

Принципы персонализированной медицины и современные фармацевтические технологии в оптимизации леводопы-терапии болезни Паркинсона

Д.А. Абаимов¹, Е.Ю. Федотова¹, В.В. Полещук¹, М.Н. Андреев¹, О.П. Трифонова², П.Г. Лохов², С.Н. Иллариошкин¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва, Россия

Леводопы (3-гидрокси-L-тирозин, левовращающий изомер дигидроксифенилаланина) — биологический прекурсор нейромедиатора дофамина, который более 50 лет остаётся «золотым стандартом» лечения болезни Паркинсона. Широкое использование в клинике данного препарата не только предоставило неврологам уникальный опыт многолетней симптоматической заместительной терапии применительно к тяжёлому нейродегенеративному заболеванию, но и чётко обозначило ряд серьёзных проблем, связанных с особенностями абсорбции и метаболизма леводопы. В настоящей публикации обсуждается роль современных подходов персонализированной медицины, направленных на преодоление многочисленных трудностей ведения пациентов с болезнью Паркинсона на фоне длительного приема леводопы. Основное внимание уделяется обзору стратегий для подбора оптимального режима дозирования леводопы у конкретных пациентов, а также основным инновационным лекарственным формам данного препарата, обеспечивающим улучшение его фармакокинетики.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; леводопы; дискинезии; моторные флуктуации; фармакокинетика; терапевтический лекарственный мониторинг

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-29-01125 «Метаболомный анализ биохимических нарушений при продромальной стадии болезни Паркинсона для системной оценки риска возникновения заболевания и персонализации фармакотерапии», номер ЦИТиС № АААА-А19-119070290069-8.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: abaimov@neurology.ru. Абаимов Д.А.

Для цитирования: Абаимов Д.А., Федотова Е.Ю., Полещук В.В., Андреев М.Н., Трифонова О.П., Лохов П.Г., Иллариошкин С.Н. Принципы персонализированной медицины и современные фармацевтические технологии в оптимизации леводопы-терапии болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 73–82.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.9

Поступила 12.01.2021 / Принята в печать 19.02.2021

Principles of personalized medicine and modern pharmaceutical technologies to optimize levodopa therapy of Parkinson's disease

Denis A. Abaimov¹, Ekaterina Yu. Fedotova¹, Vsevolod V. Poleshchuk¹, Maksim N. Andreev¹, Oxana P. Trifonova², Petr G. Lokhov², Sergey N. Illarioshkin¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

Levodopa (3-hydroxy-L-tyrosine, the levorotatory isomer of 3,4-dihydroxyphenylalanine) is a biological precursor of the neurotransmitter dopamine and has been the "gold standard" in the treatment of Parkinson's disease for over 50 years. The widespread use of levodopa in clinical practice has not only provided neurologists with unique data from many years of symptomatic replacement therapy for a severe neurodegenerative disease but has also clearly identified several serious problems associated with levodopa absorption and metabolism. This article discusses the modern approaches to personalized medicine, which aim to overcome the numerous difficulties in managing patients with Parkinson's disease and long-term levodopa use. A major focus is the review of strategies for selecting the optimal levodopa dosage regimen in specific patients and the main innovative dosage forms of this drug that improve its pharmacokinetics.

Keywords: Parkinson's disease; levodopa; dyskinesia; motor fluctuations; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring

Source of funding. This work was supported by grant No. 19-29-01125 from the Russian Foundation for Basic Research, 'Metabolomic analysis of biochemical disturbances in the prodromal stage of Parkinson's disease for systemic risk assessment of the disease and pharmacotherapy personalization', CITiS number No. AAAAA19-119070290069-8.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Moscow, Russia, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: abaimov@neurology.ru. Abaimov D.A.

For citation: Abaimov D.A., Fedotova E.Yu., Poleshchuk V.V., Andreev M.N., Trifonova O.P., Likhov P.G., Illarioshkin S.N. [Principles of personalized medicine and modern pharmaceutical technologies to optimize levodopa therapy of Parkinson's disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 73–82. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.9

Received 12.01.2021 / Accepted 19.02.2021

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — распространённое нейродегенеративное заболевание, которое поражает примерно 1% популяции пожилых людей старше 60 лет [1]. Диагностически значимыми симптомами БП являются гипокинезия, мышечная ригидность и тремор покоя, хотя при данном заболевании могут наблюдаться и другие двигательные и недвигательные проявления. Основные двигательные симптомы БП обусловлены гибелью дофаминергических нейронов в компактной части чёрной субстанции, при этом характерным патоморфологическим субстратом заболевания являются тельца Леви — цитоплазматические включения α -синуклеина в комплексе с другими белками в гибнущих нейронах [2].

Исходя из дофаминергической концепции БП для симптоматического лечения данного заболевания широко применяются леводопа (3-гидрокси-L-тирозин, левовращающий изомер дигидроксифенилаланина) как биологический прекурсор дофамина, а также агонисты дофаминовых рецепторов [2, 3]. В качестве препаратов второго ряда с целью дополнительной коррекции имеющегося при БП центрального нейротрансмиттерного дисбаланса могут назначаться вещества, влияющие на метаболизм моноаминов (ингибиторы моноаминоксидазы Б и катехол-О-метилтрансфераза), антагонисты NMDA-рецепторов (амантадины), центральные холинолитики.

Среди дофаминергических агентов наиболее эффективным препаратом для лечения БП, общепризнанным «золотым стандартом» признана леводопа (рис. 1). Леводопа — аминокислота природного происхождения, которая не является мономерным компонентом белковых молекул и не участвует в синтезе структурных белков [2]. Данное соединение служит непосредственным метаболическим прекур-

сором для всех катехоламинов, а также в интермедиатом для нескольких других путей метаболизма. Леводопа может поступать при употреблении в пищу различных продуктов питания, особенно богаты ею бобовые, например, побеги, стручки и семена бобов *Vicia faba*.

В 1938 г. было обнаружено, что в результате декарбоксилирования ферментом дофа-декарбоксилазой (ДДК) инертная в своем изначальном виде леводопа превращается в биологически активное вещество — дофамин. Ключевые фундаментальные исследования, показавшие важную нейротрансмиттерную роль дофамина в организме, были проведены в 1957 г. под руководством нобелевского лауреата 2000 года Арвида Карлссона. Первые шаги по внедрению леводопы в клиническую практику были предприняты в 1959 г. Олегом Горникевичем, который в сотрудничестве с австрийским неврологом Вальтером Биркмайером использовал её для внутривенного введения пациенту с БП [3].

В современной клинической практике леводопа обычно применяется в виде фиксированной комбинации с ингибиторами периферической ДДК (карбидопа, бенсеразид), не проникающими в обычной дозировке через гематоэнцефалический барьер. Увеличение соотношения карбидопа/леводопа с 10 : 1 до 5 : 1 улучшает фармакокинетику (ФК) леводопы [4]. Показано, что ингибиторы периферической ДДК увеличивают абсорбцию леводопы, а совместное введение леводопы и карбидопы приводит к почти двукратному увеличению периода полувыведения леводопы из плазмы крови [5, 6] и к сокращению на 75% общей ежедневно принимаемой дозы леводопы, необходимой для достижения клинических эффектов препарата.

Фармакокинетические особенности леводопы и их влияние на результаты заместительной дофаминергической терапии при БП

ФК леводопы обладает рядом особенностей. Леводопа имеет низкую гастроинтестинальную биодоступность, низкую жирорастворимость, транспортируется из кишечника в кровь и из крови в центральную нервную систему посредством системы активного транспорта (как и большинство нейтральных аминокислот). Одновременный приём леводопы с белковыми продуктами вызывает нарушения фармакологического эффекта препарата [7, 8]. В то же время при снижении уровня аминокислот в крови концентрация леводопы в крови повышается, и пациенты испытывают клиническое улучшение. Эти данные подтверждают гипотезу, что конкуренция за белки-транспортёры между нейтральными аминокислотами и леводопой действительно

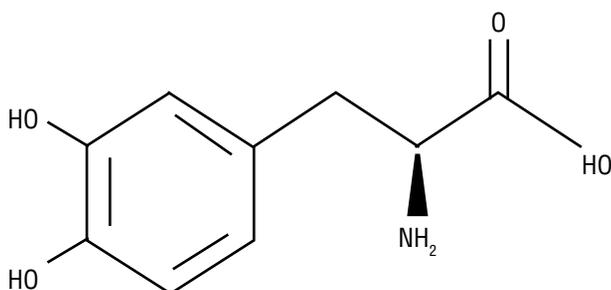


Рис. 1. Структурная формула леводопы.

Fig. 1. Structural formula of levodopa.

имеет место [9]. Уменьшение потребления белка может быть полезно при проведении дофаминергической терапии, а после коррекции диеты клиническое улучшение становится заметным в течение недели [10].

Леводопа выводится из крови путём двухфазного процесса. В организме человека леводопа очень быстро метаболизируется практически во всех тканях, и основным её метаболитом является 3-О-метил-ДОФА [11]. В отличие от кажущегося объёма распределения, клиренс леводопы в плазме крови значительно сокращается в присутствии ингибиторов периферической ДДК [12] и зависит от возраста. На ФК-свойства леводопы в периферическом компартменте не влияет стадия заболевания, что указывает преимущественно на фармакодинамическое происхождение двигательных осложнений проводимой терапии [13, 14]. Однако небольшие изменения в распределении леводопы, не заметные на ранних стадиях БП, могут существенно влиять на терапевтическую реакцию на прогрессирующих стадиях заболевания [12].

Существует много отличий в сывороточной ФК леводопы по сравнению с её ФК в центральной нервной системе (рис. 2) [15]. Несмотря на корреляцию показателей ФК леводопы в крови и ликворе, клиническая динамика более тесно связана с уровнем леводопы и сульфатированного дофамина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Более того, концентрация леводопы в ЦСЖ тесно коррелирует с появлением дискинезий [16]. Концентрации О-метилдопы и гомованилиновой кислоты относительно стабильны на протяжении всего дозового интервала и не коррелируют с уровнем леводопы в плазме и ликворе, а также с развитием клинических эффектов или с дискинезиями. Отношение концентрации дофамина к 3-О-метилдопе в ЦСЖ значительно сдвинуто в сторону 3-О-метилдопы у пациентов с феноменом «истощения дозы» по сравнению с пациентами из контрольной группы [17]. У пациентов с поздней стадией БП уменьшается способность к депонированию дофамина, синтезированного из экзогенной леводопы.

У пациентов, принимающих леводопу, уровни 5-гидроксииндолуксусной кислоты и 3-ОН-кинуренина показывают высокий уровень положительной корреляции с дозой леводопы [18]. Леводопа также достаточно интенсивно поглощается периферическими тканями, например, скелетной мускулатурой. В отличие от плазмы в скелетной мускулатуре наблюдается моноэкспоненциальная убыль леводопы. Сравнение препаратов, содержащих только леводопу, с комбинированными препаратами, содержащими ингибиторы периферической ДДК, обнаруживает сильное увеличение показателя АUC (площадь под ФК-кривой) в мышцах (+128%) и пролонгацию (+90%) полупериода элиминации леводопы в этом компартменте. Более того, карбидопа усиливает аккумуляцию 3-О-метилдопы и дофамина в скелетной мускулатуре, но снижает уровень 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибиторы периферической ДДК обеспечивают леводопосохраняющий эффект в скелетной мускулатуре. Однако при длительном приёме леводопы способна вызывать серьезные двигательные нарушения. Предполагается, что моторные флуктуации и дискинезии могут быть минимизированы благодаря применению минимально эффективной дозировки леводопы в течение первых нескольких лет заболевания [19].

Современные подходы, направленные на усовершенствование леводопа-терапии БП

Для преодоления сложностей, связанных с особенностями ФК леводопы, существуют два взаимодополняющих подхода:

- 1) применение современных методов рациональной фармакотерапии и терапевтического лекарственного мониторинга с привлечением методов компьютерного фармакокинетико-фармакодинамического (ФК/ФД) моделирования;
- 2) создание инновационных лекарственных форм леводопы с улучшенными ФК-характеристиками.

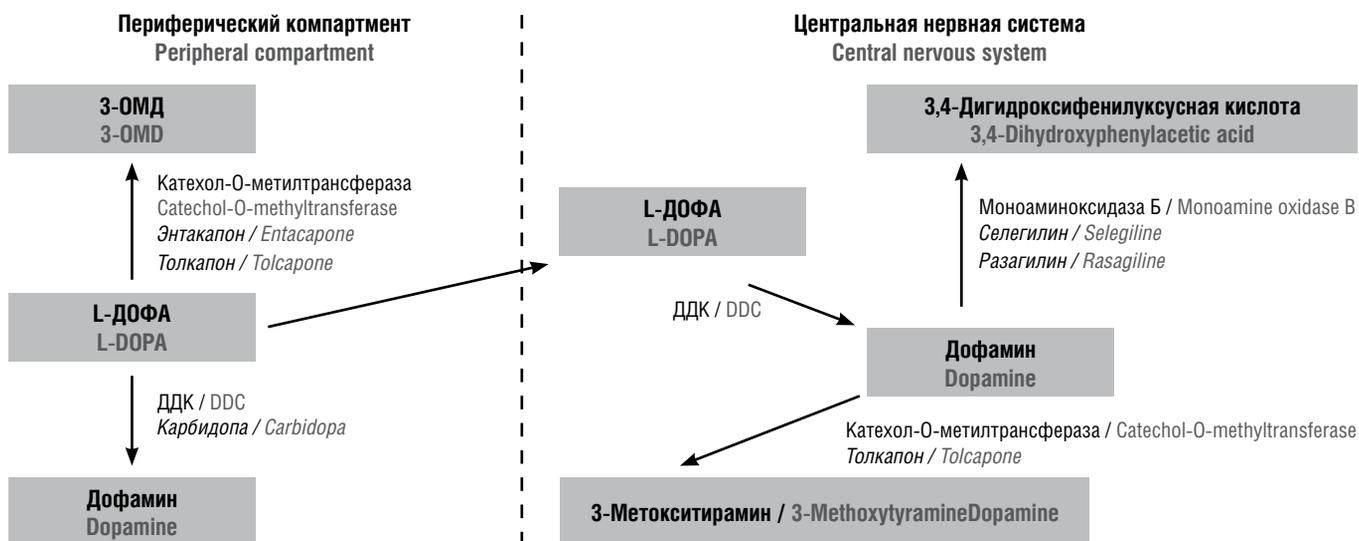


Рис. 2. Метаболизм леводопы в центральной нервной системе и периферических тканях. Курсивом выделены селективные ингибиторы ферментов биотрансформации леводопы.

Fig. 2. Levodopa metabolism in the central nervous system and peripheral tissues. Selective inhibitors of levodopa biotransformation enzymes are in italics.

Рациональное дозирование с применением ФК-мониторинга как способ избежать нежелательных лекарственных реакций при леводопа-терапии

Поскольку ФК- и ФД-параметры леводопы отличаются большой вариабельностью, при БП представляется обоснованным применение персонализированной рациональной фармакотерапии. Её главная цель — максимальный лечебный эффект при минимальном побочном действии. Для достижения этой цели в клинике осуществляется разнонаправленный мониторинг различных показателей у пациентов с целью получения исчерпывающей информации об их состоянии. Такого рода информацию можно получить различными способами:

1. Клинический мониторинг: лечебный эффект регистрируется напрямую при осмотре больных и оценке лабораторных анализов с параллельной фиксацией побочных эффектов.
2. ФД-мониторинг: этот подход актуален при невозможности непосредственной фиксации терапевтического эффекта. Для указанной цели может применяться метод позитронно-эмиссионной томографии с оценкой связывания лекарственного вещества с молекулярными мишенями (например, с рецепторами нейромедиаторов).
3. ФК-мониторинг: способ оценки эффективности фармакотерапии, основанный на измерении концентрации лекарственного препарата в крови. Данный подход получил обозначение «терапевтический лекарственный мониторинг» (ТЛМ) [7]. Международной ассоциацией по ТЛМ и клинической токсикологии (IADAMCT) было принято следующее определение: ТЛМ — это лабораторное измерение определённых параметров, которые, при адекватной интерпретации, смогут непосредственно повлиять на режим дозирования лекарственных препаратов [3]. Для проведения ТЛМ леводопы имеется серьёзный ФК-базис. Так, леводопа участвует в огромном числе межлекарственных взаимодействий с различными соединениями, многие из которых также являются противопаркинсоническими препаратами. Кроме того, леводопа имеет короткий период полуэлиминации, со значительными колебаниями её сывороточной концентрации. Эти особенности не вызывают серьёзных негативных последствий во время применения леводопы на ранних стадиях заболевания, но вызывают весьма драматичные эффекты на более поздней стадии БП. Особенности леводопы обуславливают ряд проблем в области применения классических методов ТЛМ. Первая и основная проблема заключается в том, что леводопа является пролекарством, а активным веществом — сам нейромедиатор дофамин. Вторая проблема состоит в том, что в случае леводопы невозможно достижение состояния, называемого «стационарной фармакокинетикой». Третья проблема — существование множества отличий в сывороточной ФК по сравнению с ФК леводопы в мозге.

Прогрессирование БП затрагивает преимущественно пресинаптические терминалы, не только снижая их буферную способность, но и нарушая реализацию контролирующих механизмов, основанных на принципе обратной связи в стриатных нейронах. В то же время модификации уровня дофамина в синаптической щели могут также индуцировать изменение чувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов. По-видимому, нигростриатная денервация ассоциирована с повышением экспрессии D2-рецепторов

в начале болезни и с последующим уменьшением их количества на более поздней стадии заболевания под воздействием как текущей нейродегенерации, так и сопутствующего лечения. Хроническая прерывистая, неритмичная стимуляция постсинаптических дофаминовых рецепторов может вносить негативный вклад в развитие двигательных нарушений, возникающих в результате длительной леводопа-терапии. Стимуляция дофаминовых рецепторов ГАМКергическими эфферентными нейронами может усиливать активацию NMDA-рецепторов, которые, в свою очередь, становятся более чувствительными к глутаматергическим кортикостриатным входным сигналам; соответственно, блокаторы NMDA-рецепторов (амантадины) могут усиливать фармакологический моторный эффект леводопы.

ФК/ФД-моделирование как основа для выработки стратегии проведения терапевтического лекарственного мониторинга леводопы

Важным источником информации о фармакологических особенностях леводопы являются исследования в области ФК/ФД-моделирования. В рамках этих исследований оцениваются корреляционные связи между концентрацией лекарственных препаратов в крови/плазме и клиническим ответом с помощью адекватной математической ФД-модели, которая обычно включает линейную или сигмоидальную (E_{max}) взаимосвязь между концентрацией и эффектом.

Параметры сигмоидальной модели:

- E_{max} — амплитуда между базовой линией и максимальным эффектом;
- EC_{50} — концентрация, продуцирующая эффект на уровне 50% от E_{max} , которая может быть интерпретирована как таргетная концентрация, необходимая для достижения клинически значимого эффекта;
- коэффициент Хилла — безразмерная величина, которая отражает крутизну сигмоидальной кривой и в предельном выражении приближается к максимальному тангенсу наклона кривой.

В исследовании М. Contin и соавт. [20], посвящённом ФК/ФД-моделированию параметров леводопы, у больных БП измерялась концентрация леводопы, проводился пальцевой теппинг-тест и оценивалась частота дискинезий: было показано, что ФК леводопы в крови не претерпевает существенных изменений в процессе прогрессирования заболевания. В то же время продолжительность двигательного ответа существенно укорачивалась у пациентов на поздних стадиях заболевания, в то время как продолжительность дискинезии претерпевала минимальные изменения по мере прогрессирования заболевания и не зависела от того, на какой стадии, согласно функциональной шкале Хён-Яра, находился пациент. Медианная эффективная концентрация (EC_{50}) повышалась на более поздних клинических стадиях, от медианы 0,2 мкг/мл у пациентов на стадии I по шкале Хён-Яра до 0,9 мкг/мл у пациентов на стадии IV (рис. 3), в то время как амплитуда максимального эффекта не претерпевала существенных изменений.

По мере прогрессирования заболевания терапевтический индекс леводопы существенно сужается. В этом случае снижение дозы леводопы действительно может помочь уменьшить длительность дискинезии, но только за счёт неприемлемого укорочения терапевтического эффекта. Более

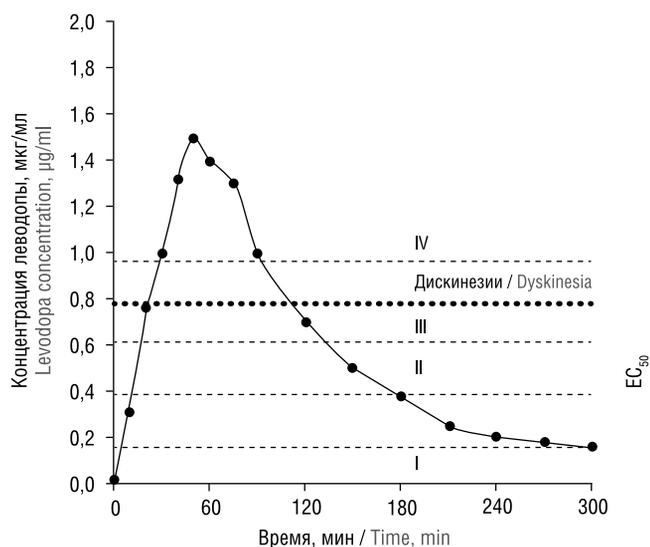


Рис. 3. Средний концентрационный профиль леводопы в плазме крови. Профиль наложен на различные концентрационные «пороги» леводопы (медианные значения EC_{50}), ассоциированные с наступлением прямого фармакологического эффекта препарата либо с наступлением леводопа-индуцированных дискинезий у пациентов, сгруппированных по стадиям I–IV БП согласно шкале Хён-Яра [20].

Fig. 3. The mean concentration profile for plasma levodopa.

The profile is superimposed on various levodopa concentration "thresholds" (median EC_{50} values) associated with the onset of the drug's direct pharmacological effect or with the onset of levodopa-induced dyskinesia in patients grouped according to PD stages 1–4 on the Hoehn and Yahr Scale [20].

позднее исследование в области ФК/ФД-моделирования показало, что по мере прогрессирования БП существенные изменения претерпевает наклон кривой концентрация–эффект (коэффициент Хилла), который постепенно становится значительно круче, а также имеет место сдвиг этой кривой вправо. Это говорит о снижении эффективности препарата по отношению к нигростриарной системе. В целом, результаты исследований по ФК/ФД-моделированию свидетельствуют о том, что существует тесная взаимосвязь между концентрациями леводопы в плазме и двигательной реакцией (но только в случае, когда достигается равновесная концентрация леводопы в эффекторной зоне). Это означает, что именно ФК-профиль леводопы в плазме крови является основным предиктором терапевтического эффекта. ФК/ФД-моделирование может помочь в подборе дозового режима, благоприятного для формирования оптимального ФК-профиля леводопы.

Данные ФК/ФД-моделирования имеют важный практический клинический выход: увеличение крутизны кривой концентрация–эффект и укорочение полупериода уравнивания обуславливают более внезапное «включение», более резкое «выключение» моторного ответа после перорального приёма леводопы и укорочение моторного ответа в целом, что частично объясняет феномен «истощения дозы». Более того, возрастание EC_{50} по мере развития болезни свидетельствует о том, что стандартная доза может поддерживать пороговую терапевтическую концентрацию только в течение довольно короткого периода времени, что тоже вносит вклад в укорочение эффекта. Уменьшение эффектов леводопы может быть связано с задержкой абсорбции или нерегулярным паттерном абсорбции леводопы. Медленный подъём кон-

центрации леводопы в плазме пролонгирует период низких и субтерапевтических концентраций. Одновременный мониторинг концентраций леводопы в плазме и клинического эффекта может оказать существенную помощь в раскрытии причины, лежащей в основе флуктуаций противопаркинсонического эффекта, которые нередко представляются непредсказуемыми и мало прогнозируемыми. Такой комбинированный подход позволяет более рационально планировать адекватную противопаркинсоническую терапию.

Терапевтический ответ на леводопа-терапию со временем усложняется, появляются различные дискинезии, которые могут быть связаны как с пиковыми значениями концентрации леводопы, так и с низкими, субтерапевтическими концентрациями. Распознавание различных паттернов дискинезий, часто сосуществующих внутри каждого цикла дозирования, может быть весьма сложным с клинической точки зрения, и здесь ФК/ФД-мониторинг может быть весьма ценным.

В частности, в исследовании J.I. Sage и соавт. была доказана полезность мониторинга концентраций леводопы для дифференцировки леводопа-индуцированных хореоформных гиперкинезов [21]. Авторы обнаружили следующие паттерны леводопа-ассоциированных гиперкинезов:

- хорея, вызванная недостаточным уровнем леводопы в крови;
- хорея, обусловленная двухфазной абсорбцией леводопы;
- хореические гиперкинезы, связанные либо с быстрым, либо с медленным поглощением леводопы;
- дискинезии из-за длительного поглощения леводопы, характерные для препаратов с замедленным высвобождением.

Необходимо дополнительно проводить ФК-исследование для выявления нетипичных паттернов концентрации леводопы в плазме крови, которые могут быть улучшены посредством индивидуализации режима дозирования.

Терапевтический лекарственный мониторинг уровня леводопы в плазме как связующее звено между ФК и ФД при БП

Традиционно лекарственный мониторинг понимается как способ снижения межиндивидуальной вариации ФК-параметров с целью достижения лучшего клинического результата, а также минимизации токсичности. Может ли лекарственный мониторинг леводопы способствовать достижению подобных целей при БП? Данные по этому вопросу весьма противоречивы [21–25]. В настоящее время понятно, что БП неуклонно прогрессирует не только с клинической и фармакодинамической точки зрения, но и с позиций ФК. В то время как ФК в крови сохраняет свои характеристики и не демонстрирует значимой межиндивидуальной вариабельности по ходу развития заболевания, в центральной нервной системе происходят существенные изменения, поскольку характеристики депонирования и высвобождения дофамина серьезно нарушаются. На ранней стадии заболевания не удаётся продемонстрировать взаимосвязь между измеренным уровнем концентрации леводопы в плазме и противопаркинсоническим эффектом, в то время как подобная корреляция чётко прослеживается на поздней стадии заболевания (рис. 4). Кроме того, на более продвинутой стадии заболевания начинают проявляться выраженные побочные эффекты леводопа-терапии.

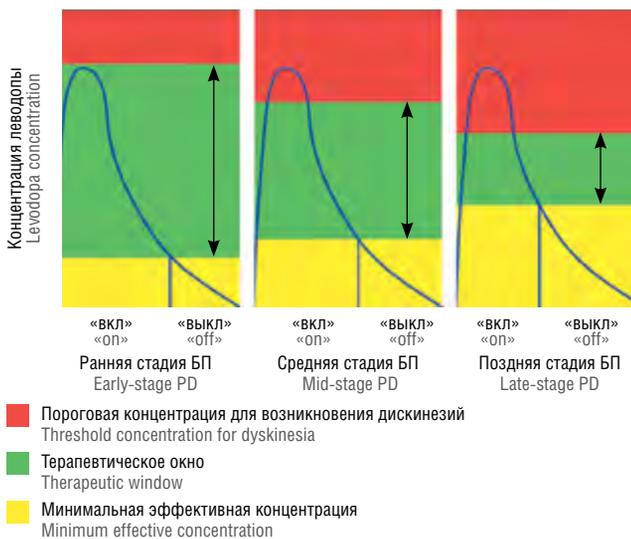


Рис. 4. Сужение терапевтического окна по мере прогрессирования БП.

Fig. 4. Narrowing of the therapeutic window as PD progresses.

Изменения концентрации леводопы в крови вызывают значимый противопаркинсонический ответ, который, однако, при этом легко трансформируется в моторные осложнения терапии, что говорит о драматическом сужении терапевтического окна.

С другой стороны, можно предполагать существование определённого диапазона концентраций препарата в крови, ответственного за получение приемлемого клинического эффекта, что позволяет избежать нежелательных побочных эффектов. Однако исследования, касающиеся терапевтического коридора леводопы, были проведены давно, и их результаты весьма противоречивы. Так, минимальная эффективная терапевтическая концентрация леводопы, согласно этим данным, варьирует в диапазоне 0,6–2,4 мкг/мл.

Это может быть связано с особенностями методов, используемых для оценки клинической эффективности или для измерения концентрации в крови леводопы и ее метаболита 3-О-метил-ДОФА (3-ОМД). Интересно, что все исследования, в которых определяли уровень 3-ОМД, продемонстрировали, что концентрация этого метаболита особенно высока у пациентов, принимавших пролонгированные формы с контролируемым высвобождением леводопы. Хорошо известно, что 3-ОМД является антагонистом эффектов леводопы, возможно, на уровне конкуренции за белок-транспортёр LNAA, отвечающий за перенос леводопы через гематоэнцефалический барьер. Однако концентрация больших нейтральных аминокислот в человеческой крови настолько высока, что на их фоне влияние 3-ОМД, находящегося в крови в несоизмеримо меньшей концентрации, будет ничтожным. Тем не менее данные исследования M. Furlanut и соавт. [26] свидетельствуют в пользу того, что антагонизм леводопы и 3-ОМД на уровне транспортёра больших нейтральных аминокислот всё же стоит учитывать. С помощью модифицированного уравнения Диксона (которое применялось для описания взаимосвязи между концентрациями леводопы и 3-ОМД) и пальцевого тэппинг-теста у 16 пациентов, получающих леводопу с пролонгированным высвобождением в комбинации с карбидопой, был продемонстрирован эффект 3-ОМД, проти-

воположный эффекту леводопы. Результат тэппинг-теста напрямую коррелировал с уровнем леводопы и имел обратную корреляцию с концентрацией 3-ОМД.

С этой точки зрения может быть постулирован альтернативный подход к лекарственному мониторингу концентрации леводопы в крови. Пациенты с низким уровнем 3-ОМД, по всей видимости, будут лучшими респондерами по сравнению с теми, кто имеет высокий уровень 3-ОМД в крови. Позднее такой комплексный ФК/ФД-подход может быть использован для лучшей интерпретации взаимосвязи между сывороточной концентрацией леводопы и её фармакологическим эффектом. Результаты ряда исследований, проводимых у «стабильных» пациентов и у пациентов с флуктуациями, демонстрируют, что EC_{50} выше у пациентов с флуктуациями (особенно в сравнении с теми больными, кто получал препараты леводопы с контролируемым высвобождением). Крутизна кривой взаимосвязи концентрация–эффект (коэффициент Хилла) была выше у «флуктуирующих» пациентов, а равновесный период полувыведения леводопы был короче. Эти модификации являются отражением прогрессирования заболевания (снижение или полное прекращение синтеза и депонирования дофамина). С точки зрения патофизиологии данный подход полезен для интерпретации клинической картины у пациентов, но с практической точки зрения он не позволяет понять, какова реальная концентрация препарата в головном мозге.

Современные фармацевтические технологии, направленные на улучшение ФК-характеристик леводопа-содержащих препаратов

В настоящее время на рынок вышел целый ряд лекарственных форм леводопы с улучшенными ФК-свойствами [27, 28].

Паркона (Parcopa®). Эта лекарственная форма основана на технологии Rapi-Tab™ («Schwarz Pharma»). Главным преимуществом данной пероральной лекарственной формы является возможность приёма препарата без использования воды для запивания. Препарат помещается на язык, рассасывается и затем проглатывается. Оба компонента препарата (леводопа и карбидопа) всасываются в проксимальном отделе тонкого кишечника. В ФК-исследовании данный препарат продемонстрировал более быстрое время достижения максимальной концентрации даже по сравнению с лекарственными формами с немедленным высвобождением, однако в рандомизированном двойном слепом исследовании не удалось продемонстрировать более быстрое наступление клинического эффекта [29, 30].

Сталево (Stalevo®). Оригинальным подходом, влияющим не на стадию абсорбции, а на стадию метаболизма леводопы, является добавление к стандартной комбинации леводопа/карбидопа ингибитора фермента катехол-О-метилтрансферазы, метаболизирующего леводопу до 3-ОМД. В ретроспективном объединённом анализе четырёх исследований фазы III [31, 32] у более чем 800 пациентов с БП, испытывающих истощение дозы леводопы, авторы обнаружили, что добавление энтакапона сокращало ежедневное время «выключения» и увеличивало ежедневное время «включения» на 0,8 ч по сравнению с плацебо и исходным состоянием [33]. На основании этого был разработан препарат Сталево («Orion Pharma»), в котором для упрощения дозирования карбидопа, леводопа и энтакапона

были объединены в одну таблетку. Добавление энтакапона увеличивает максимальные значения сывороточной концентрации (C_{max}), время её достижения (T_{max}) и AUC для леводопы. Однако в рандомизированном исследовании STRIDE-PD [34] с участием 747 пациентов было показано, что применение препарата Сталево 25/100/200 (4 раза в сутки) не даёт существенных преимуществ в сравнении с эквивалентным аналогом, не содержащим энтакапона. Более того, у пациентов, принимавших Сталево, чаще и быстрее возникали дискинезии. В итоге авторы исследования пришли к выводу о том, что назначение Сталево не обеспечивает постоянной дофаминергической стимуляции [34]. В то же время у пациентов, не склонных к дискинезиям, препарат Сталево всё же увеличивал C_{max} леводопы и уменьшал частоту и амплитуду (глубину) спадов её концентрации на протяжении суток [35].

Pumapu (Rytary®). Оригинальное решение было применено при создании такой лекарственной формы леводопы/карбидопы, как препарат Ритари («Imrax Pharmaceuticals»). Данный препарат объединяет в своем ФК-профиле комбинацию свойств препаратов с немедленным и пролонгированным высвобождением. Препарат Ритари состоит из гранул карбидопы и леводопы различных размеров и физико-химических свойств, в результате чего гранулы растворяются в желудочно-кишечном тракте с разной скоростью [36]. Цель создания такой лекарственной формы состоит в том, чтобы обеспечить быстрое достижение терапевтических концентраций леводопы в крови пациента с сохранением их оптимальных значений в течение достаточно длительного времени — до 6 ч и дольше [37]. Этот механизм должен позволять обходить ограничения по абсорбции леводопы, связанные с нарушениями скорости эвакуации содержимого желудка, потому что небольшие количества гранул постоянно высвобождают леводопу и карбидопу по мере их растворения. Действительно, исследования фазы II продемонстрировали, что во время терапии препаратом Ритари по сравнению с препаратом леводопы/карбидопы с немедленным высвобождением C_{max} достигалась быстрее, а период, в течение которого концентрации леводопы в плазме оставались выше 50% C_{max} , был значительно больше (4 ч против 1,4 ч), причём со значительно меньшим индексом флуктуации у Ритари [38]. Недавнее ФК-исследование у здоровых людей продемонстрировало, что относительная биодоступность леводопы при применении Ритари была выше, чем у аналога с немедленным высвобождением (на 20%), и более чем на 28% превышала биодоступность пролонгированного препарата леводопы. В настоящее время наиболее характерным преимуществом Ритари считается обеспечение большей продолжительности действия каждой отдельной дозы леводопы, что позволяет сглаживать моторные флуктуации; однако ещё предстоит провести более долгосрочное исследование по изучению времени начала дискинезий или моторных флуктуаций на фоне приёма Ритари.

Дуодона (Duodopa®). Ещё одним путём преодоления проблем, связанных с нарушениями эвакуации содержимого кишечника и прочих нарушениями абсорбции, стало внедрение инвазивных технологий доставки леводопа-содержащего геля — через гастростому непосредственно в тощую кишку. Наибольшее распространение получил препарат Дуодона («AbbVie») — интестинальный гель леводопы/карбидопы, в состав которого входит карбоксиметилцеллюлоза; он поставляется в форме стандартизованных кас-

сет и вводится через переносную инфузионную систему со специальной помпой, подключённой к чрескожной эндоскопической гастростомической трубке [39]. Конец трубки находится в проксимальном отделе тонкого кишечника, который является основным местом абсорбции леводопы, что позволяет избежать проблем абсорбции, связанных с нарушением моторики желудка. Пациенты в течение дня носят нательную сумку или ремень, в котором находится помпа и кассеты. Состав вводят в течение 16 ч в день, обычно в часы бодрствования, хотя некоторым пациентам может быть полезно и 24-часовое введение.

Данная лекарственная форма продемонстрировала ряд преимуществ в сравнении со стандартными формами леводопы, что выразилось в увеличении времени «включения», снижении случаев дискинезий и значительном снижении суммы баллов по моторной части шкалы UPDRS [40]. Серьёзные нежелательные явления, связанные с применением Дуодопы, — это преимущественно местные инфекционно-воспалительные осложнения.

На стадии разработки также находится препарат TRIGEL («LobSor Pharmaceuticals»), который представляет собой кишечный гелевый состав в виде комбинации карбидопы, леводопы и энтакапона. В настоящее время завершено одноцентровое открытое рандомизированное перекрёстное исследование TRIGEL с оценкой показателя AUC для леводопы в сравнении с обычным интестинальным гелем леводопы/карбидопы: показано, что применение этой комбинации хорошо переносится пациентами и позволяет снизить дозировку леводопы более чем на 20% без потери фармакологического эффекта [41].

Иновационные лекарственные формы леводопы, находящиеся на стадии разработки

Основные усилия фармакологов при разработке новых пероральных лекарственных форм леводопы связаны преимущественно с оптимизацией процесса абсорбции данного лекарственного вещества [27]. Здесь можно выделить два основных направления. В одном случае при создании новой лекарственной формы леводопы разработчики стараются повлиять на абсорбцию путём создания различных оригинальных лекарственных носителей и вспомогательных веществ, преимущественно полимерной природы. Во втором интерес разработчиков направлен преимущественно на создание химически модифицированных форм леводопы — так называемых пролекарств, обладающих улучшенной способностью к абсорбции за счёт своих химических свойств.

К первой категории можно отнести разработку израильской компании «IntecPharma Ltd.» — препарат AP09004, в котором применена оригинальная технология «Accordion Pill™»: активный фармацевтический ингредиент наносит на многослойные полимерные пленки, которые затем упаковываются в форме гармошки и помещаются в капсулу стандартного размера [42]. После высвобождения в желудке слои разворачиваются, что ведёт к увеличению фазы абсорбции леводопы/карбидопы в течение длительного периода. Это должно повысить эффективность и безопасность при одновременном сокращении частоты введения препарата. AP09004 представляет собой состав, содержащий как компоненты немедленного высвобождения активных ингредиентов, так и элементы с пролонгированным

высвобождением. Препарат прошёл клинические испытания фазы II в открытом двустороннем рандомизированном перекрёстном исследовании у пациентов с БП с двигательными флюктуациями [43], в котором он по сравнению со стандартной лекарственной формой леводопы/карбидопы продемонстрировал более стабильные уровни леводопы в плазме крови с выраженным уменьшением амплитуды колебаний, а также более высокие концентрационные значения в плазме крови перед утренним приемом препарата. В настоящее время планируются испытания фазы III.

Схожую направленность имеет и разработка компании «Depomed Inc.» под названием Ascifo™, в которой используется технология набухающих полимеров, направленная на увеличение удерживания леводопы/карбидопы в желудке, что позволяет контролировать высвобождение и более непрерывно поставлять вещества в желудочно-кишечный тракт, удлинняя фазу всасывания. Препарат DM-1992 представляет собой двуслойную лекарственную форму леводопы/карбидопы с наружным слоем с немедленным высвобождением, под которым располагается «гастроретентивное» ядро с пролонгированным высвобождением [44]. По сравнению с обычными пролонгированными формами леводопы гастроретентивный состав DM-1992 продемонстрировал более стабильную концентрацию леводопы в плазме и лучшую фармакодинамику при меньшей частоте приема. В фазе II клинических испытаний DM-1992 более чем вдвое превосходил стандартный пролонгированный вариант леводопы/карбидопы в отношении уменьшения периода «выключения» у пациентов с БП. Кроме того, при применении DM-1992 была выше утренняя сывороточная концентрация леводопы (перед первой утренней дозой), что коррелировало с улучшением двигательной функции.

Направление, связанное с созданием пролекарств, представлено такими соединениями, как XP21279 и метилированная форма леводопы (мелеводопа). Препарат XP21279 («XenoPort, Inc.») представляет собой леводопа-содержащее пролекарство, аффинное по отношению к протон-зависимым белкам — транспортерам нутриентов, благодаря чему оно способно переноситься через стенки кишечника путём активного транспорта [45]. После абсорбции посредством активного транспорта пролекарство быстро расщепляется неспецифическими карбоксилэстеразами до активного соединения (леводопы) и нетоксичного фрагмента пролекарства, которое безопасно для людей. XP21279 прошёл фазу II клинических испытаний в виде двуслойной таблетки с замедленным высвобождением лекарственных ингредиентов. В ФК-исследовании XP21279 продемонстрировал меньший размах суточных колебаний концентрации леводопы в крови, что, однако, не отразилось на продолжительности периода «выключения» у больных БП по сравнению со стандартной формой леводопы/карбидопы. Применительно к леводопа эта технология потенциально может иметь ограничения, связанные с нарушением кишечной абсорбции, обусловленным конкуренцией с пищевыми белками.

Метилвый эфир леводопы (мелеводопа) (Vernalis, «Chiesi Farmaceutici SpA») обладает улучшенными физико-химическими характеристиками, позволяющими более эффективно преодолевать эпителий кишечника путём пассивной диффузии. Данное вещество синтезируется за счёт этерификации карбоксильной части леводопы [46] и растворяется примерно в 250 раз лучше, чем леводопа [47]. Препарат

демонстрирует более быстрое начало клинического эффекта, чем обычная леводопа, что объясняется более высокой скоростью абсорбции [48]. Однако рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование быстрорастворимых таблеток мелеводопы в комбинации с карбидопой не показало статистически значимого сокращения времени «выключения» у пациентов с БП [46], что ставит вопрос о целесообразности дальнейших исследований в этой области. Потенциальные преимущества обсуждаемой лекарственной формы леводопы остаются неясными, но одно открытое исследование показало большую пользу у пациентов с феноменом «отсроченного включения» [49].

Пероральное введение леводопы связано с проблемами, из-за которых трудно избежать импульсной стимуляции дофаминовых рецепторов. В этой связи разрабатываются лекарственные формы с альтернативными путями введения препарата, в частности подкожные и трансдермальные лекарственные формы леводопы (ND0612/ND0612L), а также ингаляционная леводопа (CVT-301).

Жидкая форма карбидопы и леводопы, вводимая с помощью подкожной помпы или пластыря (ND0612, «NeuroDerm Ltd»), находится на стадии клинической разработки. Этот состав предполагает непрерывное парентеральное введение препарата, что позволяет избежать проблем на стадии кишечного всасывания и метаболизма леводопы в печени при первом прохождении, что должно повысить биодоступность леводопы. Препарат ND0612 прошёл фазы I и II клинических испытаний, в которых он применялся как в качестве дополнительной терапии по отношению к стандартному пероральному приёму леводопа-содержащих препаратов, так и в качестве монотерапии. Во всех вариантах ND0612 давал более стабильные значения концентраций леводопы в крови и снижал размах колебаний концентрации леводопы. В настоящее время применение ND0612 рассматривается как альтернатива непрерывной подкожной инфузии апоморфина.

Ингаляционная композиция леводопы CVT-301 применяется в виде сухого порошка (аэрозоля), который доставляется напрямую в легкие. Препарат разработан с использованием технологии ARCUS («Acorda Therapeutics») с целью более быстрого всасывания и обеспечения постоянного воздействия леводопы. CVT-301 разрабатывается для быстрого восстановления двигательной функции у пациентов с БП, испытывающих выраженные симптомы «выключения». Результаты клинических исследований фаз I и II на здоровых добровольцах [50] продемонстрировали быстрое дозозависимое увеличение уровня леводопы в плазме крови до терапевтических концентраций, которые достигаются в течение 5 мин после ингаляционного введения. Препарат продемонстрировал меньшую вариабельность концентрации по сравнению с обычными пероральными формами леводопы/карбидопы [51]. В настоящее время проводится фаза III клинических испытаний CVT-301.

Таким образом, в настоящее время разрабатываются лекарственные композиции, направленные на поддержание или восстановление концентраций леводопы в плазме, чтобы сгладить клинический эффект и минимизировать нежелательные лекарственные реакции, однако необходимы дальнейшие тщательно спланированные клинические исследования для оценки сравнительной эффективности и потенциальных преимуществ инновационных методов лечения.

Заключение

Несмотря на то, что значимость классических подходов лекарственного мониторинга до сих пор трудно поддаётся оценке, мониторинг концентрации леводопы в крови, несомненно, способен внести положительный вклад в решение сложных ФК-проблем, помочь в распознавании межлекарственных взаимодействий и создании новых лекарственных форм с контролируемым высвобождением леводопы. Более того, лекарственный мониторинг леводопы может быть полезен для дифференцирования различных дискинезий, вызванных низким либо высоким уровнем леводопы в крови, а также для поддержания уровня леводопы в плазме на стабильном уровне у пациентов, принимающих наименьшую эффективную дозу с целью снижения мотор-

ных флуктуаций [19]. Поддержание минимальной эффективной концентрации леводопы в крови на протяжении I стадии заболевания по шкале Хён–Яра с помощью методов ТЛМ, возможно, позволит сохранить большее количество функционально активных дофаминергических нейронов в чёрной субстанции и оказать влияние на течение болезни. Важно помнить об антагонизме 3-ОМД и леводопы на уровне формирования фармакологического ответа, поскольку пациенты с высоким уровнем 3-ОМД могут быть менее восприимчивы к лечению. В этой связи представляется целесообразным одновременный мониторинг леводопы и 3-ОМД. ТЛМ-подход для леводопы может также сыграть важную роль в постмаркетинговом изучении ФК инновационных лекарственных форм и композиций, позволяя тем самым усовершенствовать их терапевтические характеристики.

Список источников / References

1. Tysnes O.B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2017; 124(8): 901–905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y. PMID: 28150045.
2. Deleu D., Northway M.G., Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinetics.* 2002; 41(4): 261–309. DOI: 10.2165/00003088-200241040-00003. PMID: 11978145.
3. Hornykiewicz O. A brief history of levodopa. *J Neurol.* 2010; 257(2): 249–252. DOI: 10.1007/s00415-010-5741-y. PMID: 21080185.
4. Kaakkola S., Männistö P., Nissinen E. et al. The effect of an increased ratio of carbidopa to levodopa on the pharmacokinetics of levodopa. *Acta Neurol Scand.* 1985; 72(4): 385–391. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1985.tb00888.x. PMID: 4082903.
5. Nutt J.G., Woodward W.R., Anderson J.L. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Ann Neurol.* 1985; 18(5): 537–543. DOI: 10.1002/ana.410180505. PMID: 4073849.
6. Durso R., Evans J.E., Josephs E. et al. Variable absorption of carbidopa affects both peripheral and central levodopa metabolism. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40(8): 854–860. DOI: 10.1177/00912700022009585. PMID: 10934669.
7. Pincus J.H., Barry K.M. Plasma levels of amino acids correlate with motor fluctuations in parkinsonism. *Arch Neurol.* 1987; 44(10): 1006–1009. DOI: 10.1001/archneur.1987.00520220012007. PMID: 3632370.
8. Frankel J., Kempster P., Bovingdon M. et al. The effects of oral protein on the absorption of intraduodenal levodopa and motor performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989; 52(9): 1063–1067. DOI: 10.1136/jnnp.52.9.1063. PMID: 2795076.
9. Alexander G.M., Schwartzman R.J., Grothusen J.R., Gordon S.W. Effect of plasma levels of large neutral amino acids and degree of parkinsonism on the blood-to-brain transport of levodopa in naive and MPTP parkinsonian monkeys. *Neurology.* 1994; 44(8): 1491–1499. DOI: 10.1212/wnl.44.8.1491. PMID: 8058155.
10. Sheard J.M., Ash S., Silburn P.A., Kerr G.K. Nutritional status in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation surgery: a pilot study. *J Nutrition Health & Aging.* 2013; 17(2): 148–151. DOI: 10.1007/s12603-012-0386-4. PMID: 23364493.
11. Lee E.S., Chen H., King J., Charlton C. The role of 3-O-methyldopa in the side effects of L-dopa. *Neurochem Res.* 2008; 33(3): 401–411. DOI: 10.1007/s11064-007-9442-6. PMID: 17713853.
12. Müller T., Mohr J.D. Long-term management of Parkinson's disease using levodopa combinations. *Exp Opin Pharmacother.* 2018; 19(9): 1003–1011. DOI: 10.1080/14656566.2018.1484108. PMID: 29913079.
13. Ganther S.T., Nutt J.G., Woodward W.R. Peripheral pharmacokinetics of levodopa in untreated, stable, and fluctuating parkinsonian patients. *Neurology.* 1987; 37(6): 940–950. DOI: 10.1212/wnl.37.6.940. PMID: 3587644.
14. Chase T., Mouradian M., Fabbri G., Juncos J. Pathogenetic studies of motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1988; 27: 3–10. DOI: 10.1007/978-3-7091-8954-2_1. PMID: 3042912.
15. Olanow C.W., Gauger L.L., Cedarbaum J.M. Temporal relationships between plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of levodopa and clinical effect in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1991; 29(5): 556–559. DOI: 10.1002/ana.410290516. PMID: 1859185.
16. Andersen A.D., Blaabjerg M., Binzer M. et al. Cerebrospinal fluid levels of catecholamines and its metabolites in Parkinson's disease: effect of L-DOPA treatment and changes in levodopa-induced dyskinesia. *J Neurochem.* 2017; 141(4): 614–625. DOI: 10.1111/jnc.13997. PMID: 28244186.
17. Nutt J.G., Woodward W.R., Ganther S.T., Merrick D. 3-O-Methyldopa and the response to levodopa in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1987; 21(6): 584–588. DOI: 10.1002/ana.410210610. PMID: 3606046.
18. Tohgi H., Abe T., Takahashi S. et al. Alterations in the concentration of serotonergic and dopaminergic substances in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease, and their changes after L-dopa administration. *Neurosci Lett.* 1993; 159(1): 135–138. DOI: 10.1016/0304-3940(93)90817-5. PMID: 7505410.
19. Koller W.C., Pahwa R. Treating motor fluctuations with controlled-release levodopa preparations. *Neurology.* 1994; 44 (7 Suppl. 6): S23–S28. PMID: 8047257.
20. Contin M., Riva R., Martinelli P. et al. Levodopa therapy monitoring in patients with Parkinson disease: a kinetic–dynamic approach. *Ther Drug Monitor.* 2001; 23(6): 621–629. DOI: 10.1097/00007691-200112000-00005. PMID: 11802094.
21. Sage J.I., Mark M.H., McHale D.M. et al. Benefits of monitoring plasma levodopa in Parkinson's disease patients with drug-induced chorea. *Ann Neurol.* 1991; 29(6): 623–628. DOI: 10.1002/ana.410290609. PMID: 1892365.
22. Benetello P., Furlanut M., Zara G. et al. Plasma levels of levodopa and its main metabolites in parkinsonian patients after conventional and controlled-release levodopa-carbidopa associations. *Eur Neurol.* 1993; 33(1): 69–73. DOI: 10.1159/000116905. PMID: 8440292.
23. Muentner M., Tyce G. L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects. *Mayo Clinic Proc.* 1971; 46(4): 231–239. PMID: 5573818.
24. Pilling J., Baker J., Iversen L. et al. Plasma concentrations of L-dopa and 3-methoxydopa and improvement in clinical ratings and motor performance in patients with Parkinsonism treated with L-dopa alone or in combination with amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1975; 38(2): 129–135. DOI: 10.1136/jnnp.38.2.129. PMID: 1097598.
25. Rinne U., Sonninen V., Siirtola T. Plasma concentration of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1973; 10(5): 301–310. DOI: 10.1159/000114285. PMID: 4789106.
26. Furlanut M., Furlanut Jr.M., Benetello P. Monitoring of L-dopa concentrations in Parkinson's disease. *Pharmacol Res.* 2001; 43(5):423–427. DOI: 10.1006/phrs.2001.0819. PMID: 11394933.
27. Jimenez-Shahed J. A review of current and novel levodopa formulations for the treatment of Parkinson's disease. *Ther Deliv.* 2016; 7(3): 179–191. DOI: 10.4155/tde.15.96. PMID: 26893250.
28. Yeh K., August T., Bush D. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology.* 1989; 39 (11 Suppl. 2): 25–38. PMID: 2685649.
29. Gauthier S., Amyot D. Sustained release antiparkinson agents: controlled release levodopa. *Can J Neurol Sci.* 1992; 19(S1): 153–155. PMID: 1571861.
30. Nausieda P.A., Pfeiffer R.F., Tagliati M. et al. A multicenter, open-label, sequential study comparing preferences for carbidopa-levodopa orally disintegrating tablets and conventional tablets in subjects with Parkinson's disease. *Clin Ther.* 2005; 27(1): 58–63. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.01.004. PMID: 15763606.
31. Brooks D.J., Sagar H., Group U-IES. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(8): 1071–1079. DOI: 10.1136/jnnp.74.8.1071. PMID: 12876237.
32. Poewe W., Deuschl G., Gordin A. et al. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celemen study). *Acta Neurol Scand.* 2002; 105(4): 245–255. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2002.10174.x. PMID: 11939936.

33. Kuoppamäki M., Vahteristo M., Ellmén J., Kiebertz K. Pooled analysis of phase III with entacapone in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2014; 130(4): 239–247. DOI: 10.1111/ane.12278. PMID: 25186800.
34. Stocchi F., Rascol O., Kiebertz K. et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE PD study. *Ann Neurol.* 2010; 68(1): 18–27. DOI: 10.1002/ana.22060. PMID: 20582993.
35. Muhlack S., Herrmann L., Salmen S., Müller T. Fewer fluctuations, higher maximum concentration and better motor response of levodopa with catechol-O-methyltransferase inhibition. *J Neural Transm.* 2014; 121(11): 1357–1366. DOI: 10.1007/s00702-014-1213-3. PMID: 24770794.
36. Hauser R.A., Hsu A., Kell S. et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12(4): 346–356. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70025-5. PMID: 23485610.
37. Pahwa R., Lyons K.E., Hauser R.A. et al. Randomized trial of IPX066, carbidopa/levodopa extended release, in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(2): 142–148. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.08.017. PMID: 24055014.
38. Hauser R.A., Ellenbogen A.L., Metman L.V. et al. Crossover comparison of IPX066 and a standard levodopa formulation in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(12): 2246–2252. DOI: 10.1002/mds.23861. PMID: 21755537.
39. Fernandez H., Odin P. Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(5): 907–919. DOI: 10.1185/03007995.2011.560146. PMID: 21351823.
40. Nyholm D., Remahl A.N., Dizdar N. et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 64(2): 216–223. DOI: 10.1212/01.WNL.0000149637.70961.4C. PMID: 15668416.
41. Senek M., Nielsen E.I., Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord.* 2017; 32(2): 283–286. DOI: 10.1002/mds.26855. PMID: 27987231.
42. Poewe W., Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord.* 2015; 30(1): 114–120. DOI: 10.1002/mds.26078. PMID: 25476691.
43. LeWitt P.A., Friedman H., Giladi N. et al. Accordion pill carbidopa/levodopa for improved treatment of advanced Parkinson's disease symptoms. *Mov Disord.* 2012; 27 (Suppl. 1): S408.
44. Verhagen M.L., Stover N., Chen C. et al. Gastroretentive carbidopa/levodopa, DM-1992, for the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(9): 1222–1228. DOI: 10.1002/mds.26219. PMID: 25847690.
45. LeWitt P.A., Ellenbogen A., Chen D. et al. Actively transported levodopa prodrug XP21279: a study in patients with Parkinson disease who experience motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol.* 2012; 35(3): 103–110. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31824e4d7d. PMID: 22406623.
46. Stocchi F., Zappia M., Dall'Armi V. et al. Melevodopa/carbidopa effervescent formulation in the treatment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(12): 1881–1887. DOI: 10.1002/mds.23206. PMID: 20669296.
47. Stocchi F., Vacca L., Grassini P. et al. L-dopa pharmacokinetic profile with effervescent melevodopa/carbidopa versus standard-release levodopa/carbidopa tablets in Parkinson's disease: a randomised study. *Parkinson's Dis.* 2015; 2015: 369465. DOI: 10.1155/2015/369465. PMID: 26171276.
48. Stocchi F., Barbato L., Bramante L. et al. The clinical efficacy of a single afternoon dose of levodopa methyl ester: a double-blind cross-over study versus placebo. *Funct Neurol.* 1994; 9(5): 259–264. PMID: 7750809.
49. Bosco D., Plastino M., Bosco F. et al. Daily motor performance after switching levodopa to melevodopa: an open-label on advanced Parkinson's disease with «delayed-on» and/or «wearing-off». *Minerva Med.* 2011; 102(2): 125–132. PMID: 21483399.
50. LeWitt P.A., Hauser R.A., Pahwa R. et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019; 18(2): 145–154. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30405-8. PMID: 30663606.
51. Freed M., Grosset D., Worth P. et al. Rapid levodopa augmentation following inhaled CVT-301 results in rapid improvement in motor response when administered to PD patients in the off state (S7.007). *AAN Enterprises.* 2014.

Информация об авторах

Абаимов Денис Александрович — к.б.н., с.н.с. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической и лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6888-3223>

Федотова Екатерина Юрьевна — д.м.н., зав. 5-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Полежаук Всеволод Владимирович — к.м.н., с.н.с. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7986-1430>

Андреев Максим Николаевич — аспирант 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>

Трифонов Оксана Петровна — к.б.н., с.н.с. лаб. масс-спектрометрической метаболомной диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5803-2529>

Лохов Петр Генриевич — д.б.н., зав. лаб. масс-спектрометрической метаболомной диагностики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», <https://orcid.org/0000-0002-0730-1725>

Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБНУ НЦН по научной работе, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Denis A. Abaimov — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics with clinical and laboratory diagnostics, Research center of neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6888-3223>

Ekaterina Yu. Fedotova — D. Sci. (Med.), Head, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Vsevolod V. Poleshchuk — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7986-1430>

Maksim N. Andreev — postgraduate student, 5th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>

Oxana P. Trifonova — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of mass spectrometry-based metabolomic diagnostics, Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5803-2529>

Petr G. Lohov — D. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of mass spectrometry-based metabolomic diagnostics, Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0730-1725>

Sergey N. Illarioshkin — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.