

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАРКИНСОНИЗМА

методические рекомендации

**Российский государственный медицинский
университет им. Н.И. Пирогова
Кафедра неврологии и нейрохирургии
лечебного факультета
д.м.н., доцент Е.А. Катунина,
к.м.н. Ю.Н. Бездольный**

2010 г.

методические рекомендации

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ
ПАРКИНСОНИЗМА**

2010 г.

Составители:

д.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГОУ ВПО
РГМУ Росздрава Е.А. Катунина,
врач кабинета экстрапирамидной патологии окружного неврологического отделения
СВАО г. Москвы к.м.н. Ю.Н. Бездольный

На сегодняшний день основная проблема в области паркинсонизма связана с лечением, которое является пожизненным и требует постоянной корректировки. Паркинсонизм и, прежде всего, болезнь Паркинсона (БП), относятся к числу наиболее затратных заболеваний. Ежегодные затраты на ведение одного пациента с БП в различных странах варьируют от 5 до 25 тысяч долларов США [62,153]. Правильно спланировать затраты на оказание эффективной медицинской и социально-экономической помощи, определить приоритетные направления научно-практической работы помогают знания эпидемиологических особенностей заболевания в данном конкретном регионе [63].

Эпидемиология (epi (на) + demos (народ) + logos (наука) – наука, изучающая закономерности возникновения и распространения любых патологических состояний среди людей и разрабатывающая меры борьбы и профилактики.

Существуют различные способы проведения эпидемиологических исследований. Эпидемиологические исследования могут носить **описательный (дескриптивный)** или **аналитический** характер. Особенностью **описательной** эпидемиологии является изучение данных без вмешательства в происходящие события и без проверки гипотез о причинах заболевания. Группировка и анализ данных в описательных исследованиях по принципу «кто, где, когда?» позволяют эпидемиологам лучше понять и описать состояние здоровья популяции, выделить группы повышенного риска заболевания, сделать предположения об этиологии и возможных факторах риска. Выдвинутые гипотезы затем могут быть проверены в аналитических (проспективных, ретроспективных) и контролируемых исследованиях. **Аналитическая** эпидемиология изучает возможные причины заболевания, влияние факторов внешней среды, устанавливает причинно-следственные связи, позволяет получить новые данные о патогенезе заболевания. На основании полученных данных определяются пути профилактики и новые направления лечения заболевания [1,4].

По **частоте проведения** эпидемиологических обследований выделяют: поперечные и продольные исследования. **Поперечными или одномоментными (cross-sectional)** называют исследования, в которых каждого пациента обследуют однократно. **Продольные (longitudinal) исследования** – предполагают организацию наблюдения за группой и повторной оценкой её состояния.

По **способу сбора** данных различают:

- **проспективные** исследования, где первично специально формируется группа людей, которая затем отслеживается во времени с регистрацией появляющихся изменений;
- **ретроспективные**, в которых группа людей выделяется уже в конечный момент при выявлении болезни и лечении с проведением анализа по архивным данным.

Любое исследование может быть как **обсервационным**, т.е. без вмешательства в изучаемое явление, так и **экспериментальным** (проспективное когортное исследование) с проведением различных вмешательств, которые в зависимости от наличия контрольной группы могут быть неконтролируемым и контролируемым. Например, пациенты, получающие новое лечение (экспериментальные единицы), сравниваются с пациентами (контроль), которые получают стандартное лечение.

По **способу организации** эпидемиологические исследования делят на:

- **«когортные»**, где определяются две или более группы людей, подвергшихся и не подвергшихся определенному внешнему воздействию, а затем оценивают распространение заболевания среди этих групп в последующем, т.е. анализ начинается с характеристики воздействия. Этот метод наиболее информативен, но сложен и требует длительного наблюдения за большим количеством лиц;
- по типу **«случай-контроль»**, в которых из одной и той же популяции выделяется группа больных (случаи) и группа здоровых (контролей). В основе данной методологии лежит тщательный подбор групп больных (случаев) и контролей, причем последние должны соответство-

вать больным по ряду основных демографических параметров, которые самостоятельно могут влиять на риск заболевания.

Основными показателями описательного эпидемиологического исследования являются: распространенность, заболеваемость, смертность, инвалидность. Распространенность – общее число больных, страдающих данным заболеванием в определенный момент времени (число случаев на 100 000 человек). Распространенность является адекватным показателем для хронического (если имеются относительно стабильные условия), но не для острого заболевания. Вместе с тем, даже показатели распространенности хронического заболевания зависят от смертности, заболеваемости, выраженности миграционных процессов (демографической ситуации). Поэтому расчет распространенности должен вестись за определенный промежуток времени [50].

Число новых случаев в популяции в фиксированный период времени (обычно за 1 год) называют заболеваемостью. Заболеваемость измеряется числом новых случаев на 100 000 населения в год. Измерение заболеваемости осложняется изменениями в популяции в течение периода, за который происходит сбор информации о новых случаях, например, за счет рождений, смертей или миграции. Эта трудность преодолевается тем, что устанавливается связь между новыми случаями и количеством лет наблюдения (человеко-лет наблюдения), которые подсчитываются суммированием периодов, во время которых каждый индивидуальный член популяции подвергался риску [50]. Как правило, рассчитывают усредненные показатели за 5-10 лет. Смертность – число случаев смерти больных с данным диагнозом. Инвалидность – число случаев временной и стойкой нетрудоспособности, возникшей в результате данного заболевания.

Большинство эпидемиологических исследований являются наблюдательными, т.е. сравнивают людей, которые различаются по многим показателям, как известным, так и неизвестным. Если подобные различия определяют риск заболевания независимо от воздействия, которое мы изучаем, мы говорим, что они вмешиваются или мешают изучению связей данного заболевания. Два наиболее известных вмешивающихся фактора – это возраст и пол. Заболеваемость, распространенность зависят от структуры населения, от его полового и возрастного состава, места жительства (город/ сельская местность) и т.д. Вмешивающиеся переменные могут приводить к появлению ложных причинно-следственных связей или могут затенить эффект истинной причины. Для устранения влияния структуры населения на данные показатели используют стандартизацию с расчетом специальных коэффициентов [4,50].

Существуют несколько основных методов стандартизации по возрастной и половой структуре населения: прямая, косвенная и непрямая (обратная) стандартизация, выбор которых зависит от исходных данных. Прямой метод используется при наличии сведений о возрастной структуре населения и сведений о повозрастном распределении событий в реальном населении (смертей, заболеваний). На основании этих данных рассчитывают возрастные коэффициенты. В прямой стандартизации для расчёта за стандарт берут повозрастную структуру одной из сравниваемых групп, т.е. прямая стандартизация сравнивает заболеваемости, взвешенные на основании данных для возраста и пола, при этом веса равняются пропорции людей в каждой возрастной и половой группе, в соответствии с принятым стандартом. В международных исследованиях в качестве стандарта выбирают структуру населения, близкого к изучаемому населению, и предполагают, что структура сравниваемых населений такая же, как и в населении-стандарте. Для сравнения эпидемиологических показателей в нескольких группах населения или различных странах используют специально рассчитанные «стандартизованные отношения» (standardized ratio) заболеваемости, смертности, являющиеся отношением фактических чисел событий к ожидаемым событиям с соответствующим распределением по возрасту. Для расчёта ожидаемых событий используют стандартные коэффициенты, например, при сравнении разных стран выделяют условные популяции, например, «стандартная европейская популяция» со стандартной летальностью, заболеваемостью.

При отсутствии данных о по возрастной структуре изучаемого населения, но при наличии данных об общей численности населения и о количестве изучаемых демографических событий в нём (заболеваний, смертей) [случай нередкий во многих развивающихся странах, где переписи населения стали проводиться лишь недавно], используют метод непрямой (обратной) стандартизации с использованием известных по возрастных коэффициентов стандартного населения. Прямой метод является хорошим методом для больших исследований, однако в большинстве опросов непрямой метод приводит к более стабильной оценке риска [1,4].

По способу сбора информации в описательной эпидемиологии выделяют два метода исследования:

- сплошной осмотр всего населения (подворный/поквартирный обход door-to-door) – сквозное исследование населения с анкетным опросом (вне зависимости от активности населения);
- несплошной осмотр населения – исследование по обращаемости в медицинские учреждения в зависимости от активности населения и выборочные наблюдения отобранной части населения.

Наиболее точный метод определения распространённости или, как его называют, «золотой стандарт» – сквозной обзор, являющийся самым трудоёмким и дорогим исследованием. Данный метод может выявить предварительно недиагностированные случаи заболевания на начальных стадиях. Вместе с тем, этот метод имеет ряд ограничений. Во-первых, используемые опросники могут иметь разную чувствительность, во-вторых, для постановки диагноза ряда хронических заболеваний (например, болезни Паркинсона) необходимо подтверждение диагноза через 6-12 месяцев, поскольку риск ошибочной диагностики на ранних стадиях достаточно велик. Кроме того, условия жизни, созданные в мегаполисах различных стран мира, ограничивают доступ к населению и, соответственно, к получению информации путём всеобщего анкетирования. Поэтому в большинстве случаев эпидемиологические исследования являются выборочными и основанными на обращаемости населения.

Анализ по обращаемости менее точен, поскольку часть случаев не выявляется и повышается риск учета неправильно зарегистрированных диагнозов. Использование как можно большего количества источников информации значительно повышает точность подобных исследований.

Важнейшим условием качества любого эпидемиологического исследования является соблюдение его популяционной основы. Это означает, что для проведения исследования надо иметь полную информацию о размере и структуре популяции, т.е. демографической половозрастной характеристике изучаемого населения с определением эпидемиологических показателей во всех группах наблюдения за определённый временной промежуток. Правильно спланированное исследование с использованием всех доступных источников о случаях заболевания в исследуемой популяции определит надёжность найденных показателей. Точность и надёжность проведённого исследования определяются доверительным интервалом – диапазоном значений, используемых для оценки параметров совокупности и связанных с определённым пределом погрешности, т.е. мерой того, насколько точно найденные результаты исследования отображают ситуацию в популяции. Если целью исследования является изучение заболеваемости или распространённости какого-либо заболевания, то от размера выборки исследуемой популяции будет зависеть точность оценки. Для исследований заболеваемости и распространённости как неизвестных параметров в изучаемой популяции необходимо определить интервалы значения изучаемого показателя (нижнюю и верхнюю границы) с уверенностью, принятой в медико-биологических исследованиях, на 95% в найденных результатах. В определённом доверительном интервале и будут находиться истинные искомые значения с 95% вероятностью. Чем уже доверительный интервал, тем достовернее найденные значения эпидемиологических показателей в проведённом исследовании. Для большинства исследований с 95% уверенностью в точности полученных результатов необходим предел погрешности найденных значений плюс/минус 3%. Чем реже встречается изучаемое заболевание, тем более выражена выборочная ошибка. При низких показателях распространённости заболевания для достижения одного и того же уровня значимости результатов в 95% требуется большая выборка (рис 1).

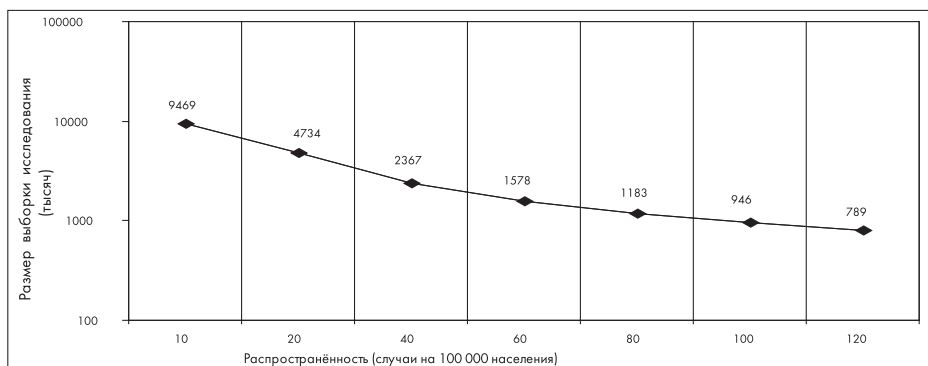


Рисунок 1. Зависимость размера выборки исследования от распространённости заболевания (для 95% доверительного уровня)

Данные, приведенные на рисунке 2, показывают, насколько сильно зависят доверительные интервалы показателя распространённости болезни в популяции (равного в приведенном примере 76,5 случаям на 100 000 населения) от размера принятой выборки. Существуют специальные методы и соответствующие компьютерные программы, которые облегчают задачу предварительной оценки требуемого объема выборки в зависимости от планируемых параметров исследования.

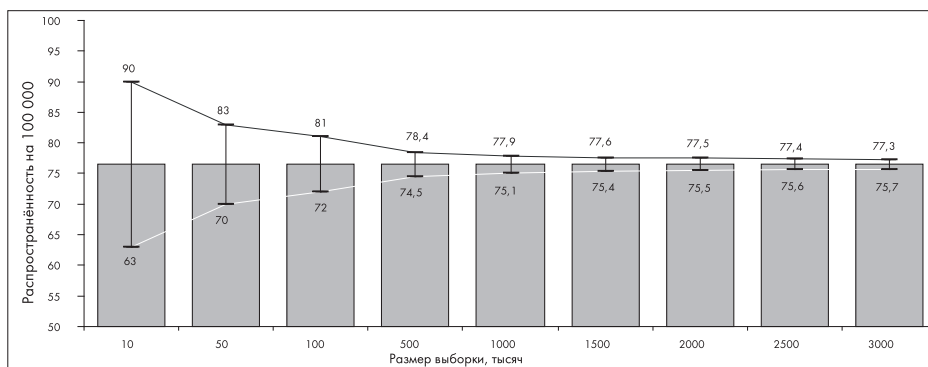


Рисунок 2. Зависимость размера доверительного интервала (при распространённости заболевания 76,5 случаев на 100 000 населения) от численности выборки исследуемого населения

Таким образом, предполагаемая частота искомых случаев заболевания в популяции будет определять необходимый максимальный объём выборки исследования, а при увеличении размера выборки исследования редкого заболевания в популяции предел погрешности будет уменьшаться до достоверного уровня. Но бесконечное увеличение размера выборки увеличит затраты исследования, статистически не улучшая точности найденных показателей, данная зависимость показана на рисунке 3.

Как видно из графика на рисунке 3, проведение наблюдения за выборкой больше 1 млн. человек в популяции с распространённостью заболевания 76 случаев на 100 000 населения, при 95% доверительном уровне, нецелесообразно, т.к. не приведёт к увеличению значимости результатов. Для описательных исследований с частотой случаев 17 на 100 000 оптимален выбор популяции в 1 000 000 человек, что достигается наблюдением за популяцией в 250 000 человек на протяжении 4-х лет [146].

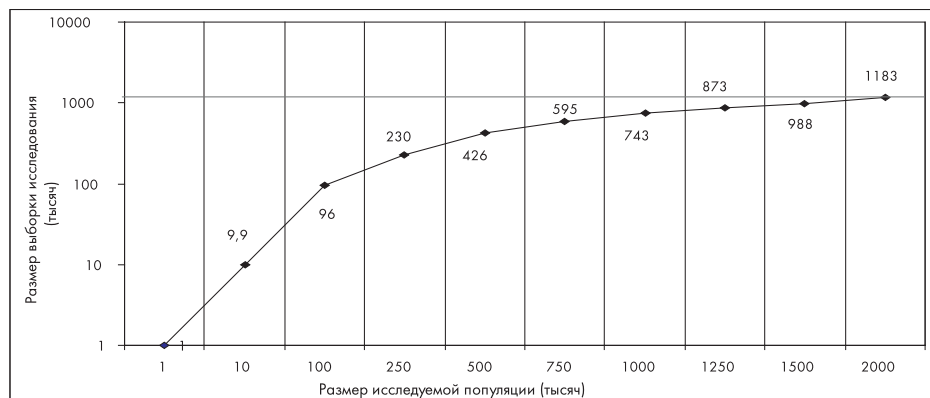


Рисунок 3. Зависимость размера выборки исследования от размера исследуемой популяции (для 95% доверительного уровня и распространённости заболевания 76,5 случаев на 100 000 населения)

Актуальным является не только знание об эпидемиологической ситуации на данное время, но и перспективы развития заболевания на 5, 10 и более лет вперед. Расчет заболеваемости производится на основании демографических прогнозов. Демографические прогнозы представляют собой оценки основных параметров развития стран, регионов на основе выбранных гипотез относительно измененного уровня рождаемости, смертности и миграции. В основном используются так называемые «таблицы смертности» или, как их называют, «коэффициенты передвижки», показывающие какая часть поколения «перейдет» за шаг прогнозирования (5, 10 или 30 лет) в следующую возрастную группу и возрастные коэффициенты рождаемости. В Отделе народонаселения ООН при расчетах многорегионального прогноза (для стран, регионов мира) учитывают и межрегиональные миграционные процессы (14). Так, по данным WORLD POPULATION PROSPECTS 2006, являющихся результатом осуществленного в 2006 году «Обзора» официальных мировых демографических оценок и прогнозов, подготовленных Отделом народонаселения Департамента по экономическим и социальным вопросам Секретариата Организации Объединённых Наций, в Российской Федерации за 25 лет уменьшится размер популяции за счет повышения смертности, уменьшения рождаемости. Увеличится продолжительность жизни с 65,5 до 69,7 лет, с увеличением группы населения в возрасте после 60 лет. Предполагаемая динамика изменений возрастной численности населения до 2030 года в Российской Федерации представлена в таблице 1.

Таблица 1. Российская Федерация. Демографический вариант профиля 2005-2030 (Russian Federation Demographic profile Medium variant 2005-2030)

Показатель	2005 год	2010 год	2015 год	2020 год	2025 год	2030 год
Население (тысячи)	143 953	140 318	136 479	132 407	128 193	123 915
Население мужского пола (тыс.)	66 814	64 688	62 474	60 276	58 116	56 012
Население женского пола (тыс.)	77 139	75 630	74 005	72 131	70 077	67 903
Процент в возрасте 60 лет (%)	17,1	17,7	19,5	21,9	23,8	24,6
Процент в возрасте 65 лет (%)	13,8	12,6	13,1	14,8	17,1	18,9
Процент в возрасте 80 лет (%)	2,1	2,8	2,8	3,4	2,8	3,4
Приблизительная частота рождаемости (на 1000 человек)	-	10,7	10,5	9,8	8,9	8,6

Приблизительная частота смертности (на 1 000 человек)	-	16,2	16,4	16,2	15,8	15,8
Продолжительность жизни при рождении, мужчины (годы)	58,9	59,0	59,2	60,8	62,6	64,0
Продолжительность жизни при рождении, женщины (годы)	72,4	72,6	73,0	73,7	74,6	75,3
Продолжительность жизни при рождении, оба пола (годы)	65,3	65,5	65,8	67,1	68,6	69,7

Особенностью структуры населения России является низкая численность населения в старших возрастных группах (после 60 лет) по сравнению с европейскими странами, при одной из самых высоких смертностей в мире (16 человек на 1 000 населения в год) и низкой средней продолжительности жизни около 66 лет. Сведения получены из Международной Базы данных переписи населения (International Data Base/IDB; <http://www.census.gov/>) и отображены на рисунках 4, 5.



Рисунок 4. Профиль по возрасту распределения населения Европы и России (2009 г.)

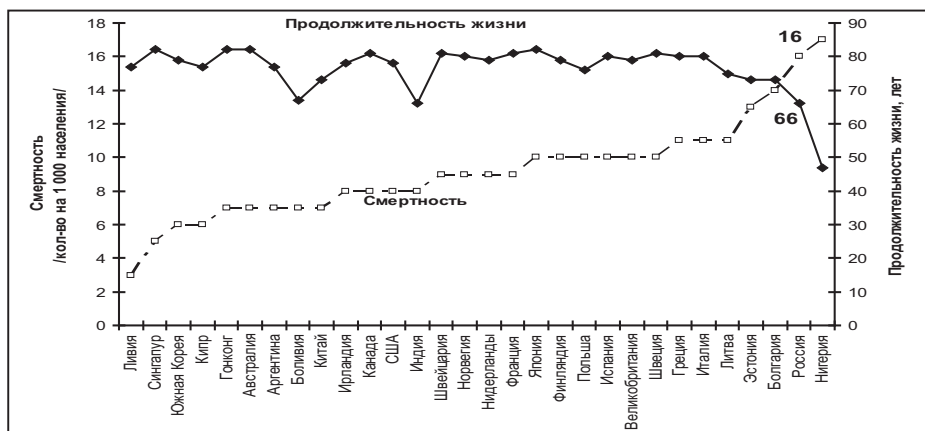


Рисунок 5. Продолжительность жизни, смертность в странах мира (2009 г.)

Для правильной оценки эпидемиологических показателей необходимо знать демографическую структуру населения страны (популяционный размер, распределение по возрасту и полу), а также провести сравнение данных показателей с другими регионами мира. Распределение населения России по

полу и возрасту, согласно данным «Демографического ежегодника России» за 2007 год, с учётом пересчёта данных Всероссийской переписи населения 2002 года, показано в таблице 2.

Таблица 2. Распределение населения России по возрастным группам за 2007 год

Распределение населения по возрастным группам в России									
Возраст	Общее кол-во населения	% от общего кол-ва	На 1 000 муж. кол-во жен.	Кол-во женщин	% жен. в возраст. группе	% от общего кол-ва	Кол-во мужчин	% муж. в возраст. группе	% муж. от общего кол-ва
0-4	7 223 000	5	948	3 515 094	49	5	3 707 906	51	6
5-9	6 376 000	5	954	3 112 950	49	4	3 263 050	51	5
10-14	7 283 000	5	957	3 561 487	49	5	3 721 513	51	6
15-19	11 088 000	8	962	5 436 624	49	7	5 651 376	51	9
20-24	12 671 000	9	977	6 261 794	49	8	6 409 206	51	10
25-29	11 165 000	8	1 002	5 588 077	50	7	5 576 923	50	8
30-34	10 442 000	7	1 018	5 267 570	50	7	5 174 430	50	8
35-39	9 459 000	7	1 031	4 801 688	51	6	4 657 312	49	7
40-44	10 368 000	7	1 076	5 373 780	52	7	4 994 220	48	8
45-49	12 067 000	9	1 121	6 377 702	53	8	5 689 298	47	9
50-54	10 804 000	8	1 205	5 904 227	55	8	4 899 773	45	7
55-59	8 985 000	6	1 289	5 059 705	56	7	3 925 295	44	6
60-64	4 336 000	3	1 449	2 565 481	59	3	1 770 519	41	3
65-69	7 458 000	5	1 696	4 691 680	63	6	2 766 320	37	4
70 и более	12 496 000	9	2 429	8 851 789	71	12	3 644 211	29	6
Итого	142 221 000	100	1 160	76 369 648	54	100	65 851 352	46	100

Для изучения возрастано-половой структуры населения обычно используется график, полученный из данных переписи населения, называемый популяционной (возрастно-половой) пирамидой (рис. 6). Каждая возрастано-половая группа представлена на графике в виде прямоугольника, площадь которого соответствует численности данной возрастано-половой группы населения или её доли в общей численности населения. Все прямоугольники образуют пирамиду. Пирамиды строятся по пятилетним возрастным группам, что обусловлено гипотезой о равномерном распределении населения в данных пятилетних возрастных группах [4].

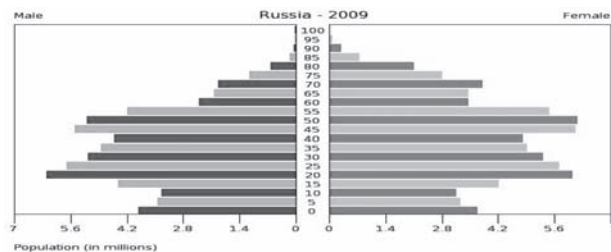


Рисунок 6. Популяционная пирамида населения России, 2009 год

Эпидемиология болезни Паркинсона

В структуре паркинсонизма болезнь Паркинсона (БП) занимает первое место. На её долю приходится в среднем от 60 до 80% всех случаев. Разброс эпидемиологических данных достаточно велик. Так, по данным Европейских исследований, БП составляет от 70% до 96% всех случаев паркинсонизма в некоторых областях Италии, Испании и Нидерландах. В то же время в других областях Италии и Испании (Памплоне) – 62% и 59%, соответственно, а исследования, проведённые во Франции (провинция Жирольд) выявили БП только в 48% среди всех случаев паркинсонизма данной местности [59]. Низкий процент БП найден и в Норвегии, где болезнь определялась лишь в 46,1%, но при данных исследованиях в Норвегии и во Франции в паркинсонизм авторы включили эссенциальный тремор, который составил 12,2%, что возможно снизило процент БП от общей структуры [20]. В Америке (США), по данным 13 летнего исследования с 1967 года по 1979 год в г. Рочестер (Rochester) штата Миннесота, БП составляла 86% от всех случаев паркинсонизма [125].

Распространенность болезни Паркинсона

Цифры общей распространенности БП, т.е. без повозрастного распределения, различны для каждой страны и имеют следующие диапазоны по количеству случаев на 100 000 населения (данные литературного обзора): Северная Америка: США 107-329; Канада 126-244,4; Южная Америка: Боливия 50,2; Аргентина 656,8; Бразилия 330; Колумбия 31; Карибский бассейн: Куба 135; Азия: Восточная Азия: Япония 61,3-306,6; Китай 12,4-522; Корея 370; Юго-Восточная Азия: Сингапур 300; Тайвань 130,1; Южная Азия: Индия 328,3; Западная Азия: Израиль 240; Австралия: Австралия 107-414; Океания: Новая Зеландия 76; Африка: Ливия 31,4; Эфиопия 7; Танзания 20, Нигерия 58-67; Европа: Западная Европа: Острова Фарерские 183-206, Германия 183, Испания 122-170, Италия 104-168, Финляндия 120-166, Англия 121-139, Португалия 135, Франция 121-320, Шотландия 103, Норвегия 102, Швеция 76-115; Восточная Европа: Эстония 152, Россия 139,9-238, Польша 66, Болгария 137-164.

Данные различия могут быть следствием разных причин, от влияния экологических и наследственных факторов, до различий в методологии, дизайне исследований и в распределении изучаемого населения по возрастным группам. Например, при не соблюдении популяционной основы в исследовании в Германии среди людей, живущих в частных санаториях, были получены парадоксальные значения распространенности БП - 12 500 на 105 населения [67]. По предложению Twelves D. (2003г.), в исследованиях рекомендуется сообщать стандартизированные нормы распространённости, что облегчит сравнение между исследованиями [146]. В работе Campenhausen S. (2005г.), посвящённой анализу эпидемиологических исследований БП в Европе, из 28 европейских стран только для 14 стран имеются данные по распространённости и для 11 стран по заболеваемости [40]. В приведённый обзор были включены исследования, имевшие наиболее полную информацию о численности и половозрастной структуре населения исследуемой группы, с описанием методологии проведения исследования, а также чётких критериев установления диагноза БП. Анализ общей распространённости БП в Европе показал интервал значений от 108 до 257 случаев на 105 населения [40]. При изучении только старшей возрастной группы (более 65 лет) распространённость имеет более высокие показатели – от 1280 до 1500 на 105 населения [25].

При определении распространённости БП необходимо учитывать и распределение больных по стадиям заболевания. Данное распределение указано не во всех исследованиях, а это, в свою очередь, приводит к погрешности в определении распространённости заболевания, т.к. в исследованиях принимают участие преимущественно достаточно активные больные на начальных стадиях заболевания [72].

Другой источник неоднородности показателей распространённости – это различия в диагностических критериях. De Rijk M.C. (1997 г.) показал, что изменение диагностических критериев может уменьшить до 36% количество идентифицированных случаев БП [59]. Наиболее часто в настоящее время используются критерии Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании. Эти критерии включают в себя диагностику синдрома паркинсонизма, а также критерии, исключающие и подтверждающие болезнь Паркинсона (приложение 1). Кроме того, на результат влияет уровень профессионализма исследователей. По данным Hughes A.J. (1992 г.), до 24% диагнозов БП являются неправильными («ложноположительными»), даже когда установлены экспертами [87]. Возможна значительная ошибка в распространённости как следствие «ложноотрицательных результатов», т.е. распространённость может быть недооценена [33].

Сравнение распространённости БП затрудняют различные категории возраста изучаемого населения. Одни исследования ограничиваются возрастной категорией более 75 лет (Dias J.A., 1994), другие более 80 (Schrag A., 2000), более 90 лет (Claveria L.E., 2002) и даже более 95 лет (van de Vijver, D.A., 2001) [49,137,61,147].

Для получения адекватных показателей распространённости, позволяющих сравнивать данные различных стран и различных исследователей, необходима стандартизация по полу, возрасту, структуре населения, проживающего на данной территории. При стандартизации показателей возможно достаточно выраженное изменение значений, что соответствует более реальным цифрам для данного населения в целом [85]. Fall P.A. (1996 г.) при проведении исследований в Швеции определил общую распространённость БП как 115 случаев на 105 жителей, а после проведения по возрастной стандартизации по Европейскому Стандартному Населению показатель распространённости уменьшился до 76 на 105 населения [69]. При определении распространённости косвенным путём, по показателям рядом расположенных стран, получаются недостоверные данные. Так, в работе Dorsey R. (2007 г.) показатели распространённости в Бразилии оценены по Боливии, с определением распространённости БП в Бразилии как 443 случая на 105 населения, а исследования, проведённые непосредственно в Бразилии (Barbosa M.T., 2006), показали общую распространённость на порядок ниже – 330 на 105 населения [27,61]. Таким образом, для правильной оценки распространённости паркинсонизма необходимо соблюдение нескольких критериев. Наиболее важно: соблюдение достаточной популяционной базы; включение в исследование лиц всех возрастных групп, диагностика БП должна проводиться опытным специалистом с использованием установленных критериев.

За последнее десятилетие выполнено только несколько исследований с оценкой изменения распространённости БП за определённый временной промежуток. В Западной Японии в сплошном исследовании в городе Yonago (Yamawaki M., 2009) отмечено увеличение цифр распространённости. Стандартизированная распространённость в 1980 году составила 145,8, в 1992 году 147,0 и в 2004 году 166,8 больных на 105 населения [158]. Авторы объясняют увеличение распространённости БП старением населения. В исследованиях, проведённых в США и Великобритании (Porter B., 2006, Rossa W.A. 2001), напротив, не выявлено изменений распространённости БП за последние 30 лет [122,132].

Результаты по возрастной и общей распространённости болезни Паркинсона в Европе и других странах мира, по данным приведённого литературного обзора, представлены в таблицах 3, 4. Из указанных в таблицах 28 исследований распространённости БП только 9 (32%) имеют сплошной характер, большинство исследований (68%) проведено по методикам одномоментного исследования, в нескольких случаях – с контрольной проверкой выявленных случаев БП в популяции у врача-специалиста по двигательным нарушениям.

Таблица 3. Результаты изучения по возрастной распространённости БП в Европе

Страна		Автор	Тип исследования, год
Восточная Европа	Эстония	Pille Taba et al.	Отчет и направление к врачу-специалисту, 1996
	Западная Европа		
	Германия	Dorsey R. et al.	Нет данных
	Швеция	Fall P.A.	Продольное исследование, 1989
	Нидерланды	de Rijk et al.	Сплошное исследование, 1990-1993
	Франция	Tison et al.	Поперечное исследование, 1988-1989
	Великобритания	Porter B. et al.	Поперечное исследование, 2001
		Sutcliffe R.L. et al.	Поперечное исследование, 1992
	Италия	Kis B. et al.	Сплошное исследование, 1998
		Casetta I. et al.	Поперечное исследование, 1987
		Morgante et al.	Сплошное исследование, 1987
	Португалия	Dias et al.	Поперечное исследование, 1992
	Испания	Bergareche A.	Сплошное исследование, 1996-1999
		Errea et al.	Поперечное исследование, 1994-1995
		Benito-León J.	Поперечное исследование, 1994

* -- общая распространённость в пожилом населении (возраст старше 55-65 лет)

Таблица 4. Результаты изучения по возрастной распространённости БП в мире

Страна		Автор	Тип исследования, год
Азия	Китай	Dorsey E.R. et al.	Нет данных (метаанализ)
		Zhang L. et al.	Поперечное исследование, 1997-1999
	Сингапур	Tan L.C. et al.	Сплошное, 1999
	Индия	Dorsey E.R. et al.	Нет данных (метаанализ)
	Япония	Yamawaki M.	Сплошное + отчёт и направление к врачу-специалисту, 2003
Dorsey R. et al.		Нет данных (метаанализ)	
Северная Америка	США	Morens D.M.	Сплошное, 1994
		Dorsey E.R. et al.	Нет данных (метаанализ)
Южная Америка	Боливия	Nicoletti A. et al.	Сплошное, 1994
	Бразилия	Barbosa M.T.	Отчёт и направление к врачу-специалисту, 2001
	Аргентина	Melcon M.O.	Сплошное, 1997 г.
Африка	Ливия	Ashok P.P.	Нет данных 1982-1984 г.
	Нигерия	Dorsey E.R. et al.	Нет данных (метаанализ)
Австралия	Австралия	Mehta P.	Поперечное исследование, 1997-1999

* -- общая распространённость среди пожилого населения (возраст старше 50-65 лет)

Распространённость по возрасту на 100 000 населения										
50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	> 90	Общая распр.	
127		493		1232		1109	--	--	152	
--	--	--	--	700	1800	700		--	--	
3100		1600		2600		1500		--	115	
300			1000			3100		4300		1400*
--	--	--	500	400	1800	2200	2200	6100	1400*	
51	65	228	369	724	1115	814	837	1134	139	
76	111	159	343	664	859	1044	1044		121	
--	--	500	1000	600	6500	1100	--	--	1500*	
38,1	38,5	316	336	1137	1814,5			--	190,3	
116		621		1978		3055		--	257,2	
--	169		652		900			--	130	
--	--	--	400		4700		2900		1500*	
100		435		953		973		263,1	220,6	
--	--	--	500	1600	1900	3200	1500		1500*	

Распространённость по возрасту на 100 000 населения									
50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	> 90	Общая распр.
--	320		1130		2740		--	--	--
103		621		902		1744			522*
50		280		510		1250	--	--	300*
128		260				--	--	--	--
59,3	65,5	243,4	296	562,3	1257	962,2	979	871,5	180,3
20	64	97	196	322	525	341	--	--	--
--	--	--	--	373,5	1034	1173	1004	769,2	--
128			550		958		--	--	--
									50,2/ 286>40лет
--	--	--	80	290	280	850	1430		330*
--	--	1300						--	656,8*
									31,4
									58
--	--	480		820		560			107

Имеется чёткая связь распространённости болезни Паркинсона с возрастом и повышение показателей в определённых возрастных группах. В исследовании (Porter B., 2006), проведённом в Северо-Восточной Англии в 2001 г., общая распространённость в группе 75-79 лет и свыше 90 лет составила 1 115 (для мужчин) и 1 134 (для женщин) на 105 населения, при средних цифрах общей распространённости в группах 70-74, 80-90 лет от 724 до 837 на 105 населения [122]. Подобное значительное увеличение отмечено и в других работах и зависит, в первую очередь, от числа выявленных случаев в определённой возрастной группе. В Испании (Benito-León J., 2003), распространённость в возрасте 80-84 года составила 3,2% (24 случая из 739, что соответствует распространённости 3 247 на 105 населения), в других группах распространённость составила 1,5%-1,9%, т.е. почти в 2 раза меньше [28]. Исследования в районах Испании (Bergareche A., 2004) также указывают на повышение распространённости с увеличением возраста: показатели увеличились с 0,3% для тех, кто в возрасте 65-74 года, до 2,5% и 2% для возрастной группы 75-84 и старше 85 лет соответственно. Выявленное снижение распространённости после 85 лет исследователи объясняют уменьшением численности исследуемой группы [32]. Исследования, проведённые в других регионах мира, имеют схожие с Европой тенденции. В Японском городе Yonago (Yatawaki M., 2009) в исследовании за 2004 год, по данным из лечебных учреждений, отмечается значительное увеличение распространённости в группе 75-79 лет (1 256,9 на 105 населения) по сравнению с возрастной группой 70-74 года (562,3 на 105 населения) и снижение распространённости в возрасте после 90 лет (871,5 на 105 населения) [158]. В Австралийском популяционном исследовании в г. Сидней с 1997 по 1999 год (Mehta P., 2007) распространённость достигала максимума в группе 70-79 лет (820 на 105 населения) и снижалась после 80 лет (560 на 105 населения) [106].

При рассмотрении зависимости распространённости от пола выявляются разные тенденции. Приводятся различные соотношения распространённости мужчин к женщинам, от самого высокого до самого низкого в зависимости от страны исследования: Танзания 2,72; Испания 2,55-2,06; Тайвань 2,4; США 1,91-1,0; Финляндия 1,7; Норвегия 1,58-1,35; Нидерланды 1,54; Франция 1,4; Канада 1,21-1,16; Португалия 1,08; Сан-Марино 1,02; Швеция 1,0; Аргентина 1,0; Эстония 1,0; Финляндия 1,0; Италия 0,98; Нидерланды 1,00-0,92; Япония 0,71-0,67. Campenhausen S. (2005 г.), в обзоре статей по эпидемиологии паркинсонизма, указывается на противоречивую очевидность увеличенной распространённости для мужчин в Европейской популяции [40]. Обнаруженное повышение распространённости для мужчин в 1,5-2 раза в одних исследованиях, не подтверждается другими. В Италии (Casetta I., 1990) в 1987 году указано на преобладание распространённости БП среди женщин (219,05 на 105 населения), в противовес мужчинам (160,17 на 105 населения) [43]. В неевропейских исследованиях повышение распространённости у женщин выявлено только в Японии. Так, по данным Kimura H. (2002 г.), у женщин распространённость определена как 91 случай на 105 населения, а у мужчин 61,3 на 105 населения [94]. По последним исследованиям в 2004 году проведённым Yatawaki M., сохраняется повышенная распространённость БП среди женщин японского населения (227,5 на 105 населения) в сравнении с мужчинами (128,2 на 105 населения) [158]. В исследовании 1998 года, по данным амбулаторных служб Северного Уэльса (Hobson P., 2005), не найдено значимых различий в распространённости БП от пола: среди мужчин распространённость составляла 113 случаев на 105 населения и 97 случая на 105 населения у женщин [85]. Подобные результаты опубликованы и по Испании в сквозном исследовании 1996-1999 годах (Bergareche A., 2004), где указано на отсутствие значимых различий в распространённости в зависимости от пола: распространённость паркинсонизма составляла 1,3% среди мужчин и 1,6% среди женщин [32]. В той же Испании в сквозном исследовании в 1994-1995 годах (Benito-León J., 2003) распространённость среди мужчин была значимо выше и составляла 1,9%, среди женщин - 1,2% [28].

Заболееаемость болезнью Паркинсона

Имеется достаточно большой разброс данных по заболееаемости БП в мире. Общая заболееаемость как количество случаев БП на 100 000 населения в год имеет следующий диапазон (данные литературного обзора): Северная Америка: США 11,1-20,5; Канада 8,0-19,3; Африка: Ливия 4,5; Азия: Восточная Азия: Китай 1,5; Япония 10,3-16,9; Юго-Восточная Азия: Сингапур 32, Тайвань 10,4; Южная Азия: Индия – нет данных; Западная Азия: Израиль – нет данных; Австралия: 84 (в группе старше 55 лет); Европа: Западная Европа: Австрия 7; Италия 10-326,3; Испания 186,8; Фарерские острова 21,1; Норвегия 12,6; Великобритания 19; Нидерланды 11,5; Италия 10,1; Швеция 7,9; Финляндия 14,9; Исландия 16; Восточная Европа: Эстония 16,8; Польша 12,6; Россия 1,88-16,3.

Заболееаемость отличается от страны к стране и даже имеет разный показатель в пределах самой страны в зависимости от места, типа исследования. Диапазон общей заболееаемости на 105 населения в год составляет от 1,5 случаев в Китае до 326 случаев в возрастной группе старше 60 лет в Италии. Для определения случая заболеевания необходимо знать дату начала заболеевания. Диагностика болезни Паркинсона на ранних стадиях весьма проблематична, да и пациенты нередко не могут вспомнить дату появления первых симптомов [105]. Оптимальное определение начала заболеевания – это дата начала первых симптомов, указанная самим пациентом, если пациент обследован вскоре после начала данных симптомов (т.е. пациент ещё помнит начало), а не день постановки диагноза, как указано в некоторых исследованиях. Исследования по заболееаемости должны быть проспективными, т.е. пациенты должны прослеживаться в течение долгого времени после установления диагноза, этим достигается большая точность диагноза [146]. Многие авторы для повышения качества диагностики случая заболеевания используют так называемое экранирование, т.е. поэтапную диагностику с первичным и повторным обследованием пациента [20,27].

Twelves D. (2003 г.) провёл поиск статей с 1966 года по 2001 год по проблеме заболееаемости БП в мире с использованием системы поиска и базы данных Medline и Embase [146]. Проведённый анализ показал, что практически во всех исследованиях стандартизированные уровни заболееаемости БП составили 16-19 случаев на 105 населения ежегодно. В определении заболееаемости имеет значение и методология представления данных. В Японии (Morioka S., 2002) заболееаемость БП различалась от 15,9 до 19,3 случаев на 105 населения в зависимости от региона. После стандартизации показателей по возрасту, используя модель японского населения за 1985 год, различия в заболееаемости Паркинсона значительно уменьшились и были в диапазоне от 9,9 до 10,8 случаев на 105 населения [109]. Наименьший уровень заболееаемости БП в мире найден на Африканском континенте, по исследованию в Ливии (район Бенгази), выполненному в 1985 году (Ashok P.P.). Заболееаемость составила 4,5 случая на 105 населения в год [23].

По данным Twelves D. (2002 г.) в большинстве исследований в мире средний возраст начала симптомов составляет 60-65 лет. Только у 4-10% пациентов дебют заболеевания отмечается до 40 лет [141,148]. Все проведённые в мире работы указывают на увеличение заболееаемости с возрастом [146]. Исследования в Нидерландах (de Lau L.M., 2004) показали постоянный рост заболееаемости с возрастом. Вместе с тем, исследование на Гавайях (США) в 1994 году (Morens D.M., 1996) показало пиковый уровень заболееаемости между 70 и 79 годами с последующим снижением уровня [57,108]. Предположительно данный факт связан с трудностями в идентификации заболеевания у очень пожилых пациентов. По результатам исследования в Италии (Baldereschi M., 2003), выявлено удвоение уровня заболееаемости между 75-79 годами (149 случаев на 105 населения в год) и 80-84 годами (419 случаев на 105 населения в год) [26]. Twelves D. (2003) показал непрерывный рост заболееаемости даже в 90 лет и выше [146].

Динамика заболееаемости БП в мире и Европе в течение определенного промежутка времени показана лишь в некоторых исследованиях. По данным исследований в США с 1976 по 1990 годы, заболееаемость БП устойчиво сохранялась в пределах 13,5 случаев на 105 населения год [132].

Показатели заболеваемости БП в Финляндии не только не увеличились за последние десятилетия, а даже имеют тенденцию к снижению и составили 15,7 случая на 105 населения в год в 1971 году и 14,9 случая на 105 населения в год в 1992 году [97]. В Японии, наоборот, имеется тенденция к увеличению заболеваемости. Так, в 1992 году заболеваемость составила 9,8 случая, а в 2004 году уже 10,3 случая на 105 населения, что, вероятно, связано со старением населения [158].

Имеются различные данные по заболеваемости БП среди мужчин и женщин. Большинство исследований отмечают более раннее начало заболевания у мужчин. В испанской провинции Наварра средний возраст начала заболевания составил 67,5 лет у мужчин и 72,6 года у женщин [152]. В Японии средний возраст начала БП у мужчин был 68,08 лет, у женщин 69,08 лет [158]. Меньший средний возраст начала БП указан в исследовании из Швеции, но также более раннее начало было характерно для мужчин - в 65,2 года, у женщин - в 66,1 года [69]. В проведённом исследовании заболеваемости в Эстонии, где средний возраст пациентов на начало заболевания составил 68,8 года, не было найдено отличий между мужчинами и женщинами в возрасте начала симптомов [143]. По данным Наахта С.А. (2007 г.), эпидемиологические наблюдения о более низком уровне заболеваемости и более высоком возрасте начала БП у женщин могут быть объяснены более высокими физиологическими уровнями дофамина в стриатуме, возможно из-за активности эстрогенов [81]. Вместе с тем, имеется работа (Granieri E., 1991), подчёркивающая повышенную заболеваемость БП у женщин в Италии [78]. Результаты изучения заболеваемости БП в мире и Европе представлены в таблицах 4 и 5.

Для получения более точных результатов по заболеваемости БП, по мнению Twelves D. (2003 г.), в эпидемиологических исследованиях нужно соблюдать определенные условия [144]:

- исследуемое население не должно быть ни слишком малым, т.к. это уменьшит количество выявляемых случаев, ни слишком большим, т.к. это вызовет трудности в адекватном обнаружении случая болезни. Наиболее адекватной является группа в 250-500 тысяч человек, которую наблюдают в течение 4 лет (по 250 000) или в течение 2 лет (по 500 000), тем самым будет достигнуто кумулятивное число, равное миллиону человеко-лет наблюдения, что требуется для достоверности исследования популяции с предполагаемым уровнем заболеваемости БП в 17 случаях на 105 населения в год;
- исследования должны быть проспективными, чтобы с максимальной точностью установить случаи заболевания и предоставить объективные данные;
- для выявления случая БП должны быть использованы различные источники информации, включающие в себя данные амбулаторных, стационарных учреждений (больниц восстановительного лечения, профилакториев), частных неврологов, свидетельств о смерти, данные о назначении противопаркинсонических препаратов;
- врачи общей практики должны отправлять всех пациентов с подозрением на паркинсонизм к специалистам по двигательным нарушениям;
- по возможности, для избежания «неучёта» больных, не обращающихся за медицинской помощью, необходимо проведение скрининга всего населения в начале и в конце исследования с анкетным опросом на предмет симптомов паркинсонизма и с последующим направлением выявленных лиц к специалисту по экстрапирамидным нарушениям. Из-за больших затрат на проведение скрининга всего населения, для определения количества не выявленных больных, в конце проведения исследований по заболеваемости можно выполнять скрининг только случайной выборки населения;
- идеально, если случай заболеваемости будет определяться началом одного из симптомов паркинсонизма, а не датой постановки диагноза, т.к. часто больным необходимо время, чтобы попасть на приём к специалисту, а это зависит от доступности медицинских услуг. Часто имеется значительная задержка между началом симптомов БП и приёмом специалиста (от 1-го до 4-х

лет), поэтому на первом году проспективных исследований метод определения заболеваемости по дате постановке диагноза не позволит включить пациентов, уже имеющих диагноз и принимающих противопаркинсонические препараты, но впервые обратившихся к специалисту по двигательным нарушениям;

- чтобы минимизировать количество пропущенных случаев при выявлении заболевших БП, необходимы широкие критерии включения при выборе первичного контингента пациентов с возможной БП. Для этого необходимо отбирать всех пациентов, имеющих, по крайней мере, два основных моторных симптома (ригидность и брадикинезия) или один изолированный тремор покоя. Далее необходимо использовать клинические Банка головного мозга Общества БП Великобритании, чтобы идентифицировать случаи с вероятной или возможной идиопатической болезнью и случаи с другими формами паркинсонизма. Идеально, если исследование имеет продолжение и имеется информация о реакции пациента на допаминергическую терапию;
- для возможности сравнения различных исследований заболеваемость должна быть стандартизована по пятилетним возрастным группам и иметь доверительные интервалы.

Эпидемиологические исследования болезни Паркинсона в России

Единственное крупное исследование паркинсонизма проводилось в СССР с 1969 год по 1971 год выборочно в 6 городах разных географических зон [14]. Сбор данных выполнен по обращаемости во все типы лечебно-профилактических учреждений и на основании материалов специально проводимых выборочных осмотров. Общий уровень распространённости составил 63,9 случая на 105 населения и 184,6 случая на 105 населения после 40 лет. Результаты проведенных за последние 10 лет эпидемиологических исследований паркинсонизма и БП в различных регионах России представлены в таблице 6. Большинство исследований в России проводилось на основе обращаемости и лишь одно сплошное популяционное исследование в Солнечногорском районе Московской области [9]. Как видно из таблицы, показатели распространённости и заболеваемости БП значительно отличаются по регионам. Максимальный показатель распространённости отмечен в Томске – 238 случаев на 105 населения, минимальный в Москве в 1975 году – 27 случаев на 105 населения [2,14]. В исследованиях за последние годы показатель распространённости также отличается значительной вариабельностью от 55,15 случаев на 105 населения в Иркутской области до 198 случаев на 105 населения в Смоленске [15,17]. При анализе распространённости по возрасту и полу также имеются неоднозначные выводы. В Солнечногорском районе Московской области распространённость паркинсонизма среди мужчин в возрасте более 65 лет превышала таковую среди женщин более чем в 2 раза, как и в Красноярском крае (мужчины - 54,5%, женщины - 45,5% женщин [5,13]. В то же время в Смоленске отмечено преобладание БП среди женщин трудоспособного возраста по сравнению с мужчинами, но в группе больных старше 60 лет показатель распространённости был одинаков для обоих полов, а в возрастной группе старше 80 лет преобладали мужчины [17]. Показатели общей распространённости БП в России различаются не только по территориям, но и по годам проведенных исследований, так в Краснодаре с 1975 года по 2007 год показатель распространённости увеличился в 1,3 раза – с 89,6 до 114,4 случаев на 105 населения [16].

Заболеваемость, как и распространённость, имеет широкий диапазон показателей. Минимальная заболеваемость выявлена в Карелии - 1,88 случай на 105 населения в год, а максимальная в Московской области, Солнечногорском районе за 2001-2003 годы - 16,3 случая на 105 населения в год [14,32]. По данным исследований заболеваемости, какой-либо территориальной тенденции по уровню показателей не выявлено. Имеющаяся вариабельность показателей по распространённости и заболеваемости свидетельствует не столько о территориальных различиях паркинсонизма,

Таблица 4. Результаты изучения заболеваемости болезнью Паркинсона в мире и Европе

Место исследования (популяционный размер), автор	Тип и год исследования	пол	Возраст												Средний возраст начала (М; Ж)	Отнош муж./ жен.	
			30 -		40 -		50 -		60 -		70 -		80 -				85+
			39	49	54	59	64	69	74	79	84						
Северная Америка	Рочестер, США (52 885); Rajput A.H. 1987-1979	не стратиф.	0	5	32	113	254	155							20,5	72	1,6
	Графство Olmstead, США (95,000); Bower J.H. 1978-1995	не стратиф.	1		17	52	93	79							11	-	2
	Северная Калифорния, США (2.388,019); Van Den Eeden S.K. 1995	муж	0,5	3,4	11,1	49,5	140,7	190,5							13,4	-	1,9
	Манхаттан (Манхэттен), США (213,000); Mayeux R. 1988-1991	жен	0,5	1,6	8,6	29	78,4	70,7									
Северная Америка	Продолжение исследования на отчёте, 1991-1995	не стратиф.	0	11	54	133	213								13	69 (М=67; Ж=70)	1,6
	Продолжение исследования на отчёте, 1965-1994	не стратиф.	0	0	6,1	33,8	27,6	45,4	67	139	116,9	84,2		11,1/ 45,2 (старше 50 лет)	-	-	-
	Продолжение исследования на отчёте, 1991-1995	не стратиф.				-									М=15,4; Ж=8,9	-	-
	Продолжение исследования на отчёте, 1992-2004	не стратиф.				-									18,4	69 ± 10	-
Азия	Сингапур, (14,906); Tan L.C. 2001-2002	не стратиф.				-									32 старше 50 лет	68 ± 5	-
	Илан, Тайвань (75,579); Chen R.C. 1993-1997	не стратиф.	0	0	18	47	100	100	0	0				10	-	-	1,1
	Китай (3,869,162); Wang Y.S. Слошное, 1986	не стратиф.	0	1	3	3	3	19	16	16				1,5	-	-	0,9
	Продолжение исследования на отчёте, 1982-1984	не стратиф.				-									4,5	64 (М=65; Ж=63)	-
Африка	Продолжение исследования на отчёте, 1990-88	не стратиф.	1	-	20	75	117,2	75						16,8	68,8 ± 8,9	0,6	
	Продолжение исследования на отчёте, 1985-88	не стратиф.	1	1	26	63	75	34						12,6	-	-	-

Таблица 5. Результаты изучения заболеваемости болезнью Паркинсона в Европе

Место исследования (популяционный размер), автор	Тип и год исследования	пол	Возраст											Общая заболеваемость на 100 000 ежегодно (М/Ж)	Средний возраст начала (М/Ж)	Отнош муж./ жен.	
			30- 39	40- 49	50- 54	55- 59	60- 64	64- 69	70- 74	74- 79	80- 84	85+					
Исландия (171,500); Gudmundsson K.R.	1967г.	не стратиф.	1	6	33	33	97	136	136	69	69	69	69	69	16	61	-
Лондон, Великобритания (1100 230); MacDonald B.K.	Продольное основание на отчёте и контроле врача, 1995 по 1996гг	не стратиф.	0	10	0	0	43	161	161	116	116	116	116	116	19	-	-
г.Линколинг, Швеция (147,777); Fall P.A.	Продольное основание на отчёте, 1986-1988г.	не стратиф.	1,6	3,3	9	9	22,4	59,4	59,4	79,5	79,5	79,5	79,5	11/ 7,9 стандарт.	66 (М-65; Ж-66)	-	-
Юго-западная Финляндия (402,988); Marttila R.J.	1976г.	не стратиф.	0,1	3	20	20	62	93	93	49	49	49	49	15	62 (М-59; Ж-63)	0,9	
г.Турку, Финляндия (196 864); Кюрто А.М.	Продольное основание на отчёте и контроле врача, 1992г.	муж жен	0	10	22	22	62	140	140	90	90	90	90	14,9	65	1,9	
Норвегия (1,052,075); Alves G.	Продольное основание на отчёте и контроле врача, 2004-2006г.	муж жен	0	3,7	18,7	18,7	71,8	100,2	100,2	64,8	64,8	64,8	64,8	12,6 (М-15,7; Ж-11,8)	М-66,3; Ж-68,6	1,58	
Восточная Европа																	
Италия (2863); Baldereschi M.	Продольное основание на отчёте и контроле врача, 1992-1995г.	муж жен	0	2,3	11,2	11,2	43,5	68,4	68,4	42,4	42,4	42,4	42,4	42,4	10,3 старше 90лет	58	-
Весточная Европа																	
Восточная Европа																	
Италия (187,381); Graneli E.	Продольное основание на отчёте, 1967-1987г.	не стратиф.	1	6	18	18	36	22	22	22	22	22	22	10	63 (М-62; Ж-63)	1	
Большой Мадрид, Испания (5160); Benito-León J.	Спешное, 1997-1998г.	муж жен	-	-	-	-	145,3	248,9	248,9	241,5	241,5	241,5	241,5	235,9* (М-305,3; Ж-147,9)	-	-	
Наварра, Испания (523 363); Vines J.J.	Продольное основание на отчёте и контроле врача, 1994-1995г.	не стратиф.	0	0,3	7	7	30	42	42	34	34	34	34	7,36 (М-10,06; Ж-4,92)	69 (М-67,5; Ж-72,6)	1,9	

* - общая заболеваемость в пожилом населении (возраст старше 60 лет)

сколько о разной методологии проведения исследований и несоблюдении стандартов эпидемиологических исследований, что затрудняет дальнейший сравнительный анализ по регионам и расчёты в области экономики здравоохранения. В ряде случаев имеется недостаточная популяционная основа, отсутствует стандартизация результатов, это всё приводит к поспешным выводам и неправильному экстраполированию результатов исследований на общий объём популяции.

Таблица 6. Распространённость и заболеваемость болезнью Паркинсона в России

Место исследования, годы, автор	Тип исследования	Кол-во случаев БП	Числен. популяции	Распростр. на 100 000 населения	Заболеваемость на 100 000 населен. в год
Смоленск, 2000-2003 г. Е.А. Страчунская	по обращ.	21	318 081	198	Муж.- 1,4; Жен.- 3,5
Московская область, Солнечногорский р-он/2001-2003 г. О.С. Левин, Л.В. Докадина	сквозное	12	8 577 (перепись участков)	139,9	16,3
Красноярский край/г. Красноярск, 2007, Д.В. Похабов	по обращ.	653	нет данных	22,57 (край)/ 62,72 (город)	нет данных
г. Петрозаводск (Республика Карелия), 2003-2007 г. Е.Г. Антонен	по обращ.	537	нет данных	нет данных	1,88
Томск, Октябрьский р-он (Томская область), 2004 г. Н.Г. Жукова, Ф.Ф. Гашилова	по обращ.	нет данных	нет данных	238	нет данных
Республика Башкортостан, 2000-2005 г. А.Р. Байтимеров	по обращ.	1 622	4,1 млн.	68,6	3
г. Воронеж, Советский р-он, 2007 г. С.П. Маркин	по обращ.	155	125 783	75	нет данных
Краснодарский край/г. Краснодар, Д.К. Сичинава	по обращ.	нет данных	нет данных	-- / 114,4 (город)	4,6 (край), 8,6 (город)
Иркутская область, 2007 г., С.Б. Саютина	по обращ.	нет данных	нет данных	55,15	нет данных
г. Иваново (Центральная Россия), 1969-1975 г. Л.Х. Роменская	по данным спец. мед. осмотров	нет данных	нет данных	37,3/старше 40 лет 102,8	нет данных
г. Могилёв, (Белоруссия), 1969-1975 г. Л.Х.Роменская	по данным спец. мед. осмотров	нет данных	нет данных	108,7/ старше 40 лет 403,7	нет данных
г. Краснодар, 1969-1975 г. Л.Х. Роменская	по данным спец. мед. осмотров	нет данных	нет данных	89,6/ старше 40 лет 227,6	нет данных
г. Макеевка, (Украина, Донецкая область) 1969-1975 г. Л.Х. Роменская	по данным спец. мед. осмотров	нет данных	нет данных	75,0/ старше 40 лет 208,1	нет данных
г. Москва, 1969-1975 г. Л.Х. Роменская	по данным спец. мед. осмотров	нет данных	нет данных	27,0/ старше 40 лет 69,0	нет данных

Эпидемиология сосудистого паркинсонизма

Сосудистый паркинсонизм (СП) является гетерогенным клиническим синдромом и является одним из наиболее частых ошибочных неврологических диагнозов. Причина ошибочного диагноза в том, что и цереброваскулярная болезнь головного мозга (ЦВБ) и паркинсонизм обычно встречаются в одном и том же возрасте. Другая причина ошибочного диагноза в том, что понятие СП имеет нечёткости в определении [130]. Для постановки диагноза сосудистого паркинсонизма, наряду с особенностями клинической картины заболевания, необходимо наличие структурных изменений в стратегических зонах головного мозга, выявляемых при МРТ или КТ, а также наличие причинно-следственной связи между цереброваскулярным процессом и присоединением симптомов паркинсонизма [8]. Типичным проявлением сосудистого паркинсонизма является «паркинсонизм нижней части тела» с развитием акинезии и ригидности в аксиальной мускулатуре и мышцах ног. Для сосудистого паркинсонизма не характерна асимметрия симптомов и тремор покоя. Вместе с тем, цереброваскулярная болезнь может приводить к развитию симптомов паркинсонизма, неразличимых от БП [156]. В сложных случаях только патологоанатомическая экспертиза позволяет поставить окончательный диагноз.

По данным de Rijk M.C. (1997), диагноз СП был выставлен у 3% всех пациентов с паркинсонизмом, что эквивалентно распространённости 69 случаев на 105 населения в возрасте старше 65 лет [60]. Исследования, использующие КТ, определяют распространённость сосудистого паркинсонизма в диапазоне 3-6% среди пациентов с паркинсонизмом [41].

Три исследования, проведённые в стационарах, среди больных с паркинсонизмом с КТ, МРТ подтверждением выявили, что от 4 до 6% всех случаев паркинсонизма в стационаре приходится на СП [38,44,41]. По данным сквозного исследования в Испании, доля сосудистого паркинсонизма составляет 2,5%. [28].

Исследование, проведённое с учётом только одной клинической картины заболевания, выявило, что в 15% всех случаев паркинсонизма встречается СП [68]. Исследования, подтвердившие диагноз на основании патологоанатомического заключения ещё более редки. В одном из подобных исследований (Jellinger K.A., 1996) среди 580 пациентов с клиническим паркинсонизмом нашли в 2,5% признаки цереброваскулярной болезни [89]. По исследованию Hughes A.J. (1992 г.) среди 100 пациентов с идиопатической БП в 3% были найдены посмертные признаки СП [88]. Reider G.I. (1995 г.) выявил, что только 38% пациентов с лакунарными инфарктами в базальных ганглиях имели клинические особенности паркинсонизма, но ни участок, ни размер поражения не определяли клиническую картину заболевания [129]. Bhatia K.P. (1994 г.) показал частоту развития симптомов паркинсонизма у 240 пациентов в зависимости от локализации поражения базальных ганглиев: при поражении только в хвостом ядре в 3%, хвостом и чечевицеобразном ядре в 2%, только в чечевицеобразном ядре в 25% случаев [35]. В таблице 7 отображены основные исследования по эпидемиологии сосудистого паркинсонизма в мире.

Паркинсонизм при редких дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы (паркинсонизм-плюс, атипичный паркинсонизм)

К нейродегенеративным заболеваниям ЦНС с клинической картиной паркинсонизма относятся мультисистемная атрофия (МСА), прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), кортикобазальная дегенерация (КБД). Данные три заболевания в иностранной литературе часто объединены под названием «атипичный паркинсонизм» и входят в ещё большую группу так называемых болезней ЦНС «паркинсонизм-плюс». Британское нейропатологическое исследование ста пациентов, которые умерли с диагнозом болезни Паркинсона (Hughes A.J., 1992), выявило, что приблизительно

Таблица 7. Распространённость, заболеваемость сосудистого паркинсонизма в мире (данные Thomas Foltynie et al. Vascular Parkinsonism: A Review of the Precision and Frequency of the Diagnosis./ Neuroepidemiology 2002)

Автор, год	Страна		Тип исследования	Общее кол-во случаев парк-ма	Распр-ть парк-ма на 100 тыс.	Общее кол-во случаев СП	% СП	Распр-ть СП на 100 тыс.
De Rijk, 1997	Европа	Европа	сплошное исследование	468	2300 (> 65 лет)	14	3	69 (> 65 лет)
Garland, 1955		Великобритания	по обращаемости	288	59	11	4	2,4
Hughes, 1992		Лондон, Великобритания	исследование в стационаре	100	---	3	3	---
Gudmundsson, 1967		Исландия	по обращаемости	470	170	66	14	24
Chalmanov, 1983		Болгария	данные стационаров и обращаемости	1936	166	685	42	70
Morgante, 1992		Сицилия	сплошное исследование	91	372	7	8	29
Jellinger, 1996		Австрия	исследование в стационаре	580	---	15	3	---
Bonuccelli, 1995		Италия	стационарные отчеты	129	---	8	6	---
Broman, 1963		Швеция	стационарные отчеты	270	---	40	15	---
Kurland, 1955		Америка	Миннесота США	комп. медицинские отчеты	56	187	16	29
Schoenberg, 1985	Миссисипи США		сплошное исследование	31	135	---	---	---
Cardoso, 1998	Бразилия		стационарные отчеты	338	---	16	5	---
Li, 1985	Азия	Китай	сплошное исследование	28	44	---	---	---
Chang, 1992		Гонконг	стационарные отчеты	234	---	11	5	---
Jenkins, 1966	Австралия и Океания	Австралия	по обращаемости	70	85	10	14	12
Pollock, 1966		Новая Зеландия	данные стационаров и обращаемости	131	106	39	30	31
Автор, год	Страна		Тип исследования	Общее кол-во случаев парк-ма	Забол-ть парк-ма на 100 тыс.	Общее кол-во случаев СП	% СП	Забол-ть СП на 100 тыс.
Rajput, 1984	Америка	Миннесота, США	комп. медицинские отчеты	128	18,2	2	1,4	0,25
Bower, 1999		Миннесота, США	комп. медицинские отчеты	364	25,6	1	0,3	0,07

у 6% больных фактически были ПНП и в 5% МСА [87]. По данным Schrag A. (1999 г.) МСА и ПНП составляют меньше чем 10% всего паркинсонического синдрома [161]. В основном исследования распространённости и заболеваемости атипичного паркинсонизма проводились в странах Европы и Америке [20,39,136,155]. Нет ни одного исследования по атипичному паркинсонизму в Азии и Восточно-Европейской популяции.

МСА - спорадическое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся клинически любой комбинацией паркинсонизма, вегетативных, мозжечковых или пирамидных симптомов. Клинические критерии заболевания были опубликованы Quinn's в 1989 году с поправками от 1999 года американской Академией Неврологии (Gilman S., 1999) [74]. По обзору Vanacore N. (2005 г.) заболеваемость МСА оцени-

вается как 0,6 случаев на 105 населения в год, а распространённость находится между 1,86 и 4,9 случаями в 105 населения [150]. МСА встречается более часто у мужчин, чем у женщин. Соотношение женщин к мужчинам 1:3-9. Исходный возраст начала заболевания составляет приблизительно 7-9 лет [31,154]. Предполагаемая выживаемость больных после 5 и 10 лет от клинического начала 83,5% и 39,9%, соответственно [154]. У разных форм МСА (с преимущественным паркинсонизмом или с преобладанием мозжечковых нарушений) время выживания одинаковое, но при МСА с преобладанием паркинсонизма темпы нарастания симптоматики более быстрые. В Европе МСА с преобладанием паркинсонизма наблюдается в 66-82% пациентов с данным заболеванием. В Восточных странах МСА с преобладанием мозжечковых нарушений выявляется у 67% больных. Описательные эпидемиологические исследования этой болезни недостаточны, вероятно, из-за её недавней нозологической классификации. Только одно исследование с изучением заболеваемости МСА было проведено в США в графстве Olmsted, Миннесота. Согласно этому исследованию, с 1976 года по 1990 год диагностировано 366 случая МСА. Вычисленная в течение данных лет средняя ежегодная заболеваемость составила 0,6 случая на 105 населения в год и 3,0 случая на 105 населения в год для группы старше 50 лет [67]. Распространённость МСА, по данным различных исследований, имеет широкий диапазон: 1,6 случаев на 105 населения в Великобритании (Schrag A., 1999), 2,3 случая на Фарерских островах (Wermuth L., 1997), 4,9 случая в Италии (Chiò A., 1998), 1,94 случаев в г. Жиронд (Франция; Chrysostome V. (2004 г.), а среди пациентов старше 55 лет в Роттердаме достигает 28,7 случаев (de Rijk (1995 г.) [136,155,46, 45,58].

Другим заболеванием, относящимся к группе «паркинсонизма плюс», является прогрессирующий надъядерный паралич. Диагностические критерии ПНП основаны на клинических исследованиях Национального Института Неврологических Нарушений, Инсульта и Общества Прогрессирующего Надъядерного Паралича (NINDS-SPSP). По данным Kristensen M. (1984), ПНП выявляется у 4-6% пациентов с паркинсонизмом, со средним возрастом начала заболевания 59,6 лет [96]. Средняя продолжительность жизни для пациентов с ПНП составляет 5 лет [39,101]. В обзоре литературы Kristensen M. (1984 г.) указала на преобладание в заболевании лиц мужского пола (60% мужчин). Ряд исследований (Radhakrishnan K., 1988; Litvan I., 1996) подтвердили более высокую заболеваемость у мужчин [124,101]. Только одно исследование (Maher E.R.) в 1986 году показало более высокую частоту у женщин [103]. Исследований уровня заболеваемости ПНП немного. В исследовании Mastaglia F.L. (1973 г.), во время 2-летнего периода исследования в Австралии, выявлено восемь пациентов с ПНП. Общая заболеваемость ПНП составила 0,3-0,4 случая на 105 населения ежегодно [104]. Radhakrishnan K. (1988 г.) оценил общую заболеваемость ПНП как 0,3 случая на 105 населения ежегодно в Бенгази (Ливия) [124]. В популяционном исследовании в Канаде г. Нью-Джерси косвенно определённая заболеваемость ПНП (по данным распространённости и выживаемости) составила 0,5 случаев на 105 населения ежегодно [77]. По данным исследования (Bower J.H., 1997) в графстве Olmsted штат Миннесота (США), общая ежегодная заболеваемость ПНП составляет 1,1 случай на 105 населения в год, а для возрастной группы старше 55 лет как 5,3 случая на 105 населения в год. Авторы обнаружили более высокий риск ПНП у мужчин [39]. Schrag A. (1999 г.) на основании продолжительности жизни для ПНП (5-6 лет, полученных от исследований Litvan в 1996 году) вычислил приспособленную возрастом заболеваемость для ПНП, которая составила от 1,14 до 1,21 случая на 105 населения в год [39,137]. По данным Европейской исследовательской группы по атипичному паркинсонизму (Vanacore N., 2001), распространённость ПНП изменяется от 1,3 до 4,9 случаев в возрастной группе старше 55 лет [150].

К более редкому заболеванию группы атипичного паркинсонизма относится кортикобазальная дегенерация (КБД). Критерии для данного диагноза установлены Национальным Институтом Неврологических Нарушений, Инсульта и Обществом Прогрессирующего Надъядерного Паралича (NINDS-SPSP) [100]. Уровень КБД ниже, чем МСА и ПНП, отмечается преобладание женщин (Mahapatra R.K., 2004) [102]. Длительность заболевания примерно 8 лет со смертельным исходом, чаще от интеркуррентных инфек-

ций. Распространённость приблизительно имеет диапазон от 4,9 до 7,3 случаев на 105 населения [102]. Начало заболевания обычно не ранее 60 лет [139]. Оценки уровня КБД требуют проведения больших исследований из-за редкости данного заболевания. В таблице 8 показаны результаты основных исследований распространённости и заболеваемости атипичного паркинсонизма в мире.

Таблица 8. Исследования по эпидемиологии атипичного паркинсонизма в мире

Автор, год	Страна, размер популяции	ПНП		МСА	
		Распр.	Заболев.	Распр.	Заболев.
Chio A., 1998 г.	Европа/ Италия/ 61 830	3,2	-	4,9	-
Chrysostome V., 2004 г.	Европа/Франция, г. Жирон/	-		1,94	-
Wermuth L., 1997 г.	Европа/Фарерские острова/ 43 709	4,6	-	2,3	-
Schrag A., 1999 г.	Европа/Великобритания/ Лондон/ 121 608	4,9	1,14	1,6	0,6
Nath U., 2001 г.	Европа/Великобритания/ 59 236 500	0,3	-	-	-
	Европа/Великобритания/ Север Англии/ 2 589 240	3,1	-	-	-
	Европа/Великобритания/ г. Ньюкасл-эпон-Тайн/259 998	6,5	-	-	-
Golbe L.I., 1988 г.	Канада/Нью-Джерси/ 799 022	1,39	-	-	-
Radhakrishnan K., 1988 г.	Африка/Ливия, Бенгази/нет данных	-	0,3	-	-
Bower J.H., 1997 г.	Северная Америка /США, шт. Миннесота/нет данных	-	1,1	-	0,6
De Rijk, 1995 г.	Нидерланды/Роттердам/ 6 969	14,3*			
Mastaglia F.L., 1973 г.	Австралия/нет данных		0,3	-	-

* - были включены только люди в возрасте 55 лет или старше

Эпидемиология болезни Паркинсона, других видов паркинсонизма в СВАО Москвы

На основании проведённого исследования была выявлена следующая структура паркинсонизма в СВАО: 87% составляет БП (947 случаев), 12,2% вторичный паркинсонизм (133 случая). Среди вторичного паркинсонизма наибольшую группу образует сосудистый паркинсонизм 9,3% (101 случай). Паркинсонизм при редких дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы диагностирован в 0,8% (10 случаев) от всех случаев паркинсонизма (табл.9).

Таблица 9. Структура паркинсонизма Северо-Восточного округа Москвы (2009 г.)

Нозология	Кол-во	%
Болезнь Паркинсона	947	87,0
Сосудистый паркинсонизм	101	9,3
Токсический паркинсонизм (марганец-содержащие наркотики, алкоголь)	13	1,1

Посттравматический паркинсонизм	2	0,2
Постэнцефалитический паркинсонизм	3	0,3
Лекарственный паркинсонизм	9	0,8
Болезнь диффузных телец Леви	5	0,5
Мультисистемная атрофия	4	0,3
Прогрессирующий надъядерный паралич	5	0,4
Кортикобазальная дегенерация	1	0,1
Итого:	1090	100%

При исследовании популяции взрослого населения СВАО Москвы в регистр больных с паркинсонизмом было включено 368 мужчин с БП (38,9%) и 579 женщин (61,1%). Возраст больных БП колебался от 32 до 93 лет (средний возраст $72,191 \pm 8,61$ года), длительность заболевания - от 1 года до 30 лет (средняя длительность $6,32 \pm 4,77$ лет). Средний общий возраст на момент первых симптомов составил $64,2 \pm 9,66$ года, у мужчин $62,98 \pm 9,76$ лет, у женщин $63,43 \pm 9,38$ лет. Наиболее многочисленной была возрастная группа от 70 до 74 лет. Имелось количественное преобладание женщин во всех возрастных группах (рис. 7).

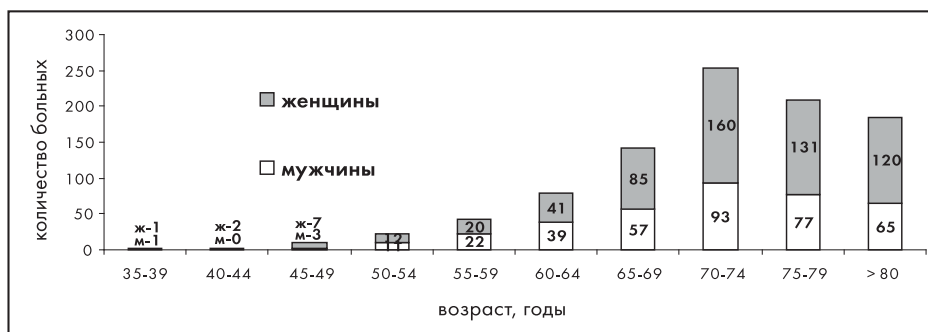


Рисунок 7. Распределение пациентов с БП в зависимости от возраста и пола

По стадии заболевания, оцениваемой по шкале Хена-Яра, больные распределились следующим образом: 1-1,5 стадия - 9% всех больных БП, состоящих на учёте в регистре паркинсонизма округа, 2-2,5 стадия - 66%, 3 стадия - 20%, 4-5 стадия - 5% всех больных БП. Данные по стадиям БП находятся в диапазонах показателей стадий болезни, определённых в различных исследованиях БП в мире (Benito-Leon J. et al., 2004; Chio A. et al., 1998; Claveria L.E. et al., 2002;) (29,49,46).

Распространённость БП в СВАО Москвы

Распространённость БП определена на контрольный день исследования - 1 января 2009 года, стратифицирована по полу и пятилетним возрастным группам, стандартизирована по возрасту к общему российскому населению.

Общая и стандартизованная распространённость БП составила 76,5 случаев и 69,04 случаев на 105 населения соответственно. Проведённая стандартизация свидетельствует о репрезентативности выборки населения СВАО Москвы. Стандартизованная распространённость для мужчин составила 54,34 случая, для женщин 81,24 случая на 105 населения (табл. 10).

Таблица 10. Распространённость БП в СВАО Москвы на 1 января 2009 года

Женщины		Мужчины		Общий показатель (мужчины, женщины)		
Случаи	Распростр-ть (95% ДИ)	Случаи	Распростр-ть (95% ДИ)	Случаи	Распростр-ть (95% ДИ)	отношение «мужчины/женщины»
579	89,12 (86,73-91,51)	368	62,56 (58,65-66,47)	947	76,5 (74,14-78,86)	0,7
	81,24 * (77,44-85,04)		54,34 * (50,44-58,24)		69,04 * (67,79-70,29)	0,69
537	353,27 ** (345,34-361,20)	331	385,42 ** (375,47-395,37)	868	364,87 ** (360,57-369,18)	1,09

* - стандартизированная распространённость; ** - распространённость в возрастной группе старше 60 лет

Диапазон общей повозрастной распространённости колебался от 1,97 случаев на 105 населения в группе 35-39 лет, до максимального показателя 557,35 случаев на 105 населения в группе 75-79 лет. После проведения стандартизации общего российского населения данные показатели значительно изменились, что свидетельствует о репрезентативности выборки населения в СВАО г. Москвы. Доверительные интервалы с пределом погрешности от 2% до 7% свидетельствуют о достаточной величине выборки населения при доверительном уровне 95%.

Расчёт стандартизации выполнен по структуре общероссийского населения с расчётом возрастных коэффициентов для каждой возрастной группы и пола. Данные по расчёту общей распространённости представлены в таблице 11.

Таблица 11. Расчёт стандартизированной распространённости БП в СВАО Москвы

Возраст. группа	Стандартная общероссийская популяция/ данные Росстата за 2007 год	Доля возрастной группы в населении стандарта	Население СВАО/тыс.	Кол-во случаев БП	Возрастной коэф-фициент (распространённость) в изучаемом населении	Стандартизован. коэффициент для изучаемого населения
Всего	142 221 000		1 237 900	947	76,50	<==Общая распространённость
0-34	66 248 000	0,465	505 050		0	0
35-39	9 459 000	0,066	101 600	2	1,96	0,13
40-44	10 368 000	0,072	96 180	2	2,07	0,15
45-49	12 067 000	0,084	114 290	10	8,74	0,74
50-54	10 804 000	0,075	97 850	23	23,50	1,79
55-59	8 985 000	0,063	85 010	42	49,40	3,12
60-64	4 336 000	0,030	55 300	80	144,66	4,41
65-69	7 458 000	0,052	59 910	142	237,02	12,43
70 и более	12 496 000	0,087	122 680	646	526,57	46,27
Стандартизированная распространённость=						=69,04

При расчёте распространённости в возрастной группе после 60 лет показатели существенно увеличились и составили для мужчин 385,42 случая на 105 населения, для женщин 353,27 случаев на 105 населения (табл. 10)

Как видно из графиков половозрастной распространённости БП практически во всех возрастных группах преобладают мужчины, распространённость увеличивается с возрастом, с наибольшими показателями для обоих полов в возрасте 70–79 лет. Максимальное значение распространённости для мужчин составило 654,76 случая на 105 населения, для женщин 535,48 случая на 105 населения (рис. 8). Соотношение общей распространённости мужчин к женщинам составило 0,70, а в возрастной группе старше 60 лет - 1,09.

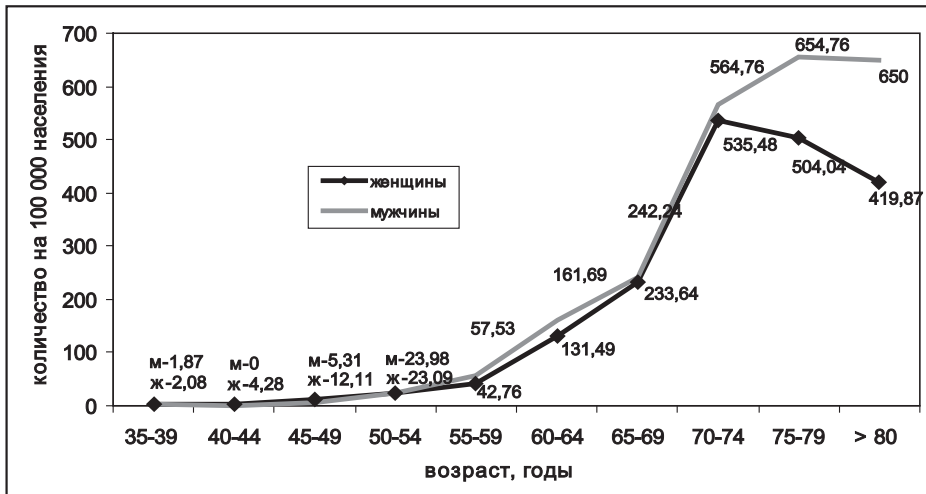


Рисунок 8. Распространённость БП в СВАО Москвы по полу и возрасту

Показатели половозрастной распространённости БП в СВАО Москвы находятся на нижней границе распространённости БП, по данным различных мировых исследований [27,85,106,158,159]. Выявленный невысокий уровень распространённости в СВАО г. Москвы объясняется низкой заболеваемостью, а также особенностью структуры общероссийского населения с меньшим, чем в европейских странах количеством населения после 60 лет и низким уровнем ожидаемой продолжительности жизни в России, которая составит в 2010 году 65,3 лет (для женщин 72,6 лет, для мужчин 59,0 лет) [данные Федеральной службы государственной статистики, 2009].

Заболеваемость БП и атипичным паркинсонизмом в СВАО Москвы

За период исследования с 2006 года по 2008 год было выявлено 592 случая паркинсонизма. Анализ больных, впервые обратившихся к врачу с симптомами паркинсонизма, показал, что большинство больных обращались достаточно поздно и 67% из них уже имели двустороннюю симптоматику (2-2,5 стадия), 5% - находились на 3 стадии и только 28% имели 1 стадию БП. В результате повторных исследований болезнь Паркинсона подтверждена в 308 случаях, атипичный паркинсонизм выявлен в 10 случаях. Заболеваемость была стратифицирована по полу и пятилетним

возрастным группам, стандартизирована по возрасту к общему российскому населению. Общая и стандартизированная заболеваемость БП в СВАО Москвы составила 9,95 случаев и 9,03 случая на 105 населения в год соответственно. Стандартизированная заболеваемость для мужчин составила 8,17 случаев на 105 населения в год, для женщин 9,40 случая на 105 населения в год. При расчёте заболеваемости в возрастной группе после 60 лет показатель общей заболеваемости значительно вырос и составил 47,29 случая на 105 населения в год, для мужчин 59,15 случаев на 105 населения в год, для женщин 40,52 случая на 105 населения в год (табл. 12).

Таблица 12. Заболеваемость БП в СВАО г. Москвы

Женщины		Мужчины		Общий показатель (мужчины, женщины)		
Случаи	заболеваемость (95% ДИ)	Случаи	заболеваемость (95% ДИ)	Случаи	заболеваемость (95% ДИ)	отношение «мужчины/женщины»
168	10,34 (8,84-12,03)	140	9,52 (8,01-11,23)	308	9,95 (8,87-11,13)	0,92
	9,40* (7,99-1,04)		8,17* (6,77-9,76)		9,03* (8,01-10,15)	0,87
154	40,52 ** (34,37-47,45)	127	59,15 ** (49,31-70,37)	281	47,29 ** (41,92-53,16)	1,46

* - стандартизированная заболеваемость; ** - заболеваемость в возрастной группе старше 60 лет

Широкие доверительные интервалы свидетельствуют о необходимости более длительного времени наблюдения за популяцией населения округа для повышения уверенности в точности параметров заболеваемости. Как видно из графиков повозрастной заболеваемости: практически во всех возрастных группах преобладали мужчины. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 70–75 лет с максимальным значением у мужчин – 109,29 случаев на 105 населения в год и у женщин 61,56 случаев на 105 населения в год (рис. 9).

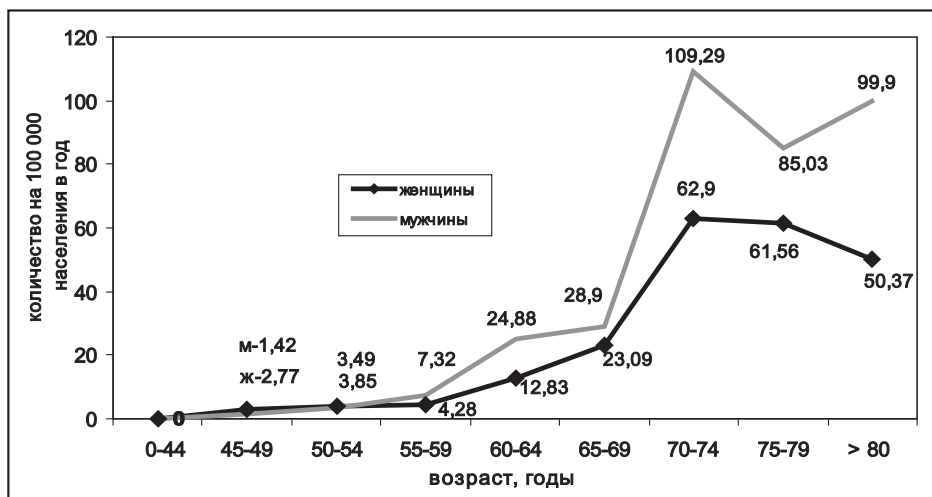


Рисунок 9. Половозрастная структура заболеваемости БП в СВАО Москвы

Рассчитанная общая стандартизированная заболеваемость МА составила 0,11 случаев на 105 населения в год, у женщин 0,17 случаев в год, у мужчин 0,04 случая в год, для возрастной группы старше 60 лет 0,34 случая в год. Частота выявления заболевания выше у женщин. Из четырёх случаев заболевания МСА в трёх случаях были женщины. Средний возраст начала заболевания МСА составил 58,33±7,23 лет. Уровень общей заболеваемости был наибольшим в возрастной группе 60-64 года - 1,44 случая на 105 населения в год. Соотношение общей заболеваемости мужчин к заболеваемости женщин составило 0,24, а в возрастной группе старше 60 лет 1,80. Сделать выводы о большем риске развития болезни у женщин или у мужчин не представляется возможным в связи с небольшим количеством выявленных пациентов (табл. 13). Заболеваемость ПНП составила 0,14 случаев в год, для группы старше 60 лет - 0,84 случая в год. Из пяти случаев заболевания ПНП в двух были женщины, в трёх – мужчины. Средний возраст начала заболевания ПНП составил 67,5±5,07 лет. Уровень заболеваемости ПНП был наибольший в возрастной группе 60-64 года и составил 1,44 случая на 105 населения в год. Во всех возрастных группах: 60-64 года, 65-69 лет, более 70 лет заболеваемость преобладала у мужчин: 1,66/1,70/1,05 случаев на 105 населения в год по сравнению с женщинами: 1,28/0,47 случаев на 105 населения в год соответственно. Соотношение заболеваемости мужчин к женщинам составило 1,70, а в возрастной группе после 60 лет увеличилось до 2,64 (табл. 13). За период исследования был выявлен всего один случай заболевания КБД, у женщины 61 года.

Таблица 13. Заболеваемость мультисистемной атрофией и прогрессирующим надъядерным параличом в СВАО Москвы

Женщины		Мужчины		Общий показатель (мужчины, женщины)		
случаи	заболеваемость (95% ДИ)	случаи	заболеваемость (95% ДИ)	случаи	заболеваемость (95% ДИ)	отношение «муж./жен.»
Мультисистемная атрофия						
3	0,17* (0,04-0,54)	1	0,04* (0,01-0,38)	4	0,11* (0,04-0,23)	0,24
1	0,26 (0,06-1,47) *	1	0,47 ** (0,01-2,59)	2	0,34** (0,04-1,22)	1,8
Прогрессирующий надъядерный паралич						
2	0,1* (0,01-0,45)	3	0,17* (0,04-0,60)	5	0,14* (0,08-0,21)	1,7
2	0,53** (0,06-1,90)	3	1,4** (0,29-4,08)	5	0,84** (0,27-1,96)	2,64

* - стандартизированная заболеваемость; ** - заболеваемость в возрастной группе старше 60 лет

При сопоставлении данных показателей с мировыми исследованиями отмечено снижение заболеваемости атипичного паркинсонизма в Северо-Восточном округе г. Москвы, что вероятно, связано с непродолжительным периодом исследования для данных редких заболеваний. Учитывая незначительный уровень показателей заболеваемости МСА и ПНП с широкими доверительными интервалами, необходимо в будущем увеличение продолжительности периода исследования.

Терапия болезни Паркинсона в СВАО Москвы

Анализ структуры терапии БП в СВАО Москвы выявил следующие особенности: в 77% больные находились на терапии леводопой, на 2-м месте стоит терапия агонистами дофаминовых рецепторов и составляет 32%, на 3-м месте по назначению находятся препараты

группы амантадина, что составляет 17% (рис.10). Монотерапия используется в 55% случаях БП. Наиболее часто монотерапию проводят препаратами леводопы - 90% от всей монотерапии. Данный высокий процент монотерапии препаратами леводопы связан с наиболее многочисленной группой пациентов пожилого возраста от 70 до 79 лет, которым леводопа назначается как старт-терапия, и преобладанием развёрнутых стадий БП (2,5-3 стадии). Монотерапия агонистами ДОФА-рецепторов осуществляется на ранних стадиях БП и составляет 10% от всей монотерапии и 5,4% от всех больных с БП. Данный незначительный процент обусловлен небольшим количеством пациентов (9%), находящихся на начальной стадии болезни от общего количества больных с БП.

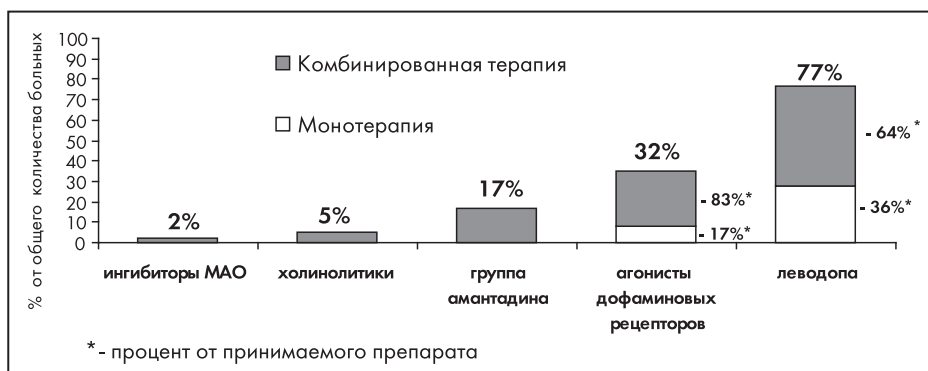


Рисунок 10. Структура лекарственных средств в моно и комбинированной терапии от общего количества больных БП

Длительность терапии противопаркинсоническими средствами до назначения препаратов леводопы в среднем составила $2,98 \pm 2,12$ лет. В среднем через 3 года заболевания терапия становилась комбинированной с применением препаратов леводопы, как наиболее эффективных средств лечения. Комбинированная терапия применялась в 45% случаев БП. Наибольший процент в комбинированной терапии составляли препараты леводопы (61%). Комбинированная терапия с использованием агонистов ДОФА-рецепторов имела место в 59%, с препаратами амантадина в 38%, с холинолитиками в 5,2% и ингибиторами МАО типа В в 1,6% от всех случаев данной терапии.

Как показало проведенное исследование, препараты леводопы на сегодняшний день являются наиболее распространёнными лекарственными средствами для лечения болезни Паркинсона. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, наибольшая заболеваемость как у мужчин, так и у женщин отмечается в группе старше 70 лет. Согласно рекомендациям Европейской федерации общества неврологов (EFNS) и Секции европейского общества по двигательным расстройствам (MDS-ES), именно препараты леводопы назначаются в качестве стартовой терапии пациентам старше 70 лет. Во-вторых, по данным литературы и это подтверждают данные нашего исследования, присоединение препаратов леводопы – это неизбежный шаг в лечении всех больных болезнью Паркинсона, который наступает в среднем через 3-5 лет [128]. Согласно опубликованным данным, препараты леводопы в Европе и США занимают от 70 до 85% среди всех лекарственных средств, получаемых больными с болезнью Паркинсона. Несколько ниже процент в Японии – 63%. (табл. 14).

Таблица 14. Распределение больных в процентном соотношении ко всем больным с БП в стране, получающих лечение той или иной группой противопаркинсонических средств (по данным сайта www.decisionresources.com)

Страна	Леводопакарбидопа, %	Леводопабенсеразид, %	Агонисты дофаминовых рецепторов, %	Ингибиторы МАО-В, %	Амантадины, %	Ингибиторы КОМТ, %
США (2002 год)	82	-	37	14	4	9
Франция (2002 год)	22	64	39	7	3	13
Германия (2002 год)	35	45	52,5	7,5	16	11
Италия (2007 год)	35	40	59,0	12	6	12
Испания (2007 год)	60	10	62,0	20	-	16
Великобритания (2007 год)	50	26	54,5	14	3	14
Япония (2007 год)	34	29	63,0	12	7	6

Вместе с тем, при назначении ДОФА-содержащих препаратов нужно соблюдать определенные правила. Необходимо представлять механизмы действия этой группы препаратов, возможные побочные эффекты и направления их коррекции.

В 2010 году исполнится 40 лет с момента первого промышленного выпуска препаратов леводопы. История создания этих препаратов берет истоки в начале XX века, когда в 1911 году польским биохимиком С. Funk в лабораторных условиях была синтезирована D,L-допа [86]. В 1913 году М. Guggenheim, сотрудник компании La Roche, получил изолированную фракцию L-допы из кормовых бобов *Vicia faba* [22]. Однако в то время не было известно о роли дофамина в развитии болезни Паркинсона (БП). Леводопа рассматривалась как вазопрессивный или даже антиантибактериальный препарат. Однако эти свойства не подтвердились и на несколько десятилетий о леводопе забыли.

В конце 50-х годов шведский учёный А. Carlsson идентифицировал дофамин в головном мозге [42]. За это важнейшее открытие он был удостоен в 2000 году Нобелевской премии. В это же время I. Sano и соавт. [134] показали, что дофамин локализуется преимущественно в чечевицеобразном, хвостатом ядре, таламусе и гипоталамусе. Следующий шаг на пути к пониманию причин болезни Паркинсона сделали Н. Ehringer и О. Hornykiewicz [65]. В 1961 году, исследовав мозг больных, умерших от БП, они выявили значительное снижение дофамина в базальных ганглиях. Но дофамин не мог быть использован для лечения болезни Паркинсона, т.к. не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Тогда вспомнили о его метаболитическом предшественнике леводопе. Еще в 50-е годы А. Carlsson показал, что леводопа способна предотвращать акинезию, вызванную введением резерпина, у экспериментальных животных [42]. Эти сообщения послужили основанием для проведения в Вене небольшого открытого исследования (20 больных), проведенного W. Virkmauer и О. Hornykiewicz с однократным (2 г) внутривенным введением леводопы больным БП, результаты которого были опубликованы в 1961 году [36]. Введение леводопы на 2-3 часа значительно уменьшало выраженность акинезии. Эффект сохранялся до 24 часов. Одновременно в Монреале

А. Barbeau [24] независимо тестировал эффективность леводопы у пациентов с БП и также отметил терапевтический эффект леводопы. Несколько лет спустя (1967) G. Cotzias сообщил об улучшении состояния больных с БП, пролеченных высокими дозами (до 16 г/сут.) пероральной формы леводопы. Он же впервые предложил методику постепенного наращивания дозы леводопы в процессе лечения с целью уменьшения выраженности побочных эффектов, которая с успехом используется и по настоящее время [52]. В 1969 году было проведено первое двойное плацебо-контролируемое исследование, продемонстрировавшее эффективность леводопы в отношении акинезии, тремора и ригидности. Вместе с тем, уже тогда было отмечено, что высокие дозы леводопы 8 г/сут. способствуют развитию хореоформного и атетоидного гиперкинеза [157]. Промышленный выпуск леводопы был налажен к 1970 году, и с этого же года леводопа разрешена к применению в США.

Однако применение «чистой» леводопы сопровождалось большим количеством побочных эффектов в виде тошноты, рвоты, колебаний артериального давления, нарушением сердечного ритма. Решение этого вопроса было найдено W. Virktauer, который впервые использовал леводопу в комбинации с ингибитором ДОФА-декарбоксилазы (ДДК). Совместное применение ДДК-ингибитора и леводопы повышало терапевтическую эффективность леводопы и улучшало переносимость. Механизм, повышающий биодоступность леводопы на фоне ингибитора ДДК был открыт А. Pletscher и M. Da Prada (1993) [120]. Ингибиторы ДДК – карбидопа и бенсеразид - не проникают через гематоэнцефалический барьер, но блокируют трансформацию леводопы в дофамин на периферии. В результате чего число побочных желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов уменьшается, а доза леводопы понижается на 60-80% [47,112]. В производство комбинация леводопы и ингибитора ДДК была запущена в 1975 году [151]. Первым препаратом стал мадопар (леводопа/бенсеразид). Практически параллельно мадопару в США был выпущен синемет (леводопа/карбидопа).

С этого времени препараты леводопы становятся базовыми для лечения БП, их называют «золотым стандартом» лечения БП, поскольку до сегодняшнего дня они являются наиболее эффективными в отношении основных симптомов паркинсонизма.

Фармакокинетика леводопы

Принятая внутрь леводопа (ароматическая кислота) почти полностью всасывается в тонком кишечнике. Только 1% принятой леводопы фактически попадает в мозг. Остальное количество метаболизируется на периферии под действием периферической ДОФА-декарбоксилазы в желудочно-кишечном тракте и эндотелии капилляров [90]. В кровяном русле создается избыточная концентрация дофамина, который оказывает воздействие на рецепторы сердечно-сосудистой системы, вызывая аритмии, колебания АД, тахикардию, ортостатическую гипотензию, стенокардию, а также стимулирует незащищенные гематоэнцефалическим барьером рецепторы рвотного центра продолговатого мозга, что проявляется тошнотой, рвотой, потерей аппетита. Использование комбинированных препаратов, леводопа вместе с ингибитором ДДК (карбидопа, бенсеразид), позволяет уменьшить число периферических побочных эффектов [120]. Постепенная титрация дозы в течение 2 недель дает возможность также снизить количество побочных эффектов. После адсорбции в двенадцатиперстной кишке леводопа транспортируется через стенку кишечника, через систему аминокислотных переносчиков. Аминокислоты, содержащиеся в пище, могут конкурировать с леводопой за транспорт через стенку кишечника. Поэтому леводопа должна приниматься до или после еды с интервалом 45-60 мин. Возможен приём леводопы на пустой желудок. В этом случае эффект препарата наступает быстрее. Если же это невозможно, то лучше принимать леводопу с небольшим количеством углеводной пищи [92]. Вместе с тем, больным с моторными флюктуациями, чаще всего «пика дозы», лучше рекомендовать приём леводопы с белковой пищей, что замедляет всасывание препарата и способствует достижению его пиковой концентрации.



Леводопа, преодолевшая гематоэнцефалический барьер, подвергается захвату нигростриарными нейронами и под действием церебральной ДДК метаболизируется в дофамин. Леводопа имеет короткий период полужизни - в среднем 30-60 мин. Вместе с тем, нейроны черной субстанции способны захватывать поступающую извне леводопа, накапливать и постепенно её высвобождать, т.е. обладают буферной ёмкостью. Экзогенная леводопа не компенсирует полностью дефицит дофамина. Фармакотерапевтический эффект леводопы объясняется гиперчувствительностью денервированных постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатума. Часть леводопы захватывается недофаминергическими нейронами (серотонинергические нейроны, глиальные клетки), также содержащими ДОФА-декарбоксилазу. Выделение дофамина из этих клеток происходит хаотично. Прогрессирование болезни приводит к критическому снижению количества нигростриарных нейронов. Всё большее количество поступающей извне леводопы перерабатывается в глиальных клетках. Сохранившиеся дофаминергические нейроны теряют буферную способность. В результате чего процесс высвобождения дофамина пассивно следует за колебаниями леводопы в крови [48,51,151]. Пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов в сочетании с их денервационной гиперчувствительностью является важнейшей причиной развития моторных флуктуаций и дискинезий. Кроме того, активация дофаминовых рецепторов в лимбической системе и коре способствуют развитию зрительных галлюцинаций, возбуждению, нарушениям сна, депрессии, так называемых центральных побочных явлений леводопы, на которые не влияет периферический ингибитор ДДК. Чаще всего эти явления являются результатом передозировки, но могут наблюдаться на фоне стабильной дозы, особенно у пожилых пациентов, а также на фоне обострившегося соматического заболевания или инфекции.

Нейротоксичность леводопы

Проблема токсичности леводопы представляется чрезвычайно важной, поскольку ответ на этот вопрос определяет сроки начала леводопатерапии, длительность её применения, используемые дозировки.

В процессе ферментного окисления дофамина образуются потенциально нейротоксичные вещества — перекись водорода, хиноны, семихиноны, соединения леводопа-нейромеланин, поэтому леводопа, потенциально увеличивая содержания дофамина в мозге теоретически мо-

жет активировать механизмы оксидантного стресса, т.е. проявлять нейротоксичность [115]. В эксперименте *in vitro* с культурой допаминергических нейронов действительно показано, что леводопа вызывает гибель нейронов, однако в питательной среде, используемой в этих исследованиях было либо уменьшенное количество, либо полное отсутствие потенциально нейропротективных глиальных клеток [35]. В экспериментах на животных с МФТП (1-метил-4фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) и 6-OHDA (6-гидроксидофамин)-индуцированным паркинсонизмом получены противоречивые результаты. Ряд исследователей, S. B. Blunt (1993), T. Fukuda (1996), показали, что хроническое применение леводопы вызывало потерю nigro-стриарных нейронов по сравнению с контрольной группой животных, не получавших леводопу [37,73]. С другой стороны, 6-месячное применение леводопы с 6-OHDA-индуцированным паркинсонизмом на крысах фактически способствовало восстановлению стриарной иннервации [110]. С этим мнением согласен целый ряд других исследователей - F. Hefti (1981), T. L. Perry (1984), K.P. Datla (2001) [55,84,119]. H.Okazawa и коллеги (1992) показали, что леводопа способна увеличивать содержание мозгового нейротрофического фактора mRNA в стриатуме мышей [114]. В другом исследовании было выявлено, что применение леводопы может приводить к активации естественного антиоксиданта глутатиона [83]. Возможно, что противоречивые результаты исследований являются следствием различного возраста животных, включаемых в эксперимент. У молодых животных велики возможности нейрональных детоксицирующих механизмов. Так, для моделирования паркинсонизма у старых крыс доза МФТП требуется в 2 раза меньшая, чем у молодых животных [6,7]. Кроме того, нам до конца не известны потенциальные возможности естественных защитных систем в условиях *in vivo*. В клинических исследованиях приём высоких доз леводопы пациентами без БП не приводил к развитию паркинсонизма [18,25]. Сравнение выживаемости больных с аутосомно-доминантной формой БП до 1969 г. (до внедрения леводопы) и на фоне леводопатерапии показало, что члены семей, получавшие леводопу, имели в 2 раза большую продолжительность жизни (15 лет против 7 лет) [80].

В 35 центрах Северной Америки было проведено большое мультицентровое плацебоконтролируемое исследование ELLDOPA. Главная цель этого исследования – оценить влияние разных дозировок леводопы и плацебо на темпы прогрессирования БП у 360 нелеченных пациентов с ранним началом заболевания. Пациенты получали одну из трех дозировок леводопа/карбидопа (150/32.5; 300/75; 600/150 мг/день в трех разделённых дозах) или плацебо в течение 40 недель. Оценка результатов исследования проводилась спустя 2 недели после отмены препарата. В подгруппе плацебо степень нарастания двигательных нарушений была достоверно больше, чем у пациентов, получавших леводопу [68].

Сроки начала леводопатерапии

Сроки назначения леводопы широко обсуждаются среди специалистов. С одной стороны, имеется элемент леводопафобии, связанной с опасениями нейротоксичности, обсуждённой выше, а также с повышением риска развития моторных флуктуаций и дискинезий. Сторонники этой тактики рекомендуют отложить начало терапии леводопой у молодых пациентов до значимых двигательных нарушений, которые не контролируются приёмом недозащитных средств. Чаще всего среди препаратов старт-терапии БП называют агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины, ингибиторы MAO-B, что обусловлено их возможным нейропротективным эффектом [54,79,107,117,121,131,140,144]. Больным старше 70 лет рекомендуют начинать лечение БП с препаратов леводопы, так как их эффективность выше, а побочные эффекты леводопы не успевают развиваться. Подобная тактика соответствует рекомендациям

EFNS/MDS-Европейской секции. В то же время, ряд других специалистов считает, что отсроченное начало леводопатерапии не позволяет извлечь максимальную пользу из препарата и уровень качества жизни таких пациентов ниже [93]. Кроме того, как показали результаты недавно проведенного 10-летнего сравнительного исследования, риск развития умеренных и тяжёлых моторных флуктуаций и дискинезий сопоставим при начале терапии леводопой и бромкриптином. Различия касаются общего количества развившихся моторных осложнений, за счёт увеличения лёгких моторных флуктуаций и дискинезий в группе больных, получавших леводопу [98]. По данным этого же исследования, начало лечения бромкриптином не приводило к уменьшению смертности. По мнению ряда исследователей, оптимальным сроком для начала леводопатерапии даже для молодых пациентов является 2,5-3 стадия болезни по шкале Хен-Яра) [127,135,10,12]. На этом этапе назначение препаратов леводопы позволяет существенно уменьшить двигательный дефект и, самое главное, увеличить продолжительность 3 стадии болезни, т.е. отсрочить наступление 4 стадии. Кроме того, при назначении леводопы на более поздних стадиях моторные осложнения развиваются значительно быстрее. По данным О.С. Левина, при назначении леводопы на 4 стадии флуктуации в среднем развивались через 1 год, иногда через 3 месяца, тогда как при назначении на 3-4 стадии – через 2,4 года [11].

Таблица 15. Достоинства и недостатки леводопы

Достоинства	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • Высокая эффективность у большинства больных • Эффективность в отношении большинства симптомов паркинсонизма • Увеличение продолжительности жизни больных 	<ul style="list-style-type: none"> • Развитие побочных эффектов периферического и центрального генеза • Отсутствие влияния на некоторые симптомы заболевания (застывание, постоуральная нестабильность, вегетативные нарушения) • Отсутствие влияния на темп прогрессирования

Препараты леводопы и рекомендуемые дозы

Препараты леводопы можно разделить на 2 группы в зависимости от содержащегося в них ингибитора периферической ДОФА-декарбоксилазы – карбидопы и бенсеразиды (табл.15). К препаратам, содержащим карбидопу относят наком, синемет, тидомет, дуэллин, синдопа. Бенсеразид входит в состав единственного препарата мадопар. Как правило, лечение препаратами леводопы начинают с минимальной дозы, постепенно повышая дозировку до эффективной. Обычно средняя доза дофасодержащих препаратов колеблется от 300 до 750 мг/сут. Кратность приема на начальных этапах составляет 3-4 раза в день. Результаты клинических исследований показывают, что риск развития моторных флуктуаций и дискинезий зависит от принимаемой дозы леводопы, поэтому суточная дозировка обычно не должна превышать 1000 мг/сут. Обычно рекомендуют приём леводопы до или после еды с интервалом 45-60 мин, чтобы уменьшить возможность конкурентного всасывания с белковыми аминокислотами пищи. Лучше принимать леводопу с небольшим количеством углеводной пищи. Это улучшает переносимость препарата и снижает выраженность периферических побочных эффектов. Дополнительно для снижения желудочно-кишечных осложнений можно рекомендовать домперидон (мотилиум) 10 мг за 20-25 мин до приёма леводопы. Сердечные аритмии можно контролировать назначением бета-блокаторов. Для коррекции ортостатической гипотензии рекомендуют увеличить потребление жидкости и соли, а также назначение синтетического кортикостероида флудрокортизона.

Таблица 16. Дофасодержащие препараты

Препарат	Содержание леводопы, мг	Содержание ингибитора, мг	Отношение леводопа: ингибитор ДДК
Леводопа + карбидопа			
Наком	250	25	10:1
Синемет	250	25	10:1
Синдопа	250	25	10:1
Леводопа/карбидопа	250	25	10:1
Дуэллин, Тидомет	250	25	10:1
	100	10	10:1
	100	25	4:1
Синемет CR (с замедленным высвобождением)	200	50	4:1
Леводопа + бензеразид			
Мадопар (капсулы)	50	12,5	4:1
	100	25	4:1
	200	50	4:1
Мадопар (таблетки)	100	25	4:1
	200	50	4:1
Мадопар ГСС (с замедленным высвобождением)	100	25	4:1
Мадопар Д (быстрорастворимый)	100	25	4:1
Леводопа + карбидопа + знтакапон 200 мг			
Сталево	50	12,5	4:1
	100	25	4:1
	150	37,5	4:1

Центральные побочные эффекты препаратов леводопы проявляются возбуждением, спутанностью, галлюцинациями, бредом, гиперсексуальностью, депрессией [71] (табл.16). При их возникновении рекомендуют снизить суточную дозу леводопы, а также других противопаркинсонических средств, прежде всего, агонистов дофаминовых рецепторов, амантадина, холинолитиков, ингибиторов MAO-B. Если в течение 2 дней побочные эффекты сохраняются, назначают атипичные нейролептики (клозапин, ондасетрон, оланзапин, кветиапин), поскольку они воздействуют на психические побочные эффекты, не усиливая основных симптомов паркинсонизма [30].

Таблица 17. Центральные и периферические осложнения дофасодержащей терапии

Периферические побочные эффекты	Центральные побочные эффекты
<ul style="list-style-type: none"> • Гастроэнтерологические осложнения (тошнота, рвота, диспепсия, потеря аппетита) • Сердечно-сосудистые нарушения (аритмии, стенокардия, неустойчивость АД, ортостатическая гипотензия) 	<ul style="list-style-type: none"> • Психические нарушения (возбуждение, спутанность, галлюцинации, иллюзии, депрессии, мании, нарушения сна) • Флуктуации • Дискинезии

Наряду со стандартными препаратами леводопы используются препараты пролонгированного действия и быстродействующие препараты. К числу препаратов пролонгированного действия относятся мадопар HBS и синемет CR. Особенностью действия этих препаратов является отсроченное, по сравнению со стандартными препаратами, время начала действия и постепенное высвобождение действующего вещества. Если при приёме обычных форм препаратов леводопы пик концентрации наблюдается через 30–60 мин после приёма, то всасывание пролонгированных форм растягивается на несколько часов. Вместе с тем биодоступность пролонгированных форм ниже, что требует повышения разовой дозы на 25–30% процентов. Обычно пролонгированные формы назначают на ночь с целью облегчения ночной скованности, а также в случае возникновения моторных флуктуаций по типу «истощения» дозы [56,66,82,133]. Для обеспечения более быстрого включения, особенно в утренние часы, к пролонгированной форме добавляется стандартная форма препарата.

Быстродействующий диспергируемый мадопар обеспечивает более быстрое включение – в среднем через 15–20 мин (стандартная форма – через 30–45 мин). Препарат предназначен для применения в случаях, когда необходимо обеспечить быстрое включение пациента – утренняя или ночная акинезия, акинезия в период «выключения» и т.д. Препарат может быть незаменим у больных с нарушением глотания [95].

Не так давно на российском рынке появилась новая форма леводопы в виде трехкомпонентного препарата – леводопа/карбидопа/энтакапон («Сталево»). Препарат выпускается в трех дозировках: сталево-50, сталево-100, сталево-150. В каждой таблетке, независимо от дозировки содержится фиксированное количество энтакапона – 200 мг, поэтому таблетки не могут делиться при приёме. Основными показаниями к назначению сталево являются моторные флуктуации – феномен «истощения дозы», «включения-выключения» и др.

Переход с одной комбинации леводопы ингибитора ДДК на другой

Следует учитывать, что в дофасодержащих препаратах может быть различное содержание леводопы, поэтому при переходе с препарата с большим содержанием леводопы на препарат с меньшим её содержанием нужно несколько повышать дозировку. Переход осуществляют на следующий день после ночного перерыва. Кратность приёма препаратов остаётся прежней.

При переводе с препаратов леводопы на сталево, выбирают форму сталево с эквивалентным содержанием леводопы. Допускается некоторое снижение дозы леводопы на 5–10%. При переходе на сталево с препарата с замедленным высвобождением дозу леводопы снижают на 20–30%. Для обеспечения стабильности концентрации леводопы кратность приёма сталево не должна быть меньше 3-х раз в сутки. Перевод производят также после ночного сна. Если разовая доза стандартного препарата у пациента превышала 200 мг, то при переводе на сталево возможна комбинация сталево с небольшим количеством стандартного препарата.

Моторные флуктуации и дискинезии

Стабильный эффект леводопы, так называемый «медовый месяц», сохраняется на протяжении 2–4 лет. В дальнейшем у больного развиваются специфические изменения реакции на стандартные дозы леводопы – моторные флуктуации и дискинезии [70,123,25,29].

На сегодняшний день считают, что риск развития моторных осложнений зависит от суммарной кумулятивной дозы леводопы, полученной в результате лечения, длительности лечения и возраста начала терапии. Частота развития моторных флуктуаций и дискинезий, по данным обзора из 74 публикаций, представленным J.E.Ahlskog и Muentner M.D. (2001) [19], через 5 лет терапии леводопой составляет 40%. По данным проспективного исследования DATATOP, через 20,5+8,8 месяцев терапии феномен истощения дозы наблюдался почти в половине случаев, дискинезии – у 1/3 больных, тяжелый «on-off»-феномен – приблизительно в 10% случаев [118]. J.G.Nutt и коллеги (1997) [111]

показали, что при тщательном наблюдении у большинства пациентов моторные флюктуации и дискинезии развиваются уже в течение первого года терапией леводопой. В исследовании ELLDOPA было показано, что 40-недельный приём высоких доз (600 мг/сут.) леводопы приводит к развитию флюктуаций чаще, чем более низкие дозы (150 и 300 мг/сут.). При приеме 600 мг/сут. через 40 недель феномен истощения дозы отмечен у 29,7% пациентов [68]. Чтобы определить, влияет ли возраст начала лечения на последующее течение болезни и ответ на леводопу, 48 пациентов с ранним началом БП (до 40 лет) были сравнены с 123 пациентами с поздним началом БП (60 лет и позднее). У пациентов с ранним дебютом заболевания ответ на леводопу был лучше, но риск развития моторных осложнений выше. В среднем риск появления двигательных флюктуаций и дискинезий увеличивается на 10% каждый год приёма дофа-препаратов [91].

Изменение моторного ответа леводопы связано с прогрессивной гибелью нейронов черной субстанции. Оставшиеся нейроны не способны накапливать и удерживать поступающую из крови леводопу. В результате дофамин начинает высвобождаться в синаптическую щель хаотично. С учётом короткого периода полураспада леводопы в крови (60-90 мин) стимуляция дофаминовых рецепторов становится пульсирующей, что ведёт к колебаниям моторного состояния пациента в зависимости от приёма препарата [48,51,151]. С другой стороны, на фоне хронического недостатка дофамина развивается денервационная гиперчувствительность дофаминовых рецепторов стриатума, что является причиной развития дискинезий «пика дозы». Кроме того, было показано, что пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к изменению выработки препроэнкефалинов А и В, которые оказывают влияние на функциональную активность ГАМК-ергических путей [34,73]. Результатом этих изменений является изменение функциональной активности всей системы базальных ганглиев и дестабилизация корково-подкорковых взаимодействий, попадающих в зависимость от фармакокинетики дофамина в стриатуме и на периферии.

Дополнительным фактором, способствующим развитию моторных флюктуаций и дискинезий, является нарушение адсорбции леводопы в желудочно-кишечном тракте как в результате конкурентного всасывания с белковыми аминокислотами пищи, так и в результате нарушения перистальтики кишечника у пожилых пациентов.

Таблица 18. Факторы риска развития флюктуаций

Факторы риска развития флюктуаций
<ul style="list-style-type: none"> • молодой возраст начала заболевания • тяжесть заболевания • длительность лечения леводопой • высокие дозы леводопы • нарушение адсорбции леводопы в ЖКТ

Флюктуации моторного состояния можно разделить на предсказуемые и непредсказуемые (по отношению к приёму леводопы).

К предсказуемым относятся:

- феномен «истощения» дозы – уменьшение длительности действия леводопы с нарастанием двигательных, сенсорных, вегетативных симптомов к моменту приёма очередной дозы препарата;
- феномен «включения-выключения» – резкие смены моторной активности по типу «всё или ничего».

Непредсказуемые флюктуации:

- «пропуск дозы» – отсутствие эффека от принятой дозы леводопы.
- «йо-йоинг» – хаотичные колебания самочувствия от гипо- к гиперактивности.

Ухудшение двигательных симптомов в период «выключения» обычно сопровождается усилением немоторных симптомов БП – вегетативных (потливость, тахикардия, одышка, учащенное мочеиспускание), сенсорных симптомов (боль, парестезии), эмоционально-аффективных расстройств (тревога, раздражительность, депрессия, спутанность сознания). В период включения могут наблюдаться эйфория, гипомании, гиперсексуальность. Нередко именно немоторные симптомы оказывают больший дестабилизирующий эффект на больного, чем колебания двигательной активности.



Согласно классификации С.W. Olanow (2000), выделяют следующие виды дискинезий [116]:

- дискинезия пика дозы. Чаще всего в виде хореiformного гиперкинеза мышц лица, туловища, конечностей, наблюдается на фоне пика концентрации леводопы в крови;
- двуфазная дискинезия, возникающая в момент начала и окончания действия очередной дозы леводопы, обычно имеет характер либо хореiformного гиперкинеза, либо дистоний различной локализации;
- дистония периода «выключения» возникает в конце действия препарата на фоне падения концентрации леводопы в крови. Чаще всего возникает утром в виде дистонии стоп, мышц лица и шеи.

Для коррекции моторных флуктуаций и дискинезий используют несколько стратегий, направленных на поддержание стабильности концентрации леводопы в базальных ганглиях.

1. Увеличивают кратность приёма и в то же время уменьшают разовую дозу леводопы (суточная доза остается прежней). Вместе с тем кратность приёма не должна быть выше 5-6 раз, иначе разовая доза будет недостаточной для «включения» пациента. Этот подход возможен в основном на ранней стадии развития флуктуаций и его эффективность носит временный характер.
2. Снижают суточную дозу леводопы за счёт добавления в схему лечения агонистов дофаминовых рецепторов, амантадинов, ингибиторов MAO-B.
3. Замена стандартных форм леводопы на пролонгированные формы препаратов (мадопар HBS, синемет CR) или быстродействующие формы (быстрорастворимая форма мадопара). Пролонгированные формы чаще всего назначают на ночь с целью коррекции ночной акинезии и ослабления выраженности ранней утренней акинезии. При замене дневных доз стандартной леводопы надо помнить, что биодоступность пролонгированных форм ниже и необходимо в некоторых случаях повышать дозу леводопы на 30-40%. Кроме того, наступление улучшения

от приёма таких препаратов бывает отсроченным и, за счёт низкой пиковой концентрации, не столь выраженным. Поэтому в таких случаях следует добавлять к пролонгированным формам стандартные дозы леводопы. Быстродействующие формы леводопы используют для купирования утренней акинезии, а также в качестве препаратов скорой помощи при внезапных застываниях.

4. Применение препаратов, уменьшающих катаболизм леводопы, – ингибиторы КОМТ (энтакапон, толкапон), ингибиторы МАО-В (селегилин, разагилин). Чаще всего используют для коррекции феноменов «истощения» дозы и «включения-выключения».
5. Воздействие на адсорбцию и транспорт леводопы в ЖКТ – нормализация перистальтики кишечника, гипопротеиновая диета, приём препарата до или после еды с интервалом 45-60 мин. В то же время при появлении дискинезий наоборот рекомендуется приём леводопы после приёма пищи.

Следует остановиться на подходах к коррекции наиболее часто встречающихся моторных флуктуаций и дискинезий более подробно.

Терапия феномена «истощения дозы»:

- увеличение кратности приёма леводопы и, как правило, общей суточной дозы,
- добавление пролонгированных форм леводопы,
- добавление ингибиторов КОМТ (катехол-о-метил-трансферазы),
- добавление к терапии леводопой агонистов дофаминовых рецепторов, амантадина, ингибиторов МАО-В.

Для купирования утренней дистонии применяют:

- поздний вечерний приём препаратов леводопы,
- вечерний приём агонистов дофаминовых рецепторов,
- назначение «корректоров» (баклофен по 5 мг 2 раза в день, клонозепам по 1 мг 2 раза в день).

С целью уменьшения дискинезии «пика дозы» используют следующие методы:

- отмена ингибиторов МАО-В, холинолитиков, ингибитров КОМТ
- снижение разовой дозы леводопы и увеличение кратности приёма,
- приём препаратов леводопы во время еды,
- добавление амантадина,
- снижение дозы леводопы и добавление агонистов дофаминовых рецепторов.

Терапия двухфазных дискинезий наиболее трудна. Чаще всего используют следующие возможности:

- снижение дозы леводопы с одновременным добавлением агонистов дофаминовых рецепторов или ингибиторов КОМТ,
- отмена пролонгированных форм леводопы,
- увеличение кратности приёма леводопы,
- добавление амантадина.

Интрадуоденальная форма леводопы

Новым направлением, реализующим стратегию постоянной дофаминергической стимуляции, является введение препаратов леводопы непосредственно в желудочно-кишечный тракт [21,113,142]. Дуодоба (суспензия леводопы/кабидопы в соотношении 20:5 мг/мл) в виде геля вводится через специальную помпу в начальную часть тонкого кишечника. Для установки системы используют чрезкожную эндоскопическую гастротомию с постановкой дуоденального зонда или гастротомии. Для подбора необходимой дозы и скорости введения препарата первоначально на несколько дней устанавливается назодуоденальный зонд. После этого зонд извлекают, а дуодоба

из кассет, укрепленных на поясе, через помпу поступает в кишечник по индивидуальной программе. Такая система введения леводопы уже в течение нескольких лет используется для лечения больных на развернутых стадиях БП в странах Европы, Австралии, Канады.

Таким образом, несмотря на попытки учёных найти препараты с нейропротекторными свойствами, а также на определённые успехи нейрохирургических вмешательств, в настоящее время главным видом лечения БП остаётся заместительная терапия. Приведённые данные свидетельствуют о том, что леводопа является несомненным достижением современной фармакологии и по своей эффективности не имеет конкурентов среди других лекарственных средств для лечения паркинсонизма. Однако, кроме знания о существовании данного класса препаратов, необходимо их правильно назначать и контролировать эффективность. Неуклонное прогрессирование заболевания требует пожизненного применения леводопасодержащих препаратов. Леводопа оказывает положительный эффект в течение всего срока её назначения, и сила её лечебного эффекта не снижается даже на поздних стадиях болезни, однако из-за грубейших нейродегенеративных изменений в головном мозге возможности её влияния на моторику пациента снижаются. Дальнейшее развитие этого направления, по-видимому, будет связано с поиском новых возможностей доставки леводопы в головной мозг и поддержания устойчивой концентрации леводопы в базальных ганглиях.

Приложение

Клинические критерии болезни Паркинсона Банка мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (A.J. Hughes et al., 1992)

Шаг 1. Диагноз синдрома паркинсонизма

1. Брадикинезия (замедление инициации произвольных движений с прогрессивным снижением скорости и амплитуды повторных действий).
2. А также, как минимум, один из следующих признаков:
 - а) мышечная ригидность;
 - б) тремор в состоянии покоя – 4-6 Гц;
 - в) постуральная нестабильность, не связанная с первичным нарушением зрения, вестибулярного аппарата, мозжечка или проприоцептивной дисфункцией.

Шаг 2. Критерии исключения для болезни Паркинсона

1. Повторные инсульты со скачкообразным прогрессированием признаков паркинсонизма в анамнезе.
2. Повторная травма головы в анамнезе.
3. Определенный энцефалит в анамнезе.
4. Окулогирные кризы.
5. Лечение нейролептиками в начале симптомов.
6. Стойкая ремиссия.
7. Больше чем один заболевший родственник
8. Строго односторонние проявления симптоматики через три года.
9. Надъядерный паралич взора.
10. Симптомы со стороны мозжечка.
11. Раннее выраженное вовлечение вегетативной нервной системы.
12. Ранняя выраженная деменция с нарушением памяти, речи и привычек.
13. Рефлекс Бабинского.
14. Наличие опухоли мозга или открытая гидроцефалия по данным компьютерной томографии.
15. Отсутствие ответной реакции на большие дозы леводопы (при отсутствии нарушения абсорбции).
16. Введение 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП).

Шаг 3. Подтверждающие положительные критерии болезни Паркинсона (для определенного диагноза БП необходимо три критерия и более)

1. Одностороннее начало.
2. Наличие тремора в состоянии покоя.
3. Прогрессирование нарушений.
4. Стойкая асимметрия, больше поражающая сторону, в которой началась.
5. Более выраженная реакция (70-100%) на леводопу.
6. Дискинезии, вызванные применением леводопы.
7. Ответная реакция на леводопу в течение 5 и более лет.

Стадии заболевания по шкале Hoehn & Yahr (Hoehn M.M., Yahr M.D., 1967) в модификации (Lindvall, 1987; Tetud, Langston, 1987):

- 0 стадия - нет признаков паркинсонизма.
- 1 стадия - только односторонние проявления.
- 1,5 стадия - односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры.

- 2 стадия - двусторонние проявления без признаков нарушения равновесия.
- 2,5 стадия - мягкие двусторонние проявления с сохранением способности преодолевать вызванную ретропульсию.
- 3 стадия - умеренные или средней тяжести двусторонние проявления с небольшой постуральной неустойчивостью, но больной практически не нуждается в посторонней помощи.
- 4 стадия - тяжелая обездвиженность; однако пациент еще может ходить или стоять без поддержки.
- 5 стадия - пациент «прикован» к постели и не может двигаться без посторонней помощи.

Список литературы

1. Власов В.В. Эпидемиология. //Москва 2006; С. 462.
2. Гашилова Ф.Ф. Клинические и параклинические аспекты паркинсонизма в Томске. // Ф.Ф. Гашилова: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 2006.
3. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика. //Пер. с англ.- М., Практика, 1998. С. 459.
4. Денисенко М.Б., Калмыкова Н.М. Демография. // М.:ИНФРА-М, 2007. С. 424.
5. Докадина Л.В. Паркинсонизм: Клинико-эпидемиологические аспекты и состояние амбулаторной помощи на регионарном уровне. //Л.В. Докадина: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2004.
6. Кучеряну В.Г. Паркинсонизм: патогенетические механизмы и принципы терапии: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2000; С. 48
7. Кучеряну В.Г., Крыжановский Т.Н. Влияние глутамата и антагонистов NMDA-рецепторов на экспериментальный паркинсонический синдром у крыс. Бюл. exper. биол. и мед.; 2000; 130: 7: 20-23.
8. Левин О.С. Как лечить паркинсонизм не при болезни Паркинсона.//Трудный пациент. - 2008.- №5-6. С.1-10.
9. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология Паркинсонизма и Болезни Паркинсона. // Неврологический журнал. - 2005, №5. С. 41-50.
10. Левин О. С. О рациональном применении леводопы при болезни Паркинсона. Журн. Трудный пациент. Архив №7, 2006.
11. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона. Журн. Атмосфера. Нервные болезни. 2005. №1, с.10-16.
12. Носель М.Р. Оптимальные сроки начала терапии леводопой. Журн. Неврологии и психиатрии. 2010., №1., с. 49-54.
13. Похабов Д.В., Абрамов В.Г., Нестерова Ю.В. Эпидемиология паркинсонизма (по материалам регистра в Краснодарском крае)//Руководство для врачей по материалам 1 Национального конгресса. М. 2008; с. 20-27.
14. Роменская Л.Х. Вопросы эпидемиологии, клиники и фармакотерапии паркинсонизма. //Л.Х. Роменская: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1976.
15. Саютина С.Б., Валиулин М.А., Блохина И.А. Распространённость, диагностика и лечение болезни Паркинсона в Иркутской области//Руководство для врачей по материалам 1 Национального конгресса. М.2008; С.280.
16. Сичинава Д.К., Барабанова М.А. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона в Краснодарском крае// Руководство для врачей по материалам 1 Национального конгресса М.2008,- С.282.
17. Страчунская Е.Я. Паркинсонизм с позиции современных информационных концепций медицины. - Смоленск, 2008. С.208.
18. Agid Y. Levodopa: is toxicity a myth? Neurology. 1998; 50: 858-863.
19. Ahlskog J.E., Muenter M.D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov. Disord. 2001; 16:448-458.
20. Alves G., Müller B., Herlofson K., Hogenesch I., Telstad W., Aarsland D., Tysnes O.B., Larsen J.P.//Incidence of Parkinson's disease in Norway. The Norwegian ParkWest study.//J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. -2009. - №2.- P.1-18.
21. Antonini A., Isaias I.U., Canesi M., Zibetti M., Mancini F., Manfredi L., Dal F.M., Lopiano L., Pezzoli G. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. Mov. Disord. 2007; 22:1145-1149.
22. Apaydin H., Ertan S., Ozekmerci S. Broad bean (Vicia faba) - a natural source of L-dopa -prolongs «on» periods in patients with Parkinson's disease who have «on-off» fluctuations. Mov. Disord. 2000; 15:164-166.
23. Ashok P.P., Radhakrishnan K., Sridharan R., Mousa M.E. Epidemiology of Parkinson's disease in Benghazi, North-East Libya. //Clin Neurol Neurosurg. -1986.- Vol.88.- №2.-P.109.
24. Barbeau A., Sourkes T. L., Murphy C. F. Les catecholamines de la maladie de Parkinson. In: Ajuriaguerra, J., ed. Monoamines et système nerveau central. Geneve, George, Paris: Masson; 1962: 247-262.
25. Baldereschi M., Di Carlo A., Rocca W.A., Vanni P / Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. Italian Longitudinal Study on Aging.// Neurology. -2000. - №11.- P.1358-1363.
26. Baldereschi M., Di Carlo A., Vanni P., Ghetti A., Carbonin P., Amaducci L., Inzitari D. Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study.//Acta Neurol Scand. -2003.- №10. P.239.
27. Barbosa M.T., Caramelli P., Maia D.P., Cunningham M.C., Guerra H.L., Lima-Costa M.F., Francisco Cardoso F. Parkinsonism and Parkinson's Disease in the Elderly: A Community-Based Survey in Brazil (the Bambuí Study)// Movement Disorders. -2006.-Vol. 21. -№6. -P. 800-808.
28. Benito-León J., Bermejo-Pareja F., Rodríguez J., Molina J.A., Gabriel R., Morales J.M. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain.//Mov Disord. - 2003.- Vol. 18. - №3. - P. 267-274.
29. Benito-León J., Bermejo-Pareja F.; Morales-González J.M., Porta-Etessam J., Trincado R, Vega S. and. Louis E.D; Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain//Neurology. - 2004.- P.734-741.
30. Bennett J.P., Landow E.R., Dietrich S., Schuh L.A. Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease: moderate daily clozapine doses provide long-term dyskinesia reduction. Mov. Disord. 1994; 9:409-414.
31. Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP (1997) Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis.//Neurology. - 2000. - №48. - P. 384-393.
32. Bergareche A., De La Puente E., López de Munain A., Sarasqueta C., de Arce A., Poza J.J., Martí-Massó J.F. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain.// J Neurol. - 2004. - №3. - P.340.

33. Bermejo F., Gabriel R., Vega S., Morales J.M., Rocca W.A., Anderson D.W. Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: an illustration from central Spain. //Neuroepidemiology. - 2001. - Vol.20. - №4. - P. 225-231.
34. Bezdard E., Brotchie J.M. Gross C.E. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: opportunities for novel treatments. *Nat. Rev. Neurosci.*; 2001; 2: 577-588.
35. Bhatia K.P., Marsden C.D. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. //Brain. -1994. -№117. - P. 859-876.
36. Birkmayer W., Hornykiewicz O. The effect of 3,4-dihydroxyphenylalanine (=DOPA) on Parkinsonian akinesia. (In German) *Wien.Klin.Wochenschr.*; 1961;73:787-8. Re-published in English translation in *Parkinsonism and Related Disorders*; 1998;4:59-60.
37. Blunt S.B., Jenner P., Marsden C.D. Suppressive effect of L-dopa on dopamine cells remaining in the neurotoxin 6-hydroxydopamine. *Mov. Disord.*; 1993;8:129-133.
38. Bonucelli U. The Elusive Vascular Parkinsonism. //Neurology. - 1995. - №45 (suppl 4). - P.237.
39. Bower J.H., Maraganore D.M., McDonnell S.K., Rocca W.A. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. //Neurology. -1997. -№11. - P.284.
40. Campenhausen S., Bornschein B. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. //European Neurosychopharmacology. - 2005. - №15. - P. 473-490.
41. Cardoso F., Camargos S.T., Silva-Junior G.A. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. //Arq Neuropsiquiatr. - 1998. - №56. - P. 171-175.
42. Carlsson A., Lindqvist M., Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 1957; 180:1200.
43. Casetta I., Granieri E., Govoni V., Tola M.R., Paolino E., Monetti V.C., Caniatti L. Epidemiology of Parkinson's disease in Italy. A descriptive survey in the U.S.L. of Cento, province of Ferrara, Emilia-Romagna. //Acta Neurol (Napoli). -1990. - №8. - P.284.
44. Chang C.M., Yu Y.L., Ng N.K., Leung S.Y., Fong K.Y. Vascular pseudoparkinsonism. //Acta Neurol Scand. - 1992. - Vol.86. - P.588-592.
45. Chrysostome V., Tison F., Yekhelef F., Sourgen C., Baldi I., Datigues J.F. for the MSA-Aquitaine Network (2004) Epidemiology of Multiple System Atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. //Neuroepidemiology. -2004. - №23. - P.201-208.
46. Chiò A., Magnani C., Schiffer D. Prevalence of Parkinson's disease in Northwestern Italy: comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases.//Mov Disord. -1998. -№5. - P.5-10.
47. Cedarbaum J.M. Clinical pharmacokinetics of antiparkinsonian drugs. *Clin. Pharmacokinet.*; 1987;13:141-178.
48. Cedarbaum J.M., Olanow C.W. Dopamine sulfate in ventricular cerebrospinal fluid and motor function in Parkinson's disease. *Neurology*. 1991;41:1567-1570.
49. Claveria L.E., Duarte J., Sevillano M.D., Perez-Sempere A., Cabezas C., Rodriguez F., de Pedro-Cuesta J. Prevalence of Parkinson's disease in Cantalejo, Spain: a door-to-door survey. // *Mov. Disord.*-2002. - Vol.-17.-№2. P. 242-249.
50. Coggon D., Rose G., Barker D. *Epidemiology for the Uninitiated*, Fourth Edition. //BMJ Publishing Group, London. - 1997. - P.157-168.
51. Colosimo C., Merello M., Hughes A., et al. Motor response to acute dopaminergic challenge with apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: implications for the pathogenesis of the on-off phenomenon. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996; 61:634-637.
52. Cotzias G.C., Van Woert M.H., Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N. Engl. J. Med.*; 1967;276:374-379.
53. D'Alessandro R., Gamberini G., Granieri E., Benassi G., Naccarato S., Manzaroli D. Prevalence of Parkinson's disease in the Republic of San Marino.//Neurology. -1987. - Vol.37. - №10. - P.1679-1682.
54. Dancycz W., Parson's C.G., Komhuber J., Schmidt W.J., Quack G. Amino acid antagonists as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents - preclinical studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.*; 1997; 21: 455-468.
55. Datla K.P., Blunt S.B., Dexter D.T. Chronic L-dopa administration is not toxic to the remaining dopaminergic nigrostriatal neurons, but instead may promote their functional recovery, in rats with partial 6-OHDA or FeCl3 nigrostriatal lesions. *Mov. Disord.* 2001;16:424-434.
56. Davis T.L., Brughitta G., Baronti F., Mouradian M.M. Acute effects of pulsatile levodopa administration on central dopa-mine pharmacodynamics. *Neurology*. 1991;41:630-633.
57. de Lau L.M., Giesbergen P.C., de Rijk M.C., Hofman A. Koudstaal P.J., Breteler M.M. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population. The Rotterdam Study.//NEUROLOGY. - 2004. - №63. - P.1240-1244.
58. de Rijk M.C., Breteler M.M., Graveland G.A., Ott A., Grobbee D.E., van der Meché F.G., Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly The Rotterdam Study. //NEUROLOGY. - 1995. - №45. - P.2143-2146.
59. de Rijk M.C., Tzourio C., Breteler M.M., Dartigues J.F., Amaducci L., Lopez-Pousa S., Manubens-Bertran J.M. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*.-1997. - Vol.62.-№1. P.5-10.
60. de Rijk M.C., Breteler M.M., Graveland G.A., Ott A., Grobbee D.E. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam study. //Neurology. -1995. - Vol.45. - №12. - P. 2143-2146.
61. Dias J.A., Felgueiras M.M., Sanchez J.P., Gonçalves J.M. The prevalence of Parkinson's disease in Portugal. A population approach. //Eur J Epidemiol. -1994. -№6. - P. 763.
62. Dodel R.C., Eggert K.M., Singer M.S. et al. Costs of drug treatment in Parkinson's disease. // *Mov. Dis.* 1998; 13: 2: 249-254.

63. Dodel R.C., Eggert K.M., Oertel W.H. Economical research on Parkinson's disease: a review of the literature. // *Eur. J. Neurol.* 1999; 6: Suppl 2: 3-15.
64. Dorsey E.R., Constantinescu R. at all. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations.- 2005 through 2030.// *Neurology.* - 2007.- Vol.68. - P.384-386.
65. Ehringer H., Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in human brain: Their behaviour in extrapyramidal system diseases. (In German) *Klin.Wochenschr.*; 1960;38:1236-9. (Re-published in English translation in *Parkinsonism and Related Disorders*; 1998;4:53-57.
66. Eichhorn T.E., Schrag A., Trenkwalder C. et al. Effectiveness of slow release L-DOPA-benserazide in treatment of end-of-dose akinesia in Parkinson disease (in German). *Nervenarzt*; 1995;66:933-41.
67. Evers S., Obladen M., 1994. Epidemiology and therapy of Parkinson disease in inpatient nursing homes. // *Gerontol.* - 1994.- Vol.27.- №4.- P.270-275.
68. Fahn S. Parkinson's disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. *Arch. Neurol.* 1999;56:529-535.
69. Fall P.A., Axelson O., Fredriksson M., Hansson G., Lindvall B., Olsson J.E., Granerus A.K. Age-Standardized Incidence and Prevalence of Parkinson's Disease in a Swedish Community. // *J Clin Epidemiol.* -1996.- Vol. 49. -№6.- P. 637-641.
70. Fahn S. Parkinsonism. Complications of long-term levodopa therapy. In: L.P. Ronald, editor. *Merritt's Textbook of Neurology.* 9-th ed. New York, Williams&Wilkins;1995: p. 726.
71. Fenelon G., Mahieux F., Huon R., Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000;123:733-745.
72. Findley L., Aujla M., Bain P.G., Baker M., Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. // *Mov. Disord.* -2003.- Vol.18.- №10.- P. 1139-1145.
73. Fukuda T., Watabe K., Tanaka J. Effects of bromocriptine and/or L-dopa on neurons in substantia nigra of MPTP-treated C57BL/6 mice. *Brain Res.*; 1996;728:274-276.
74. Gilman S., Low P.A., Quinn N. et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. // *J Neurol Science.* -1999.- №163.- P.94-98.
75. Gnanalingham K.K., Robertson R.G. Chronic continuous and intermittent 1-3,4-dihydroxyphenylalanine treatments differentially affect basal ganglia unctin in 6-hydroxydopamine lesioned rats – autoradiographic study using Flunitrazepam. *Neuroscience*; 1993;57:673-681.
76. Golbe L.I., Davis P.H., Schoenberg B.S., Duvoisin R.C. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. // *Neurology.* -1988.- №38.- P.1031-1034.
77. Golbe L.I. The epidemiology of progressive supranuclear palsy. // *Advances in neurology.* -1996.- Vol. 69. - P.25-31.
78. Granieri E., Carreras M., Casetta I., Govoni V., et al. Parkinson's disease in Ferrara, Italy, 1967 through 1987. // *Arch Neurol.* - 1991.- №48.- P.854-857.
79. Greenamyre J.T., O'Brien. Antiparkinsonian effects of remacemide hydrochloride, a glutamate antagonists, in rodent and primate models of Parkinson's disease. *Acta Neurol.*; 1994: 35: 655-661.
80. Gwinn-Hardy K., Evidente V.G., Waters C., Muentner M.D., Hardy J. L-dopa slows the progression of familial parkinson-ism. *Lancet.* 1999;353:1850-1851.
81. Haaxma C.A., Bloem B.R., Borm G.F., Oyen W.J. Gender differences in Parkinson's disease. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* - 2007.- Vol.78.- №8.- P.819-824.
82. Hamnerstad J.P., Woodward W.R., Nutt J.G., et al. Controlled release levodopa/carbidopa 25/100 (Sinemet CR 25/100): pharmacokinetics and clinical efficacy in untreated parkinson-ian patients. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:429-434.
83. Han S.K., Mytilineau C., Cohen G. L-dopa upregulates glutathione and protects mesencephalic cultures against oxidative stress. *J. Neurochem.*; 1996; 66:501-510.
84. Hefti P., Melamed E., Wurtman R.J. The site of dopamine formation in rat striatum after L-dopa admimstration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 1981; 217:189-197.
85. Hobson P., Gallacher J., Meara J. Cross-sectional survey of Parkinson's disease and parkinsonism in a rural area of the United Kingdom. // *Mov Disord.* - 2005.- Vol.20.- №8.- P.995-998.
86. Hornykiewicz O. L-Dopa: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. *Amino Acids*, 2002;23:65-70.
87. Hughes A.J., Ben-Shlomo Y., Daniel S.E., Lees A.J. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopat hologic study.// *Neurology.* - 1992.- №2-4.- P.1142-1146.
88. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinicopathological study of 100 cases. // *J Neurol Neurosurg Psy-chiat.* -1992.- №55.- P.181-184.
89. Jellinger K.A: Parkinsonism due to Binswan-ger's subcortical arteriosclerotic encephalopa-thy [letter; comment]. // *Mov Disord.* -1996.- №11.- P. 461-462.
90. Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology*; 2002;58:19-32.
91. Jankovic J., Linfante I., Dawson L.E., Contant C. Young-onset versus late-onset Parkinson's disease: clinical features and disease progression. *Ann. Neurol.* 1997;42:448.
92. Karstaedt P.J., Pincus J.H. Protein redistribution diet remains effective in patients with fluctuating parkinsonism. *Arch. Neurol.* 1992;49:149-151.
93. Katzenschlager R., Lees A. Treatment of Parkinsons disease: levodopa as the first choice. *J. Neurol.*; 2002;249: 2:19-24
94. Kimura H., Kurimura M., Wada M., Kawanami T., Kurita K., Suzuki Y., Katagiri T. Female preponderance of Parkinson's disease in Japan. // *Neuroepidemiology.* - 2002.- №11-12.- P.292-296.
95. Koller W.C., Hutton J.T., Tolosa E. et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease: a 5-year randomized multicentrer study. *Neurology.* 1999; 53: 1012-1019.

96. Kristensen M. Progressive supranuclear palsy – 20 years later. //Acta Neurol Scand. – 1985. – Vol.71. - P.177-189.
97. Kuopio A.M., Marttila R.J., Helenius H., Rinne U.K. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland //Neurology. -1999. - Vol.52. - №2. - P.302-308.
98. Lees A.J., Katzenschlager R., Head J. et al. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD. Neurology, 2001, V.57, p. 1687-1694.
99. Litvan I., Agid Y., Calne D., Campbell G., Dubois B., Duvoisin R.C. et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele–Richardson–Olszewski syndrome): report of the NINDS–SPSP international workshop. [Review]. //Neurology. -1996. - Vol.47. - P.1-9.
100. Litvan I., Agid Y., Goetz C., et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathological study. //Neurology. - 1997. - Vol.48. - P.119-125.
101. Litvan I., Mangone C.A., McKea A. et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. //J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 1996. - №61. - P.615-620.
102. Mahapatra R.K., Edwards M.J., Schott J.M., Bhatia K.P. 2004. Corticobasal degeneration. //Lancet Neurology. – 2004. - №3. - P.736-743.
103. Maher E.R., Lees A.J. The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). //Neurology. – 1986. - Vol.36.-P.1005-1008.
104. Mastaglia F.L., Grainger K., Kee F., Sadka M, Lefroy R. Progressive supranuclear palsy (the Steele-Richardson-Olszewski syndrome) clinical and electrophysiological observations in eleven cases. //Proc Aust Assoc Neurol. -1973.- Vol.10.- P.35-44.
105. Meara J., Bhowmick B.K., Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease //Age Ageing. -1999.- Vol.28. - №4. - P.335-336.
106. Mehta P., Kifley A., Wang J.J., Rochtchina E., Mitchell P, Sue C.M. Population prevalence and incidence of Parkinson's disease in an Australian community //Intern Med J. - 2007. - Vol.37.- №12. - P.812-814.
107. Mizuno Y., Kondo T., Narabayashi H. Pergolide in the treatment of Parkinson's disease. Neurology;1995;45:3:13-21.
108. Morens D.M., Davis J.W., Grandinetti A., Ross G.W., Popper J.S. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: Incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men.// Neurology.- 1996. - №46. - P.1044-1050.
109. Morioka S., Sakata K., Yoshida S., Nakai E., Shiba M., Yoshimura N., Hashimoto T. Incidence of Parkinson disease in Wakayama, Japan //J. Epidemiol. -2002.- Vol.12.- P.403-407.
110. Murer M.G., Dziewczapolski G., Menalled L.B., et al. Chronic levodopa is not toxic for remaining dopamine neurons, but instead promotes their recovery, in rats with moderate nigrostriatal lesions. Ann. Neurol. 1998;43:561-575.
111. Nutt J.G., Carter J.H., Van Houten L., Woodward W.R. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. Ann. Neurol. 1997;42:349-355.
112. Nutt J.G., Fellman J.H.: Pharmacokinetics of levodopa. Clin. Neuropharmacol.; 1984;7:35-49.
113. Nyholm D., Nilsson Remahl A.I., Dizdar N., et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. Neurology; 2005;64:216-23.
114. Okazawa H., Murata M., Watanabe M., et al. Dopaminergic stimulation upregulates in vivo expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in the striatum. FEBS Lett. 1992;313:138-142.
115. Olanow C.W. A rationale for dopamine agonists as primary therapy for Parkinson's disease. Can. J. Neurol. Sci. 1992; 19: 108-112.
116. Olanow C.W., Obeso J.A. Preventing levodopa-induced dyskinesias. Ann. Neurol. 2000; 47:1:167-178.
117. Olanow C.W. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. Ann. Rev. Med.; 2004;55:41-60.
118. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. Ann. Neurol. 1996;39:37-45.
119. Perry T.L., Yong V.W., Foulkes J.G. Nigrostriatal dopaminergic neurons remain undamaged in rats given high doses of L-dopa and carbidopa chronically. J. Neurochem.; 1984;43:990-993.
120. Pletscher A., DaPrada M. Pharmacotherapy of Parkinson's disease: research from 1960 to 1991. Acta. Neurol. Scand. Suppl.; 1993;146:26-31.
121. Poewe W. Dopamine agonists and the management of long-term complications in Parkinson's disease. In: Beyond the decade of the Brain. Vol. 2. Eds.: C. Olanow, J. Obeso. Wells Medical Limited; 1997: 201-208.
122. Porter B., Macfarlane R., Unwin N., Walker R. The Prevalence of Parkinson's Disease in an Area of North Tyneside in the North-East of England. //Neuroepidemiology. - 2006. - Vol.26. - P.156-161.
123. Quinn N.P. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. Neurology. 1998; 51: 25-29.
124. Radhakrishnan K., Thacker A.K., Maloo J.C., Gerryo S.E., Mousa M.E. Descriptive epidemiology of some rare neurological diseases in Benghazi, Libya. //Neuroepidemiology.- 1988. - Vol.7. - P.159-164.
125. Rajput A.H., Offord K.P., Beard C.M., Kurland L.T. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. An epidemiological study of parkinsonism over a 13-year period (1967 through 1979) is presented.//Ann Neurol.- 1984.- Vol.16. - P.278-282.
126. Rajput A.H., Fenton M.E., Birdi S., Macaulay R. Is levodopa toxic to human substantia nigra? Mov. Disord. 1997;12:634-638.
127. Rajput A.H. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. Parkinsonism and Related Disorders, 2001. V.8, p. 95-100.
128. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. et al. A Five-year Study of the Incidence of Dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. New Engl. J. Of Medic. 2000; 342: S.1484-1491

129. Reider G.I., Bornstein N.M., Korczyn A.D: Parkinsonism in patients with lucanar infarcts of the basal ganglia. //Eur Neurol. - 1995. - Vol.35. - P.46-49.
130. Rektor I., Rektorová I., Kubová D.. Vascular parkinsonism – an update. //J Neurol Sci. -2006.- Vol. 248.- №1-2.- P.185-191.
131. Rinne J. O., Roytta M., Paljarvi L. Selegeline (deprenyl) treatment and death of nigral neurons in Parkinson's disease. Neurology;1991;41:859-861.
132. Rocca W.A., Bower J.H., McDonnell S.K., Peterson B.J., Maraganore D.M. Time trends in the incidence of Parkinsonism in Olmsted County, Minnesota. //Neurology.- 2001. - Vol.57. - P.462-467.
133. Sage J.I., Mark M.H. The rationale for continuous dopaminergic stimulation in patients with Parkinson's disease. Neurology. 1992;42: 1: 23-28.
134. Sano I., Gamo T., Kakimoto Y., Taniguchi K., Takegada M., Nishinuma K. Distribution of catechol compounds in human brain. Biochim. Biophys. Acta.; 1959;32:586-587.
135. Schoenfeld M. A., Pantelie C.M., Schwartz B. Clinical Surgery and Neurosurgery, 2003. V. 105. P.241-244.
136. Schrag A., Ben-Shlomo Y., Quinn N.P. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. //Lancet. -1999.-Vol.354.- P.1771-1775.
137. Schrag A., Ben-Shlomo Y., Quinn N.P. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. //BMJ. - 2000. - Vol.321. - P.21-22.
138. Schrag A., Quinn N. Dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. Brain 2000; 123: 2297-2305.
139. Seritan A.L., Mendez M.F., Silverman D.H.S., Hurley R.A., Taber K.H. 2004. Functional imaging as a window to dementia: Corticobasal degeneration. //Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.-2004.-Vol.16.-P.393-399.
140. Shoulson I. Protective therapy for Parkinson's disease. In: Handbook of Parkinson's disease. Ed.: W.C.Koller. New York: Marcel Dekker; 1992:301-309. 164 Seritan A.L., Mendez M.F., Silverman D.H.S., Hurley R.A., Taber K.H. 2004. Functional imaging as a window to dementia: Corticobasal degeneration. //Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. - 2004. - Vol. 16. - P.393-399.
141. Stewart A. Factor, William J. Weiner Parkinson's Disease // Diagnosis and Clinical Management.- 2008.- P.819.
142. Syed N., Murphy J., Zimmerman T. Jr., Mark M.H., Sage J.I. Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease. Mov. Disord. 1998;13:336-338.
143. Taba P., Asser T. Incidence of Parkinson's disease in estonia. //Neuroepidemiology. - 2003. - Vol.22. - №1. - P41-45.
144. Tattou W.G., Ju W.Y., Holland D.P., Tai C., Kwan M. Deprenyl reduces PC12 cell apoptosis by inducing new protein synthesis. J. Neurochem.; 1994;63:1572-1575.
145. Tolosa E., Marti M.J., Valdeoriola F., Molinuevo J.L. History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment; Neurology; 1998;50:2-10.
146. Twelves D., Perkins K.S., Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease //Mov Disord. - 2003. - Vol.18.- №1. - P.19-31.
147. Van de Vijver D.A., Stricker B.H., Breteler M.M., Roos R.A., Porsius A.J., de Boer A. Evaluation of antiparkinsonian drugs in pharmacy records as a marker for Parkinson's disease. //Pharm. World Sci. - 2001. - Vol.23. - №4. - P.148-152.
148. Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Bernstein A.L., Fross R.D., Leimpeter A., Bloch D.A., Nelson L.M./Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity //Am J Epidemiol.- 2003. - Vol.157. - P.1015-1022.
149. Vanacore N., Bonifati V., Colosimo C., Fabbrini G., De Michele G., Marconi R., Nicholl D., Locuratolo N., Romano S., Talarico G., Stocchi F., Bonuccelli U., Lamberti P., Vieregge P., Meco G. European Study Group on Atypical Parkinsonism (ESGAP). Epidemiology of progressive supranuclear palsy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms. //Neurol Sci. - 2001. - Vol.22 -P.101-103.
150. Vanacore N. Epidemiological evidence on multiple system atrophy.//J Neural Transm. - 2005.- Vol.112. - P.1605-1612.
151. Verhagen Metman L., Konitsiotis S., Chase T.N. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the why, where, and what. Mov. Disord. 2000; 15:3-8.
152. Viñes J.J., Larumbe R., Gaminde I., Artázcoz M.T. Incidence of idiopathic and secondary Parkinson disease in Navarre. Population-based case registry //Neurologia. - 1999. - Vol.14. - №1. - P.16-22.
153. Warner J., Nazario B. Cost of Treating Parkinson's Rising.// Movement Disorders. 2003; 3,43-45.
154. Watanabe H., Saito Y., Terao S., Ando T., Kachi T., Mukai E., Aiba I., Abe Y., Tamakoshi A., Doyu M., Hirayama M., Sobue G. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. //Brain. - 2002.- Vol.125. - P.1070-1083.
155. Wermuth L., Bech S., Petersen M.S., Joensen P., Weihe P., Grandjean P. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in The Faroe Islands. //Acta Neurol Scand. - 2008. - Aug. - Vol.118. - P.126-131.
156. Winikates J., Jankovic J.: Clinical correlates of vascular parkinsonism. //Arch Neurol 1999.-Vol.56.-P.98-102.
157. Yahr M.D., Duvoisin R.C., Schear M.J., Barrett R.E., Hoehn M.M.: Treatment of parkinsonism with levodopa. Arch. Neurol.; 1969;21:343-354.
158. Yamawaki M., Kusumi M., Kowa H., Nakashima K. Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century //Neuroepidemiology. - 2009. - Vol.32. - P.263-269.
159. Zhang L., Nie Z.Y., Liu Y., Chen W., Xin S.M. The prevalence of PD in a nutritionally deficient rural population in China //Acta Neurol Scand. - 2005.- Vol.112.- P.29-35.
160. Zou L., Jankovic J., Rowe D.B., Xie W., Appel S.H., Le W. Neuroprotection by pramipexole against dopamine and levodopa-induced cytotoxicity. Life Sci. 1999;64:1275-1285.

Наком®

Леводопа/карбидопа

Движение – это жизнь



Наком® – «золотой стандарт» в лечении болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма¹⁻⁴

Список литературы:

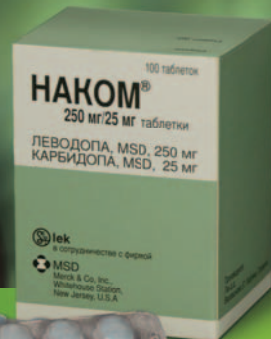
1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М., Медпресс 1999; с. 415.
2. Федорова Н.В., Чигирь И.П. Леводопа – золотой стандарт болезни Паркинсона. Врач 2006; № 5, с. 39-44.
3. Яхно Н.Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона. Клиническая фармакология и терапия 1994; № 3-4, с. 92-97.
4. Ahlskog JE. Treatment of early Parkinson's disease: are complicated strategies justified? Mayo Clin Proc 1996; 71:659-670.

a Novartis company



Выпускается по лицензии MSD.
Опыт применения в России более 30 лет.

1-БРШ-03-НАК-МЕГА-07-10



Per номер: П/Н 015500/01

SANDOZ

123317 Москва, Пресненская набережная
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09