельность 13 секций (5-17)  
*Возможность выполнять без помощи повседневные дела, такие как одевание, ходьба, письмо и др.*
- Компонент 3** движения 27 секций (18-44)  
*Двигательные расстройства такие как тремор, ригидность, поза, устойчивость, брадикинезии*

*UPDRS (адаптировано из <http://languagelog ldc.upenn.edu/>)*

### Заключение

С тех пор как Джеймс Паркинсон впервые описал заболевание в 1817 году, был проделан долгий путь к пониманию молекулярных механизмов и прогрессирования заболевания. Сейчас мы знаем, что развитие БП связано с распространением патологической формы альфа-синуклеина в предсказуемые области мозга. Знание общих закономерностей развития и прогрессирования патологического процесса позволяет клиницистам отслеживать заболевание и лечить его симптомы. К сожалению, предотвращение или прекращение формирования ТЛ пока невозможно. Поэтому имеющиеся методы лечения направлены на смягчение эффектов развивающейся нейродегенерации.

## Лекарственная терапия БП

Большинство разработанных к настоящему времени препаратов, применяемых при БП, действуют на дофаминовую систему с целью облегчения моторных симптомов, которые являются ведущей причиной обращения пациентов за медицинской помощью. Золотым стандартом терапии таких симптомов, с момента внедрения в практику в 1960-х годах, является леводопа — прекурсор дофамина. К сожалению, при длительном (5–10 лет) применении у пациентов с БП отмечаются снижение ее эффективности и инвалидизирующие моторные осложнения. С середины 1970-х годов был разработан ряд препаратов из группы АДР, которые обеспечивают умеренный контроль моторных симптомов при сниженной частоте моторных осложнений (Alobaidi and Pall, 2013). Большинство современных руководств рекомендуют назначать эти препараты на ранних стадиях заболевания (NICE Guidelines, 2006; Ferreira et al., 2013; Miyasaki et al., 2002). Тем не менее, с прогрессированием БП до развернутой стадии для достаточного контроля моторных симптомов практически всем пациентам на определенном этапе необходимо присоединение леводопы как наиболее эффективного средства. Лечение болезни на развернутой стадии, как правило, включает назначение леводопы в сочетании с другими лекарствами. Группы препаратов, применяемые для лечения БП и механизмы их действия представлены на рисунке. В таблице дается сравнение терапевтических опций и показаний к назначению этих лекарств.

### Леводопа

Леводопа, или L-ДОФА, является прекурсором нейромедиатора дофамина. В отличие от последнего она проникает через гематоэнцефалический барьер, что делает ее идеальным средством для восполнения недостатка дофамина при БП. Однако конвертация леводопы в дофамин происходит и в периферических тканях еще до того, как препарат достигнет места действия. Поэтому леводопу обычно назначают в сочетании с ингибиторами ДОФА декарбоксилазы (ИДДК) с целью избежать ее преждевременного метаболизма. Леводопа обычно не рекомендована в качестве терапии первой линии на ранних стадиях БП, кроме случаев изначально тяжелых моторных проявлений и некоторых других особых ситуаций (NICE Guidelines, 2006; Ferreira et al., 2013; Miyasaki et al., 2002). Этот препарат в комбинации с ИДДК обычно используется в более «продвинутых» стадиях БП. К наиболее частым побочным эффектам длительного лечения леводопой от-

носятся моторные осложнения – флуктуации и дискинезии. При появлении таких осложнений (в среднем через 4–5 лет от начала лечения леводопой) для их контроля могут применяться другие препараты.

### **Моторные осложнения терапии леводопой**

#### **Феномен «истощения» дозы.**

В начале лечения леводопа обеспечивает хороший 4-5-часовой контроль симптомов, но постепенно перед следующей дозой может наблюдаться некоторое уменьшение эффективности этого контроля (т.н. «истощение» или «изнашивание»). Спустя годы от начала приема такое «истощение» происходит быстрее.

#### **Феномен «включения-выключения».**

У некоторых пациентов моторные флуктуации имеют более выраженный характер: наблюдаются внезапные изменения контроля движений, которые могут зависеть или даже не зависеть от очередного приема препарата. Этот вариант моторных флуктуаций получил название феномена «включения-выключения»

#### **Дискинезия.**

При терапии леводопой могут наблюдаться патологические произвольные движения (дискинезии) различных типов, таких как хорей или дистония. Эпизоды дискинезии соответствуют минимальной, максимальной или обеим перечисленным концентрациям леводопы в плазме крови, появляясь в среднем спустя 5–10 лет от начала терапии (Obeso, Olanow, and Nutt, 2000).

### **Ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы (ИДДК)**

ИДДК подавляют действие декарбоксилазы ароматических L-аминокислот — фермента, обеспечивающего синтез дофамина из L-ДОФА. ИДДК не проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому метаболизм L-ДОФА ингибируется ими только в периферических тканях. ИДДК назначаются вместе с леводопой, что позволяет снизить ее дозу и увеличить биодоступность. Сами эти препараты не связаны с развитием каких-либо побочных эффектов и применяются не как самостоятельные лекарственные препараты, а как стандартные адьюванты к леводопе.

### **Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР)**

АДР представляют собой относительно небольшие молекулы, которые напрямую активируют дофаминовые рецепторы, компенсируя низкий уровень этого медиатора при БП. По химической структуре они делятся на две группы: эрголиновые и неэрголиновые соединения. Эрголиновые АДР (производные спорыньи) были разработаны первыми и имеют широкий профиль рецепторного действия, приводящий к большому числу значимых нежелательных эффектов. Неэрголиновые соединения, разработанные позднее, более селективны и вызывают меньше побочных эффектов. АДР обеспечивают умеренный контроль моторных симпто-

мов при небольшой частоте двигательных осложнений (Alobaidi and Pall, 2013). На ранних стадиях БП ответ на эти препараты в качестве монотерапии может быть вполне удовлетворительным. В силу этого АДР рекомендованы в качестве терапии первой линии в начале заболевания и в качестве дополнительной терапии к леводопе в развернутых стадиях. Их побочные эффекты включают тошноту, отеки, ортостатическую гипотензию, сонливость, расстройства контроля побуждений и галлюцинации (Pahwa et al., 2006).

### **Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (ИКОМТ)**

ИКОМТ подавляют действие катехол-О-метилтрансферазы — фермента, утилизирующего в периферических тканях ряд нейромедиаторов, включая дофамин. ИКОМТ всегда назначается в комбинации с леводопой/ИДДК для продления периода действия леводопы. Поскольку эти препараты помогают сгладить моторные флуктуации при терапии леводопой, их рекомендуют в качестве дополнения к ней на развернутых стадиях БП (Miyasaki et al., 2002; NICE guidelines, 2006; Ferreira et al, 2010). Побочные эффекты включают окрашивание мочи в темный цвет и, в ряде случаев, усиление нежелательных эффектов леводопы.

### **Холиноблокаторы**

Холиноблокаторы представляют собой небольшие молекулы, которые подавляют ацетилхолиновую импульсацию. Исторически они были первыми препаратами для лечения БП.

Предполагается, что для контроля движений необходим баланс дофамина и ацетилхолина в базальных ганглиях. Таким образом, при снижении концентрации дофамина у пациентов с БП относительно преобладающая в стриатуме ацетилхолиновая активность способствует развитию моторных симптомов (Aosaki et al, 2010). Для адекватной оценки эффективности холиноблокаторов на любой стадии БП было проведено недостаточно исследований; на практике чаще всего их назначают лишь при наличии выраженного тремора у пациентов относительно молодого возраста (Miyasaki et al., 2002; NICE guidelines, 2006; Ferreira et al., 2010).

### **Ингибиторы моноаминоксидазы-В (ИМАО-В)**

ИМАО-В подавляют действие семейства ферментов моноаминоксидаз типа В, которые отвечают за распад дофамина. Согласно большинству руководств, улучшение моторных симптомов под действием этих лекарств умеренно или ограничено, хотя иногда их можно применять в качестве монотерапии в начале заболевания и в качестве дополнительной терапии к леводопе/ИДДК на поздних стадиях БП (Miyasaki et al., 2002; Connolly and Lang, 2014; NICE guidelines, 2006). Побочными эффектами ИМАО-В могут быть головная боль, депрессия, психостимуляция, спутанность сознания и усиление нежелательных эффектов леводопы.



Механизм действия лекарств

человек ливедо, тошноту, отек лодыжек, сухость во рту, запор и нечеткость зрения (Connolly and Lang, 2014).

## Заключение

Как только пациенту выставлен диагноз БП, лечебное вмешательство необходимо для контроля симптомов заболевания. Стимуляция дофаминовых рецепторов как с помощью леводопы, так и с помощью препаратов АДР остается главным методом воздействия на клинические проявления БП. Лечение леводопой/ИДДК неизбежно практически у любого пациента, поскольку в основе заболевания лежит прогрессирующая нейродегенерация дофаминового nigrostriatalного пути. К сожалению, этот вид терапии хотя и весьма эффективен в отношении двигательных симптомов, приводит к тяжелым моторным осложнениям спустя 5–10 лет от начала применения. Поэтому большинство руководств рекомендуют применение других групп препаратов на ранних стадиях БП. В настоящее время собрано достаточно клинических данных, чтобы рекомендовать АДР и ИМАО-В в качестве начальной монотерапии и на развернутых стадиях болезни в качестве адъювантной терапии. Амантадин и холиноблокаторы используются для ограниченного контроля тех или иных симптомов заболевания в качестве вспомогательных средств.

## Амантадин

Амантадин является слабым антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов. Механизм его действия при БП точно не известен, однако некоторые исследователи предполагают, что, подавляя активацию NMDA-рецепторов, он является непрямым модулятором дофаминовой импульсации (Johnson et al., 2006). Большинство руководств не рекомендуют амантадиновые препараты в качестве монотерапии первой линии на ранних стадиях БП, но такой вариант возможен, если остальные препараты по какой-либо причине не показаны (Miyasaki et al., 2002; NICE guidelines, 2006; Ferreira et al., 2010). Амантадин может принести некоторую пользу в качестве дополнения к лечению леводопой/ИДДК, особенно при развитии дискинезий. Побочные эффекты включают галлюцинации, спутанность сознания, сетчатое ливедо, тошноту, отек лодыжек, сухость во рту, запор и нечеткость зрения

## Сравнение противопаркинсонических препаратов (Connolly and Lang, 2014, с изменениями)

Группа препаратов	Эффективность	Дозировка	Монотерапия	Адьювантная терапия	Показания
<b>Леводопа/ИДДК</b>					
Леводопа/ Карбидопа	1	Начальная 100/25 мг трижды в день; макс. 1500/375 мг/день и более в зависимости от симптомов	Да	Да	Все моторные симптомы
Леводопа/ Бенсеразид	1	Начальная 100/25 мг трижды в день; макс. 1500/375 мг/день и более в зависимости от симптомов	Да	Да	Все моторные симптомы
<b>АДР</b>					
Прамипексол	2	Начальная 0,125 трижды в день; макс. 4,5 мг/день	Да	Да	Все моторные симптомы
Ропинирол	2	Начальная 0,25 трижды в день; макс. 24 мг/день	Да	Да	Все моторные симптомы
Ропинирол пролонгированного действия	2	2 - 24 мг 1 раз в день	Да	Да	Все моторные симптомы
Ротиготин	2	Начальная 2 мг/сут; макс. 16 мг/сут	Да	Да	Все моторные симптомы
<b>ИМАО-В</b>					
Селегилин	3	2,5 мг раз в день; макс. 5 мг дважды в день	Да	Мало данных	Ранние легкие симптомы и моторные флуктуации
Разагилин	3	1 мг раз в день	Да	Да	Ранние легкие симптомы и моторные флуктуации
<b>ИКОМТ</b>					
Энтакапон	3	200 мг с каждой дозой леводопы; макс. 8 раз в день	Нет	Да	Моторные флуктуации
Толкапон	3	100-200 мг трижды в день	Нет	Да	Моторные флуктуации
<b>Ингибиторы NMDA-рецепторов</b>					
Амантадин	4	Начальная 100 мг раз в день, макс. 4 раза в день (обычно трижды)	Мало данных	Возможно	Нарушения позы и дискинезия
<b>Холиноблокаторы</b>					
Тригексифенидил	4	Начальная 1 мг раз в день, обычная поддерживающая доза 2 мг трижды в день	Мало данных	Мало данных	Тремор
Бипериден	4	Начальная 0,5-1 мг раз в день; обычная доза 1-2 мг в день	Мало данных	Мало данных	Тремор
Бензтропин	4	Начальная 0,5-1 мг раз в день; обычная доза 1-2 мг в день	Мало данных	Мало данных	Тремор

Эффективность оценивается от 1 (наиболее эффективно) до 5 (наименее эффективно)



## Ропинирол — АДР для терапии первой линии

Ропинирол – незрголиновый агонист дофаминовых рецепторов D2/D3 типа. Препарат ропинирола с немедленным высвобождением в течение многих лет используется за рубежом как для лечения ранней стадии БП (с целью отсрочить назначение препаратов леводопы и за счет этого развитие флуктуаций и дискинезий), так и на развернутой и поздней стадиях заболевания с целью коррекции уже развившихся флуктуаций и дискинезий. Показано, что при начале лечения БП с ропинирола частота лекарственных дискинезий оказывается ниже, чем при начале лечения с препаратов леводопы, даже после 10 лет наблюдения, несмотря на то, что обе группы пациентов в течение ряда лет принимали одни и те же препараты. В отношении ропинирола существуют косвенные экспериментальные и нейровизуализационные признаки, указывающие на нейропротективный потенциал препарата, который может быть опосредован стимуляцией D2-рецепторов.

### **Применение ропинирола с длительным высвобождением на ранней стадии БП**

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 6 месяцев (n=241) была изучена эффективность ропинирола у пациентов с ранней стадией БП (I-III стадии по Хен и Яру). Максимальная суточная доза была 8 мг. К концу исследования результат оценки моторных нарушений по UPDRS улучшился на 24% в группе ропинирола, на фоне приема плацебо ухудшился на 3%. При этом была отмечена хорошая переносимость ропинирола.

Эффективность ропинирола с длительным высвобождением в качестве монотерапии подтверждена в двойном слепом перекрестном исследовании длительностью 36 недель (EASE-PD Monotherapy study), которое предполагало назначение одной группе пациентов таблеток ропинирола с немедленным высвобождением, а другой группе пациентов – препарат с длительным высвобождением. Участники исследования имели I-III стадии по Хен и Яру и не принимали леводопу или АДР как минимум 2 недели до включения в исследование. Вместе с тем, допускалось одновременное применение селегилина, амантадина и холинолитиков. После 1-недельного приема плацебо все пациенты были разделены на группы, в каждой из которых происходило переключение препарата с немедленным высвобождением на препарат с длительным высвобождением в различ-

ной последовательности. Первоначальная доза препарата с длительным высвобождением составила 2 мг, а максимальная доза (24 мг/сут) достигалась с помощью титрования за 8 шагов. При приеме таблеток с немедленным высвобождением начальная доза составила 0,75 мг 3 раза в день, а та же максимальная доза (24 мг/сут) достигалась за 13 шагов. В результате на фоне приема препарата с немедленным высвобождением оценка по III части UPDRS снизилась на 8,9 баллов, а на фоне приема препарата с длительным высвобождением – на 10,4 балла, что указывало на примерно равную эффективность обеих лекарственных форм. Переключение с одной лекарственной формы ропинирола на другую в подавляющем большинстве случаев не сопровождалось существенными изменениями в состоянии пациентов, что также указывало на терапевтическую эквивалентность их доз. Лишь немногие пациенты требовали увеличения дозы при переключении с одного препарата на другой. Частота и профиль побочных эффектов при приеме обеих лекарственных форм были сопоставимы. Но, при этом, степень приверженности лечению при применении пролонгированного препарата была выше, чем при приеме традиционного препарата (97% против 88%).

Таким образом, исследования показывают, что ропинирол с длительным высвобождением – эффективное и безопасное средство лечения ранней стадии БП, которое, с одной стороны, обеспечивает адекватный контроль двигательных нарушений, а с другой стороны, позволяет отсрочить назначение леводопы или ограничиться ее минимальной дозой, что снижает риск развития флуктуаций и дискинезий.

### **Применение ропинирола с длительным высвобождением на развернутой и поздней стадиях БП**

Одной из важнейших проблем развернутой и поздней стадий БП служат моторные флуктуации и дискинезии, развивающиеся на фоне длительного приема препаратов леводопы. Для их коррекции прибегают к различным мерам – изменению кратности приема и/или дозы препарата леводопы, переходу на препараты леводопы с замедленным высвобождением, добавлению к схеме лечения АДР, ингибитора катехол-О-метилтрансферазы (ИКОМТ) или ИМАО-В. Метаанализ, основанный на непрямом сопоставлении эффективности трех групп вспомогательных средств, используемых в коррекции моторных флуктуаций, показал преимущество АДР над двумя другими классами препаратов.

Эффективность препарата ропинирола с длительным высвобождением при моторных флуктуациях была показана в плацебо-контролируемом исследовании EASE-PD Adjunct, включавшем 393 пациента с БП, которые нуждались в усилении противопаркинсонической терапии. К концу исследования (24-я неделя) все пациенты принимали как минимум 6 мг ропинирола, но при этом не менее 50% пациентов принимали максимальную дозу (24 мг/сут). Средняя доза ропинирола составила 18,8 мг/сут. На фоне приема ропинирола с длительным высвобожде-

## Показатели эффективности средств, корригирующих моторные флуктуации (по Stowe и соавт., 2010)

Группа препаратов	Длительность «выключения» ч/сут	Доза леводопы, мг/сут	UPDRS II, баллы	UPDRS III, баллы	Частота, дискинезий, OR	Выход из исследования, OR
Агонисты дофаминовых рецепторов	-1,54	-116	-2,05	-4,86	2,70	0,56
Ингибиторы КОМТ	-0,83	-52	-0,91	-2,02	2,50	1,06
Ингибиторы MAO	-0,93	-29	–	-2,90	0,94	0,74
Средний показатель	-1,05	-55,65	-1,31	-2,84	2,50	0,71

нием продолжительность периода «выключения» снизилась на 2,1 час в сутки (различие с плацебо составило 1,7 ч в сутки). Оценка по III части UPDRS снизилась на 6,5 баллов (на фоне плацебо – на 1,7 баллов), доза леводопы была снижена на 278 мг/сут (на фоне приема плацебо — на 164 мг/сут). В итоге исследования значительное улучшение отметили 42% больных (на фоне плацебо этот показатель оказался низким – 14%). Одновременно отмечены улучшение уровня повседневной активности, уменьшение выраженности депрессивной симптоматики, оцениваемой по шкале депрессии Бека, а также повышение качества жизни, оцениваемое по шкале PDQ-39. Уровень побочных эффектов был умеренным и свидетельствовал о хорошей переносимости препарата на развернутой и поздней стадиях БП.

Сопоставление эффективности двух лекарственных форм ропинирола было проведено в рамках исследования PREPARED, которое показало, что число респондеров, отмечавших уменьшение периода «выключения» на  $\geq 20\%$ , на фоне приема ропинирола с замедленным высвобождением было в 1,8 раз больше, чем на фоне приема препарата с немедленным высвобождением (66% против 51%). Более высокую эффективность можно объяснить более высокой дозой ропинирола, достигаемой при приеме формы с длительным высвобождением (18,6 мг против 10,4 мг/сут), при этом снижение суточной дозы леводопы в первом случае составило 162 мг, во втором – 113 мг. Неудивительно, что на фоне приема ропинирола с длительным высвобождением более значительно снизилась оценка по III части шкалы UPDRS (различие составило почти 2,3 балла), более значительно улучшилось и качество жизни. При этом частота побочных явлений при приеме ропинирола с длительным высвобождением (несмотря на более высокую дозу) была ненамного выше, чем при приеме препарата с немедленным высвобождением, а частота преждевременного прекращения приема препарата.

### Коррекция «ночных симптомов» у пациентов с БП

Пациенты с БП часто страдают от усиления моторных и немоторных проявлений заболевания, условно обозначаемых как «ночные симптомы» и обычно связанных с нарушением сна. По данным популяционных исследований, примерно

60% пациентов с БП страдают от тех или иных нарушений сна – в 2 раза чаще, чем лица того же возраста. Среди наиболее частых «ночных» симптомов, усиление в ночные и ранние утренние часы проявлений паркинсонизма, вызванное «истощением» эффекта принятой накануне дозы дофаминергических средств, синдром беспокойных ног, боль, никтурия, недержание мочи, нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глазных яблок, кошмарные сновидения и др.

Особенностью суточной динамики уровня дофамина в ЦНС, выявляемой у больных БП даже в отсутствие приема дофаминергических средств, является тенденция к снижению в ночные и ранние утренние часы, которая может усиливаться по мере прогрессирования заболевания и обостряться за счет ослабления действия дофаминергических средств, принятых накануне вечером. Применение препарата ропинирола с длительным высвобождением может существенно уменьшить выраженность этой проблемы.

Ретроспективный анализ результатов уже упоминавшегося исследования EASE-PD Adjunct показал, что в подгруппе пациентов с нарушением ночного сна отмечено достоверное уменьшение выраженности «ночных симптомов», оцениваемых с помощью шкалы PDSS, а также улучшение качества сна. Хотя длительность сна не претерпела существенных изменений, более значительная часть пациентов, принимавших ропиниrol, отметила уменьшение частоты ночных пробуждений (60% против 37% на плацебо). Важное значение имело также существенное уменьшение выраженности моторных нарушений при пробуждении (соответственно увеличилась часть пациентов, просыпавшихся утром в состоянии «включения»).

Таким образом, применение препарата ропинирола с длительным высвобождением, обеспечивающего контроль симптоматики в течение суток, может быть особенно важным при усилении симптомов заболевания в ночное время. Вместе с тем, следует иметь в виду, что далеко не все симптомы, возникающие или усиливающиеся в ночное время, вызваны недостаточностью дофамина. Нарушение сна может быть вызвано и избыточной дофаминергической стимуляцией, которая может способствовать фрагментации ночного сна и повышенной дневной сонливости. Поэтому выбору тактики лечения «ночных симптомов» должен предшествовать тщательный клинический анализ.

### **Препарат с длительным высвобождением и проблема приверженности пациентов лечению**

Достижение эффективности терапии невозможно без оценки соблюдения пациентом рекомендаций врача (приверженности пациентов лечению). Пациенты выполняют врачебные назначения далеко не в той степени, в которой этого от них ожидают врачи. В одном из исследований было показано, что абсолютная приверженность отмечается лишь у 10% больных, 51% пациентов пропускает хотя бы один прием препарата в неделю, а 21% пациентов – пропускают прием

препарата как минимум три раза в неделю. 82% пациентов допускают отклонения во времени приема препарата. Несвоевременный прием препарата или пропуск дозы могут приводить к нарастанию симптоматики и мучительному поиску другой схемы лечения, не всегда удобной и безопасной.

Нарушение приверженности пациентов принято разделять на первичное и вторичное. При первичном нарушении приверженности пациент никогда не выполнял назначения врача. Наиболее частые причины первичного нарушения приверженности лечению – несогласие с врачом относительно диагноза, низкий авторитет врача в глазах больного, отсутствие у больного явных симптомов заболевания и связанное с этим ощущение, что лечение не нужно, а также когнитивные нарушения или за пределами высокая стоимость лечения. Вторичное нарушение приверженности характеризуется тем, что пациент перестает следовать рекомендациям врача в процессе лечения. Наиболее частые причины вторичного нарушения приверженности к терапии – отсутствие воспринимаемой эффективности и побочное действие препаратов.

Не менее 20% пациентов с БП отличаются низкой приверженностью лечению. Примерно 50% пациентов хотя бы раз в неделю пропускает дозу препарата, а у 90% пациентов выявляются те или иные отклонения во времени приема препаратов. Даже среди пациентов, отличающихся в целом хорошей приверженностью лечению, всегда вовремя принимали препараты только 25% пациентов, а среди пациентов с более низкой приверженностью только 11% соблюдали рекомендованные интервалы между приемами препаратов. Однако даже эти цифры, повиному, завышают приверженность пациентов лечению.

Дополнительными факторами нарушения приверженности пациентов при БП могут служить сложная схема лечения, частое наличие депрессии и когнитивных нарушений, нереалистичные ожидания эффекта препарата. По мере прогрессирования БП схема лечения неизбежно усложняется, что может сопровождаться ослаблением степени приверженности пациентов назначениям врача. Пациенты с БП в среднем принимают  $5,2 \pm 0,4$  препарата, при этом средняя кратность приема составляет  $3,9 \pm 0,2$  раз в сутки. Показано, что приверженность обратно пропорциональна количеству приемов препарата в течение дня. Пациент, вынужденный принимать препарат много раз в день, испытывает объективные трудности при соблюдении сложной схемы лечения. При необходимости принимать препарат один раз в день уровень приверженности достигает 79%, при необходимости принимать препарат три раза в день – снижается до 65%, а при 4-кратном приеме – до 51%. Менее частый прием не только повышает приверженность лечению, но и служит фактором повышения качества жизни. С этой точки зрения *Синдранол*<sup>®</sup> (ропинирил с длительным высвобождением), принимаемый 1 раз в день, способен существенно повысить приверженность больных как на ранней, так и на поздней стадиях заболевания и тем самым повысить эффективность терапии БП.

Важно подчеркнуть, что приверженность приему АДР является особенно актуальной проблемой в силу ряда факторов: длительного периода титрования, отсутствия ощутимого эффекта лечения, возможности ухудшения симптомов на начальном этапе титрования дозы (за счет стимуляции пресинаптических ауторецепторов). Соответственно, ропинирол с длительным высвобождением способен повышать приверженность не только за счет возможности однократного приема в течение дня, но и за счет упрощения и ускорения процесса титрования дозы.

### **Практические аспекты применения ропинирола с длительным высвобождением в лечении БП**

Как и любой другой АДР, ропинирол с длительным высвобождением показан:

- на ранней стадии БП (с целью отсрочить назначение леводопы или минимизировать эскалацию ее дозы);
- на развернутой и поздней стадиях БП (для коррекции моторных или немоторных флуктуаций и дискинезий).

Ропинирол с длительным высвобождением, поддерживающий более стабильную концентрацию препарата в крови и обеспечивающий более постоянную (более физиологическую) стимуляцию дофаминовых рецепторов базальных ганглиев, может быть особенно полезным в предупреждении развития флуктуаций и дискинезий, однако это требует специального изучения.

В настоящее время препарат выпускается в таблетках, которые содержат 2, 4 и 8 мг ропинирола. Таблетки нельзя делить, так как это может привести к ускоренному всасыванию и превышению терапевтического уровня препарата в крови.

Если больной в момент начала приема ропинирола не получает АДР, то во избежание побочного действия препарат назначается путем медленного титрования. Более стабильная концентрация препарата в крови может улучшать переносимость препарата, что создает возможность упрощения титрования дозы. Хорошая переносимость ропинирола позволяет приблизиться к оптимальной дозе в течение относительно короткого времени.

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. Из прагматических соображений после достижения дозы 8 мг/сут титрование иногда целесообразно проводить медленнее, так как развитие полного лечебного эффекта может требовать нескольких недель. Но возможно и сохранение прежней скорости титрования. Рекомендуемая доза для поддерживающей терапии (как на ранней, так и на развернутой или поздней стадиях заболевания) может колебаться от 4 до 24 мг/сут. Наиболее часто применяемая доза — 12 мг/сут.

Пациенты должны принимать препарат примерно в одно и то же время суток, наиболее удобное для больного. Практический опыт показывает, что у пациентов

### *Ориентировочная схема титрования ропинирола с длительным высвобождением*

<b>Неделя</b>	<b>Доза</b>
1-я	2 мг 1 раз в день
2-я	4 мг 1 раз в день
3-я	6 мг 1 раз в день
4-7-я	8 мг 1 раз в день
8-11-я	12 мг 1 раз в день
12-15-я	16 мг 1 раз в день
16-19-я	20 мг 1 раз в день
20-....	24 мг 1 раз в день

с ранней стадией БП несколько более предпочтителен прием препарата в утренние часы. Время приема пищи может не учитываться.

У половины больных достигнутый эффект стабильно сохраняется не менее 3 лет — это позволяет отсрочить момент назначения леводопы, что бывает важно для пациентов молодого и среднего возраста. Если ропинирол начинает принимать пациент, уже находящийся на лечении леводопой, доза последней может быть снижена, что может отсрочить развитие дискинезий.

В тех случаях, когда ропинирол назначается вместо другого АДР, который в адекватной дозе оказался недостаточно эффективным или плохо переносится, нужно следовать определенным правилам. Возможны три схемы замены одного АДР на другой. Медленная схема предполагает постепенную отмену одного препарата и последующее титрование дозы второго препарата. 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 «провала» в состоянии пациента вследствие ослабления эффективности терапии. Если замену АДР производят из-за его недостаточной эффективности, то следует придерживаться принципа эквивалентности доз, согласно которому 1 мг прамипексола примерно соответствует по эффективности 4 мг ропинирола, 10 мг бромокриптина и 100 мг пирибедила.

Понятие эквивалентности доз условно и чаще всего предполагает сопоставление путем метаанализа результатов оценки эффективности дофаминергических препаратов с помощью шкалы UPDRS в разных исследованиях, проводимых на неодинаковых популяциях пациентов с БП, либо результатов немногочисленных исследований по переводу с одного препарата на другой. К сожалению, прямых сравнительных исследований проводится мало, поэтому к эквивалентным дозам надо относиться с известной осторожностью. К тому же разные авторы, основыв-

ваясь на разной методологии, приводят не во всем совпадающие данные.

Тем ценнее открытое исследование Lyons и Pahwa (2009), которые сравнили успешность перевода с прамипексола (в дозе 2–4,5 мг/сут) на ропинирол длительного высвобождения в трех группах больных при разных коэффициентах перевода – 1:3, 1:4 и 1:5. Перевод оказался наиболее успешным при соотношении доз 1:4: в этой группе у 65% пациентов не требовалась последующая коррекция дозы, 70% пациентов предпочли ропинирол, 90% пациентов продолжали принимать его в течение периода наблюдения. При переводе в соотношении 1:5 у половины больных требовалась коррекция дозы, у 40% – в сторону ее снижения. При переводе в соотношении 1:3 у большинства пациентов требовалось увеличение дозы. Таким образом, при переводе в соотношении 1:3 доза ропинирола оказывалась в большинстве случаев слишком низкой, а при соотношении 1:5 – слишком высокой. В целом, большая часть пациентов предпочли ропинирол, при этом основными аргументами были: снижение длительности периода «выключения», удобство приема 1 раз в день, уменьшение дневной сонливости. Пациенты, которые предпочли прамипексол, как правило, принимали препарат в максимальной дозе и имели более высокую длительность заболевания.

Данное исследование показывает, что отдельные пациенты могут быть более или менее чувствительны к тем или другим препаратам. В результате слишком низкое для данного пациента соотношение приведет к утрате эффекта терапии, а слишком высокое соотношение – к появлению побочных эффектов. В силу этого, после перевода часто требуется индивидуальная коррекция дозы нового препарата, для чего между врачом и пациентом должна существовать возможность обратной связи. Если замена агонистов проводится из-за плохой переносимости ранее принимаемого препарата, то при переключении новый препарат следует назначить в дозе ниже эквивалентной.

Профиль побочных эффектов у ропинирола длительного действия тот же, что и у других АДР. Наиболее часто отмечаются дневная сонливость и отеки нижних конечностей, которые выявляются при многолетнем применении примерно у трети больных. Другим важным ограничителем длительного применения АДР являются импульсивно-компульсивные расстройства (склонность к азартным играм, иррациональному шопингу, пищевой компульсии, сексуальной расторможенности, синдрому дофаминовой дизрегуляции, характеризующийся избыточным приемом препаратов леводопы), отмечаемые у 10–15% пациентов с БП. В основе импульсивно-компульсивных расстройств лежит патологическая сенситизация дофаминовых рецепторов частично денервированных лимбических структур. Возникает ли это осложнение одинаково часто при применении АДР с немедленным и длительным высвобождением, на сегодняшний день остается неясным. Ропинирол длительного действия может оказывать положительное действие на аффективное состояние и выраженность тремора покоя, одна это сторона эффекта препарата также требует дополнительного исследования.



### **Заключение**

Таким образом, современная неврология прошла большой путь в изучении болезни Паркинсона и располагает в настоящее время большим арсеналом эффективных противопаркинсонических средств. Его основу составляют препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов (в том числе с длительным 24-часовым высвобождением). Грамотное, рациональное назначение доступных препаратов с учетом возраста больного, формы заболевания, сочетанной патологии и других факторов позволяет значительно улучшить состояние пациентов и качество их жизни.

### **Список сокращений**

БП – болезнь Паркинсона

ТЛ – тельца Леви

ЧВ – черное вещество

АДР – агонисты дофаминовых рецепторов

UPDRS – унифицированная оценочная шкала БП

ИДДК – ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы

ИКОМТ – ингибиторы катехол -О- метилтрансферазы

ИМАО-В – ингибиторы моноаминоксидазы -В

## Список литературы

Connolly, B.S. and Lang, A.E. (2014) Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 311, 1670-1683.

Shulman, J.M., DeJager, P.L., and Feany, M.B. (2011). Parkinson Disease: genetics and pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 6, 193-22.

Cookson, M.R. (2009), alpha Synuclein and neuronal cell death. *Mol Neurodegener* 4,9.

Mezey, E., Hehejia, A., Harta, G., Tresser, N., Suchy, S., Nussbaum, R., Bromstein, M., and Polymeropoulos, M. (1998). Alpha synuclein is present in Levi bodies in sporadic Parkinson's disease. *Molecular Psychiatry* 3, 493-499.

Yasuda, T., Nakata, Y., and Mochuzuki, H. (2013). Alpha-Synuclein and neuronal cell death. *Molecular Neurobiology* 47, 466-483.

Halliday, G., Hely, M., Reid, W., and Morris, J. (2008). The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease – clinical and pathologic features. *Movement Disorders* 26, 1015-1021.

Braak, H., Ghebremedhin, E., Rub, U., Bratzke, H., and Del Tredid, K (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research* 318, 121-154.

Ferreira, J., Katzenschlager, R., Bloem, B., Bonuccelli, U., Burn, D., Deuschl, G., Dietrichs, E., Fabbrini, G., Friedman, A., Kanovsky, P., et al (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 20, 5-15.

Myasaki, J., Martin, W., Suchowersky, O., Weiner, W., and Lang, A. (2002) Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 58, 11-17.

NICE guidelines.

