

К 50-летию внедрения леводопы в клиническую практику. Эволюция форм препарата и прогресс в лечении болезни Паркинсона

С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

В нынешнем году празднование **Всемирного дня борьбы с болезнью Паркинсона** приурочено к двойному юбилею в истории данного заболевания. Ровно 200 лет назад вышло в свет знаменитое “Эссе о дрожательном параличе” Джеймса Паркинсона, открывшее начало серьезному изучению нового и, как оказалось впоследствии, весьма распространенного двигательного феномена – *паркинсонизма* [1]. А 50 лет назад в *New England Journal of Medicine* была опубликована эпохальная статья Джорджа Котциаса, представившего миру доказательства стабильного (на протяжении 2 лет) и выраженного противопаркинсонического эффекта высокодозной смеси изомеров D,L-дофа [2]. Спустя короткое время он же установил еще более впечатляющий результат применения у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) чистого левовращающего изомера – L-дофа, или леводопы [3].

Внедрение в практику леводопы – метаболитического предшественника дофамина, легко проникающего через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), – стало крупнейшим событием в современной неврологии. Впервые была показана реальность заместительного нейротрансмиттерного терапевтического подхода применительно к тяжелому нейродегенеративному заболеванию человека. Появление в руках неврологов леводопы можно считать логичным результатом поступательного развития биохимии и нейрофармакологии в XX столетии, которое стало возможным благодаря научному творчеству целой плеяды

выдающихся исследователей из разных стран мира – Арвида Карлссона (Нобелевский лауреат в области медицины и физиологии 2000 г.), Кэтлин Монтагу, Исаму Сано, Олега Горникевича, Уолтера Биркмайера, Патрика МакГира, Джорджа Котциаса, Мелвина Яра, Андрэ Барбо и др. Более подробный материал об истории этого замечательного открытия представлен на стр. 31–36.

До сегодняшнего дня леводопа остается “золотым стандартом” лечения БП [4–6]. Однако сам этот препарат на протяжении десятилетий претерпел значительную эволюцию, связанную с развитием наших представлений о механизмах абсорбции леводопы, ее центральном и периферическом метаболизме, функционировании дофаминергических синапсов, стриатных D₂-рецепторов и экстрапирамидной системы в целом.

Главная особенность фармакокинетики леводопы заключается в том, что лишь около 1% от принятой дозы монопрепарата проникает через ГЭБ из-за интенсивного расщепления леводопы в периферических тканях [7]. Около 90% леводопы метаболизируется в дофамин ферментом дофа-декарбоксилазой (ДДК), что сопровождается выраженными периферическими побочными эффектами: тошнотой, рвотой, ознобом, тахикардией, артериальной гипотонией. Перечисленные нежелательные симптомы – основной бич “чистой” леводопы как лекарственного средства, поэтому такая первоначальная форма монопрепарата довольно быстро вышла из употребления.

Для предотвращения периферических эффектов “чистой” леводопы были разработаны и стали широко применяться периферические ингибиторы ДДК – карбидопа и бенсеразид, которые в используемых дозах практически не проникают через ГЭБ. Джордж Котциас в 1969 г. показал, что добавление ингибитора дофа-декарбоксилазы – альфа-метилдофа гидразина (карбидопа) позволяет в 6–8 раз снизить дозу леводопы, а также преодолеть тошноту и анорексию [3]. Характерно, что само название одного из ранних двухкомпонентных препаратов леводопа/карбидопа – Синемет – представляет собой акроним латинских слов “*sine*” (“без”) и “*emesis*” (“рвота”), т.е. *не вызывающий рвоту*. Первые коммерческие препараты леводопы в мире стали доступны с 1970 г., а двухкомпонентные препараты – с 1974 г. В течение 10 лет двухкомпонентные препараты (леводопа/карбидопа и леводопа/бенсеразид) полностью вытеснили “чистую” леводопу при лечении БП. Успешное и широкое внедрение в неврологическую клинику двухкомпонентных препаратов (Синемет, Мадопар, Наком, Тидомет и др.) позволило драматически изменить качество жизни больных с БП, более чем в два раза увеличить ожидаемую продолжительность жизни при данном заболевании, а также существенно снизить интерес к “старомодным” деструктивным стереотаксическим нейрохирургическим вмешательствам на базальных ганглиях по поводу паркинсонизма [4].

Однако первоначальная эйфория оказалась недолгой. Клиническая практика довольно быстро показала, что на фоне хронической леводопатерапии стабильный эффект от двухкомпонентных препаратов леводопы постепенно снижается, и у пациентов закономерно появляются осложнения проводимой терапии – суточные флуктуации симптомов и лекарственные дискинезии [8]. Уже при 2-летнем наблюдении за лечеными больными Джордж Котциас отметил насильственные движения у половины пациентов (это было первое упоминание о леводопа-индуцированных двигательных осложнениях), им же были

описаны двигательные флуктуации при приеме леводопы [3]. Аналогичные наблюдения в начале 1970-х годов были представлены и другими исследователями, в том числе в романе “Пробуждение” американского невролога и писателя Оливера Сакса [9–12]. По этому роману, хорошо отразившему всеобщий ажиотаж вокруг “сенсационной леводопы”, впоследствии был снят одноименный художественный фильм, в котором Роберт де Ниро блистательно изобразил клинические проявления леводопа-индуцированных дискинезий.

Развитие указанных осложнений связывают с коротким периодом полувыведения леводопы (около 60 мин) и с прогрессирующей гибелью нигростриатных окончаний, что нарушает буферные свойства оставшейся совокупности нигральных нейронов и присущую им в норме способность к тоническому, стабильному выделению депонированного в терминалях дофамина. В этих условиях формируется пульсирующая (пароксизмальная) стимуляция постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатума, далекая от физиологической нормы [13, 14]. Имеет значение и извращение чувствительности постсинаптических D₂-рецепторов в условиях десенситизации и периодически повторяющейся надполюговой стимуляции [8, 15].

Изучение фундаментальных механизмов леводопа-индуцированных осложнений не только стимулировало дальнейший прогресс в разработке новых модификаций препаратов данного ряда, но и имело гораздо более глобальное значение. Считается, что именно осознание сложнейших проблем, ассоциированных с многолетним приемом леводопы, привело к зарождению особой области в неврологии, определяемой сегодня термином “*movement disorders*” (*расстройств движений*) [5].

Исходя из рассмотренной патофизиологии лекарственных осложнений, были разработаны особые формы двухкомпонентной леводопы – с контролируемым (замедленным) и, наоборот, ускоренным высвобождением действующего вещества. Для обеспечения более тонической стимуляции дофаминовых

рецепторов синтезированы препараты пролонгированного действия – Мадопар ГСС (“гидродинамически сбалансированная система”), Синемет CR (от англ.: controlled release). Замедленное высвобождение лекарства в желудочно-кишечном тракте обеспечивает более длительный эффект (до 8 ч), однако низкая биодоступность леводопы в составе данных лекарственных форм не позволяет рассчитывать на стабильность состояния пациента в течение дня и требует повышения общей дозировки действующего вещества (в среднем на 30%). В настоящее время основным показанием к назначению леводопы контролируемого высвобождения (обычно перед сном) является наличие у пациента ночных, утренних акинезий и других проявлений, свидетельствующих о недостаточности вечерней дозы традиционной двухкомпонентной леводопы (дистония стоп, боли и судороги в мышцах ног, вегетативные симптомы и др.). Быстрорастворимая форма леводопы – Мадопар диспергируемый – предложена для неотложного купирования утренней акинезии, при эффекте “пропуска дозы” леводопы, неожиданных “выключениях”, акинетических кризах, расстройствах глотания (возможно введение и через назогастральный зонд).

Еще одним важнейшим ферментом периферического метаболизма леводопы является катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ), метилирующая около 10% леводопы до неактивной 3-О-метилдофы. Ингибирование этого фермента энтакапоном либо толкапоном позволяет увеличить время полувыведения леводопы на 85% и биодоступность на 50%, в результате чего ее концентрация в крови более длительное время поддерживается на оптимальном уровне. Согласно результатам многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований, добавление энтакапона к леводопе и ингибитору ДДК удлиняет действие разовой дозы леводопы и эффективно снижает выраженность моторных флуктуаций, укорачивая период “выключения” и уменьшая его тяжесть [16–18]. Благодаря этому энтакапон является

в наши дни одним из препаратов выбора при флуктуациях симптоматики у пациентов с БП.

Новым этапом в совершенствовании леводопатерапии стало появление в 2003 г. трехкомпонентного препарата Сталево, содержащего комбинацию леводопы, карбидопы и энтакапона. В ряде исследований было показано, что прием Сталево (одна таблетка) по сравнению с комбинацией энтакапон + леводопы/ингибитор ДДК (две таблетки) является более удобным методом лечения, значительно повышающим комплаентность больных [7, 19]. Сталево отчетливее, чем двухкомпонентная леводопы, улучшает моторные показатели по шкале UPDRS и способствует купированию (редукции) флуктуаций симптоматики [20, 21]. Прямой переход с леводопы/карбидопы или леводопы/бенсеразиды на Сталево сопровождался улучшением состояния у 77% больных, имевших феномен “истощения дозы” [22]. Преимущества трехкомпонентного препарата над леводопой в сочетании с ингибитором ДДК были подтверждены в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании (FIRST-STEP) у больных с начальной стадией БП при 39-недельной длительности наблюдения [23]. Данные нескольких исследований показали рациональность раннего назначения Сталево для профилактики феномена “истощения дозы” [23–25].

В Научном центре неврологии на протяжении 5 лет проводилось открытое неинтервенционное проспективное исследование препарата Сталево в большой группе (свыше 500) пациентов с различными клиническими формами и стадиями БП (средний возраст 65 лет, средняя длительность заболевания 11 лет) [26, 27]. При анализе динамики клинической симптоматики и функционального состояния пациентов было установлено, что назначение Сталево снижает суммарный балльный показатель по II–IV частям шкалы UPDRS в среднем на 14,8%, в основном за счет уменьшения выраженности брадикинезии, мышечной ригидности и тремора покоя (рис. 1). В 88% случаев применение Сталево сопровождалось сглаживанием или полным исчезновением

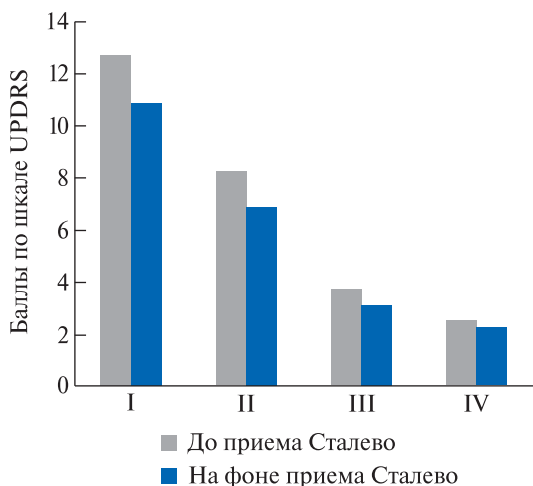


Рис. 1. Динамика двигательной симптоматики БП на фоне приема Сталево. I – гипокинезия, II – мышечная ригидность, III – тремор покоя, IV – постуральные нарушения.

феномена “истощения дозы”, возрастаям периодом “включения” без дискинезий на 15% и укорочением периодов “выключения” на 25% (рис. 2).

Дальнейшее проспективное наблюдение было направлено на выяснение закономерности

течения заболевания, долговременной переносимости Сталево и комплаентности пациентов в процессе хронической многолетней терапии. К настоящему времени в Центре общий опыт наблюдения за больными, непрерывно принимающими Сталево, превышает уже 10 лет. Свыше 80% больных БП, перешедших с двухкомпонентного препарата на Сталево, отметили субъективное улучшение и повышение “комфортности” новой схемы лечения [27]. В целом препарат при длительном непрерывном лечении характеризовался хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом Сталево, в нашей когорте пациентов не наблюдалось.

Большое практическое значение имеет проблема высокого риска появления или усиления дискинезий при переводе больных со стандартного двухкомпонентного препарата леводопы на Сталево. На возможность таких дискинетических осложнений указывают ряд исследователей [19, 22]. Наш опыт, однако, показывает, что при аккуратном пересчете дозы и адекватной схеме назначения Сталево

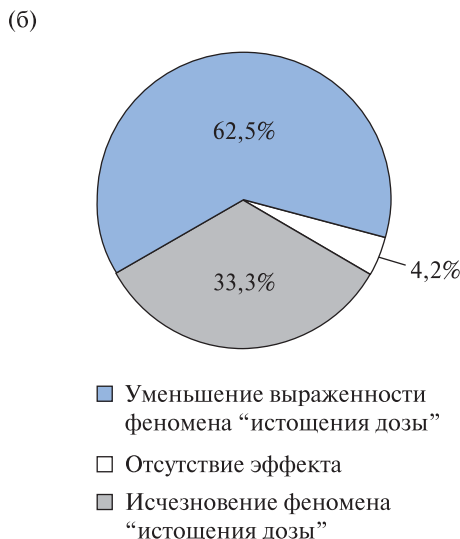
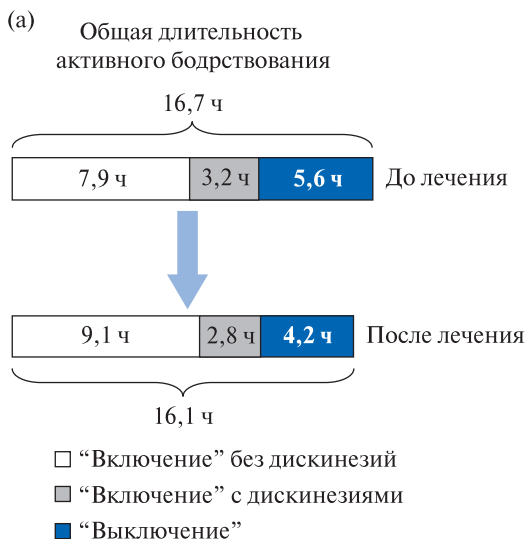


Рис. 2. Динамика двигательных флуктуаций на фоне приема Сталево. а – изменение выраженности синдрома “включение–выключение” на фоне лечения. б – изменение выраженности феномена “истощения дозы” на фоне лечения.

можно добиться удовлетворительного контроля и даже уменьшения выраженности леводопы-индуцированных дискинезий, а отмена препарата из-за данной проблемы имела место только у ~1% наблюдавшихся больных [26, 27]. Преимуществами перехода с двухкомпонентного препарата на трехкомпонентный являются нормализация ночного сна, уменьшение ночных судорог и явлений никтурии [27].

Таким образом, трехкомпонентный препарат Сталево помогает на практике обеспечить более постоянную дофаминергическую стимуляцию, что подтверждается результатами фармакокинетических исследований и проявляется гармонизацией моторных и немоторных реакций на прием леводопы, улучшением функциональных возможностей больных, повышением их повседневной активности и качества жизни [14, 23].

Одним из ключевых факторов сужения терапевтического “окна” при многолетней пероральной терапии больных БП леводопой является ограничение ее абсорбции исключительно проксимальным отделом тонкого кишечника (отметим при этом, что длительное внутривенное введение леводопы невозможно из-за плохой водорастворимости и быстрой окисляемости препарата в водной среде) [28]. В 1986 г. проблема постоянной дозируемой доставки леводопы в организм была решена с помощью создания энтеральной концентрированной суспензии леводопы и карбидопы в геле карбоксиметилцеллюлозы (леводопы/карбидопы интестинальный гель, ЛКИГ). Для постоянного поступления ЛКИГ в двенадцатиперстную и начальные отделы тощей кишки под местной анестезией выполняется чрескожная эндоскопическая гастростомия и устанавливается портативная инфузионная помпа, подающая гель из кассеты через маленькую трубку. Реализация методики применения леводопы в виде ЛКИГ (Дуодопы) стала очередным важным этапом в расширении возможностей медикаментозного лечения БП. Установленными показаниями к назначению ЛКИГ являются тяжелые, рефрактерные моторные флуктуации и дискине-

зии, сохраняющиеся несмотря на проводимую оптимизированную противопаркинсоническую терапию. Показано, что переход с пероральных форм леводопы на терапию ЛКИГ приводит к выраженному уменьшению моторных флуктуаций и суммарного времени периодов “выключения” (на 80%, в среднем на 4 ч в сутки), подавлению леводопы-индуцированных дискинезий, общему снижению тяжести моторных симптомов и повышению качества жизни [29–32]. Очевидными ограничениями метода являются его высокая стоимость, техническая сложность установки помпы и ухода за устройством, операционные/послеоперационные риски и наличие общих противопоказаний к абдоминальной хирургии [33].

В наши дни в неврологическую практику продолжают внедряться всё новые формы леводопы. Яркий пример – появление препарата Ритари (Rytary, или IPX066), зарегистрированного в 2016 г. в США в качестве нового противопаркинсонического средства. Ритари представляет собой смесь микросфер (микрочастиц) леводопы/карбидопы, формирующих фракции как немедленного, так и контролируемого высвобождения. Особый дизайн этой формы позволяет быстро достичь нужной терапевтической концентрации леводопы в плазме крови и поддерживать ее в течение длительного времени при 6-часовых интервалах между приемами таблетки [34]. В выполненных исследованиях III фазы и в последующих наблюдениях была убедительно продемонстрирована долговременная эффективность и безопасность данного препарата, а также стабильность состояния пациентов в ранней и развернутой стадиях БП на фоне 3-кратного приема Ритари/IPX066 [34–36].

В мире активно ведутся и другие разработки инновационных лекарственных препаратов на основе леводопы. Среди наиболее перспективных и “продвинутых”: ингаляционная форма леводопы в виде крупнопористых частиц с возможностью “скоропомощной” доставки в организм (легкие) до 50 мг леводопы в результате одной ингаляции (CVT-301, III фаза) [37]; форма леводопы для подкожно-

го введения с помощью минипомпы (ND062, II–III фаза) [38]; таблетированная форма с увеличивающимся в желудочной среде объемом, обеспечивающим задержку диссоциируемой таблетки в привратнике и длительную дуоденальную абсорбцию [39] и др.

Отдельного внимания в рамках анализа механизмов леводопатерапии заслуживают физиологические свойства самой леводопы, не связанные с ее декарбоксилированием в дофамин. Показано, что леводопа в некоторых отделах мозга выполняет функции самостоятельного Ca^{2+} -зависимого нейротрансмиттера [40], а также модулирует активность декарбоксилазы L-ароматических аминокислот [41]. Леводопа может неэнзимным путем конвертироваться в ряд биологически активных соединений. Одно из них – нейротоксин 2,4,5-тригидроксифенилаланин (ТОРА), способный инициировать различные нейрональные ответы в дофаминергических путях (разрядные спайки, деполяризацию мембран и т.д.) без прямой стимуляции дофаминовых рецепторов [42]. Эффекты ТОРА и его хиноновых конъюгатов могут быть блокированы глутаматными антагонистами [43]. Следует добавить, что ряд клинических феноменов, наблюдаемых при БП (некоторые виды дискинезий, соотношение кратковременных и долгосрочных эффектов леводопы и др.), также не могут быть объяснены упрощенной концепцией дофаминового прекурсора и предполагают более активную роль леводопы в мозге [44]. Детальное изучение этих новых свойств леводопы, очевидно, будет способствовать переоценке многих догм и расширению современных представлений о закономерностях и потенциале многолетней противопаркинсонической терапии.

Вышесказанное убеждает в том, что эпоха леводопы, несмотря на всё фармакологическое “несовершенство” данной аминокислоты и ее солидный 50-летний юбилей, отнюдь не заканчивается. Сегодня это удивительно простое химическое соединение вступает, по образному выражению Р.А. LeWitt, в свой “платиновый” период, оставаясь главной

надеждой для сотен тысяч пациентов с БП во всем мире.

Список литературы

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones, 1817.
2. Cotzias G.C., Van Woert M.H., Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism // N. Engl. J. Med. 1967. V. 276. P. 374–379.
3. Cotzias G.C., Papavasiliou P.S., Gellene R.N. Modification of Parkinsonism – chronic treatment with L-dopa // N. Engl. J. Med. 1969. V. 280. P. 337–345.
4. Poewe W., Antonini A., Zijlmans J.C. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson’s disease: an old drug still going strong // Clin. Interv. Aging. 2010. V. 7. P. 229–238.
5. Fahn S., Poewe W. Levodopa: 50 years of a revolutionary drug for Parkinson disease // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 1–3.
6. Hornykiewicz O. L-DOPA // J. Parkinson’s Dis. 2017. V. 7. Suppl. 1. P. S3–S10.
7. Hauser R.A. Levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo) // Neurology. 2004. V. 62. Suppl. 1. P. S64–S71.
8. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Двигательные флуктуации и дискинезии при болезни Паркинсона: новые возможности терапии // Неврол. журн. 2007. № 2. С. 26–33.
9. Barbeau A. Long-term side-effects of levodopa // Lancet. 1971. V. 1. P. 395.
10. Yahr M.D. Levodopa and parkinsonism: clinical impressions // Clin. Pharmacol. Ther. 1971. V. 12. P. 332–334.
11. Schwartz A., Rosenberg G., Spencer A. et al. The effects of levodopa therapy in patients with Parkinson’s disease. I. Clinical response // Can. Med. Assoc. J. 1972. V. 107. P. 973–976.
12. Sacks O. Awakenings. N.Y.: Summit Books, 1973.
13. Hauser R.A. Long-term care of Parkinson’s disease. Strategies for managing “wearing off” symptom re-emergence and dyskinesias // Geriatrics. 2006. V. 61. V. 14–20.
14. Stocchi F. The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson’s disease: pharmacokinetic considerations // Expert Opin. Pharmacother. 2006. V. 7. P. 1399–1407.
15. Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-



- dopaminergic treatments // *J. Neurol.* 2000. V. 247. Suppl. 2. P. II43–II50.
16. Brooks D.J., Sagar H.J., UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone in beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomized placebo controlled double blind six-month study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2003. V. 74. P. 1071–1079.
 17. Poewe W.H., 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 (Celomen study) // *Acta Neurol. Scand.* 2002. V. 105. P. 245–255.
 18. Rinne U.K., Larsen J.P., Siden A., Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group // *Neurology.* 1998. V. 51. P. 1309–1314.
 19. Müller T. Levodopa/carbidopa and entacapone in the treatment of Parkinson's disease: efficacy, safety and patient preference // *Patient Prefer. Adherence.* 2009. V. 3. P. 51–59.
 20. Pouloupoulos M., Waters C. Carbidopa/levodopa/entacapone: the evidence for its place in the treatment of Parkinson's disease // *Core Evid.* 2010. V. 5. P. 1–10.
 21. Solla P., Cannas A., Marrosu F., Marrosu M.G. Therapeutic interventions and adjustments in the management of Parkinson disease: role of combined carbidopa/levodopa/entacapone (Stalevo) // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2010. V. 6. P. 483–490.
 22. Eggert K., Skogar O., Amar K. et al. Direct switch from levodopa/benserazide or levodopa/carbidopa to levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease patients with wearing-off: efficacy, safety and feasibility – an open-label, 6-week study // *J. Neural Transm. (Vienna).* 2010. V. 117. P. 333–342.
 23. Hauser R.A., Panisset M., Abbruzzese G. et al. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. P. 541–550.
 24. Fung V.S., Herawati L., Wan Y. Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. P. 25–31.
 25. Nissinen H., Kuoppamäki M., Leinonen M., Schapira A.H. Early versus delayed initiation of entacapone in levodopa-treated patients with Parkinson's disease: a long-term, retrospective analysis // *Eur. J. Neurol.* 2009. V. 16. P. 1305–1311.
 26. Федотова Е.Ю., Мир-Касимов А.Ф., Карабанов А.В. и др. Продолжительная дофаминергическая стимуляция: 4-летний опыт применения препарата Сталево в большой группе пациентов с болезнью Паркинсона // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2011. С. 189–195.*
 27. Федотова Е.Ю., Карабанов А.В., Полещук В.В. и др. Комбинированный препарат Сталево при болезни Паркинсона: 5-летний опыт непрерывной дофаминергической стимуляции // *Журн. неврол. и психиатр.* 2012. № 5. С. 50–55.
 28. Aquilonius S.-M., Mouradian M.M. Parkinson's Disease: Role of Continuous Dopaminergic Stimulation. Crowthorne, UK: ESP Bioscience Ltd., 2012.
 29. Olanow C.W., Kieburtz K., Odin P. et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study // *Lancet. Neurol.* 2014. V. 13. P. 141–149.
 30. Antonini A., Yegin A., Preda C. et al. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015. V. 21. P. 231–235.
 31. Antonini A., Fung V.S.C., Boyd J.T. et al. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients // *Mov. Disord.* 2016. V. 31. P. 530–537.
 32. Pålhagen S.E., Sydow O., Johansson A. et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: An open-label prospective observational study of effectiveness and tolerability and healthcare costs // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. V. 29. P. 17–23.
 33. Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Селиверстов Ю.А. Современные высокотехнологичные методы лечения болезни Паркинсона // *Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Тхт. М.: Буки-Веди, 2016. С. 543–552.*
 34. 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. V. 12. P. 346–356.
35. 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. V. 20. P. 142–148.
 36. Waters C.H., Nausieda P., Dzyak L. et al. Long-term treatment with extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) in early and advanced Parkinson's disease: a 9-month open-label extension trial // *CNS Drugs.* 2015. V. 29. P. 341–350.
 37. LeWitt P.A., Hauser R.A., Grosset D.G. et al. A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2016. V. 31. P. 1356–1365.
 38. LeWitt P.A. New levodopa therapeutic strategies // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. V. 22. Suppl. 1. P. S37–S40.
 39. Verhagen Metman L., Stover N., Chen C. et al. Gastroretentive carbidopa/levodopa, DM-1992, for the treatment of advanced Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2015. V. 30. P. 1222–1228.
 40. Misu Y., Goshima Y. DOPA as a neurotransmitter candidate // *Neurobiology of DOPA as a Neurotransmitter* / Ed. by Y. Misu, Y. Goshima. Boca Raton, FL.: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2006. P. 23–34.
 41. King J.M., Muthian G., Mackey V. et al. L-dihydroxyphenylalanine modulates the steady-state expression of mouse striatal tyrosine hydroxylase, aromatic L-amino acid decarboxylase, dopamine and its metabolites in an MPTP mouse model of Parkinson's disease // *Life Sci.* 2011. V. 89. P. 638–643.
 42. Newcomer T.A., Rosenberg P.A., Aizenman E. Iron-mediated oxidation of 3,4-dihydroxyphenylalanine to an excitotoxin // *J. Neurochem.* 1995. V. 64. P. 1742–1748.
 43. Guatteo E., Yee A., McKearney J. et al. Dual effects of L-DOPA on nigral dopaminergic neurons // *Exp. Neurol.* 2013. V. 247. P. 582–594.
 44. LeWitt P.A., Fahn S. Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward // *Neurology.* 2016. V. 86. Suppl. 1. P. S3–S12.