

1.5. Лечение и реабилитация пациентов с болезнью Паркинсона.

Современные подходы к лечению болезни Паркинсона

А. Антонини (Angelo Antonini)

*Руководитель отделения болезни Паркинсона и двигательных расстройств,
Клиника «Fondazione Ospedale San Camillo» (Венеция, Италия);*

Первая неврологическая клиника университетского госпиталя в Падуе (Падуя, Италия)

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) относится к группе нейродегенеративных заболеваний и характеризуется прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов в чёрной субстанции, что приводит к снижению содержания эндогенного дофамина [1].

В основе симптоматической терапии БП лежит восполнение дефицита дофаминергической активности применением соответствующих экзогенных веществ, таких как леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) [2]. На сегодняшний день леводопа считается наиболее эффективным лекарственным препаратом для лечения БП [3]. По данным ряда исследований, леводопа является более эффективной с точки зрения симптоматической терапии двигательных нарушений по сравнению с АДР [4–8]. Безусловно, большинству пациентов с БП, лечение которых начиналось с монотерапии АДР, для поддержания должного контроля за двигательной функцией впоследствии требуется назначение леводопы [9–11]. Необходимо отметить, что применение леводопы на ранних стадиях заболевания обеспечивает стабильный терапевтический эффект и хорошо переносится [3]. Тем не менее, длительное лечение препаратами леводопы осложняется развитием двигательных (моторных) флюктуаций [3] и дискинезий [12].

Результаты недавних исследований показали, что в течение 2–5 лет терапии леводопой у более чем 50% пациентов развиваются моторные флюктуации, а риск появления дискинезий увеличивается с каждым годом на 10% [4]. Несмотря на то, что механизмы развития осложнений длительной терапии леводопой до конца не выяснены, накапливающиеся данные свидетельствуют о роли в этом процессе фармакокинетических особенностей леводопы [14–17] и прогрессирования самого нейродегенеративного процесса при БП [18]. При этом считается, что непрерывная стимуляция дофаминовых рецепторов отсрочивает появление флюктуаций и уменьшает выраженность уже имеющихся двигательных осложнений, преимущественно, за счёт расширения терапевтического «окна» [14].

Цель настоящего обзора – раскрыть предпосылки применения непрерывной стимуляции дофаминовых рецепторов и осветить доступные на сегодняшний день терапевтические возможности и новые фармакологические подходы к улучшению доставки леводопы в организм человека.

Этиопатогенетические механизмы развития двигательных осложнений и концепция непрерывной стимуляции дофаминовых рецепторов

Период полувыведения леводопы очень короткий и составляет 36–96 минут [16], что обуславливает вариабельность её концентрации в плазме крови, изменчивый характер выраженности терапевтического эффекта и развитие моторных флюктуаций [19]. Более того, прочие фармакокинетические факторы могут снижать биодоступность препарата в плазме и его содержание в головном мозге, что приводит к нестабильному контролю за симптомами БП.

После приёма леводопы *per os* она абсорбируется в двенадцатиперстной кишке и активно транспортируется через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [20]. Снижение абсорбции в двенадцатиперстной кишке и конкурен-

ция за всасывание с аминокислотами, поступающими с пищей, могут изменять биодоступность леводопы в плазме крови. Кроме того, аминокислоты, циркулирующие в плазме, могут также уменьшать транспорт леводопы через ГЭБ [20].

Наконец, чтобы леводопа оказала своё терапевтическое действие, она должна подвергнуться декарбоксилированию, превратившись таким образом непосредственно в дофамин. Этот процесс осуществляется при участии специальных ферментов – декарбоксилаз ароматических аминокислот (ДАА), которые присутствуют как в головном мозге, так и в периферической нервной системе [21]. Декарбоксилирование леводопы в периферических тканях приводит к снижению её биодоступности в головном мозге и повышению частоты дофамин-опосредованных периферических нежелательных реакций, таких как тошнота, рвота и артериальная гипотензия. Одновременное применение леводопы и ингибиторов периферических ДАА препятствует утилизации леводопы на периферии и предотвращает развитие соответствующих нежелательных реакций, обусловленных избыточным образованием дофамина в периферических тканях [21]. В настоящее время все зарегистрированные лекарственные препараты леводопы содержат ингибиторы ДАА – карбидопу или бенсеразид. Несмотря на то что моторные флюктуации могут наблюдаться и на ранних стадиях БП, наиболее часто и в более тяжёлой форме они встречаются на стадиях с развёрнутыми клиническими проявлениями заболевания, что отражает прогрессирование патологического процесса и лежащую в его основе дегенерацию нейронов [18].

На ранних стадиях БП функционирующие нигростриарные терминалы сохраняют способность депонировать и постоянно высвобождать дофамин, образующийся из поступающей извне леводопы. Этот процесс обуславливает стабильное содержание дофамина в синаптической щели и стабильный контроль двигательных нарушений при БП вопреки колебаниям концентрации леводопы в плазме. Эти компенсаторные механизмы перестают функционировать по мере прогрессирующей гибели нигростриарных структур, в том числе стриарных дофаминергических нервных терминалов. На поздних стадиях БП колебания концентрации леводопы в плазме приводят к одновременным колебаниям содержания дофамина в синаптической щели, что является причиной флюктуаций двигательной активности [21]. Пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов ведёт не только к нестабильному контролю двигательных нарушений, но и к более раннему появлению дискинезий [22–27]. Исследования на животных показали, что применение короткодействующих препаратов повышает риск развития дискинезий, в то время как непрерывная стимуляция дофаминовых рецепторов предотвращает их появление [26].

Клинический опыт подтверждает описанные закономерности. Так, например, препараты АДР с пролонгированным высвобождением реже приводят к появлению моторных осложнений по сравнению с препаратами леводопы с немедленным высвобождением [12]. Более того, непрерывное введение дофаминергических препаратов с помощью специальной помпы (подкожно – апоморфина, в двенадцатиперстную кишку – леводопы) снижает частоту моторных осложнений у пациентов на поздних стадиях БП [27].

Таким образом, развитие моторных осложнений в значительной степени объясняется короткой продолжительностью действия леводопы и пульсирующим характером стимуляции дофаминовых рецепторов. По этой причине крайне необходимой является разработка лекарственных форм с пролонгированным высвобождением, способных обеспечить непрерывную стимуляцию дофаминовых рецепторов с целью достижения более стабильного контроля за двигательной функцией в течение 24 часов и предотвращения запуска механизмов, приводящих к развитию дискинезий и феномена изнашивания дозы [23–26].

Современные подходы к улучшению доставки леводопы, доступные в настоящее время

Препараты карбидопы/леводопы с пролонгированным высвобождением изготавливаются с использованием растворимой полимерной матрицы, замедляющей высвобождение леводопы. Препараты с пролонгированным высвобождением обеспечивают более устойчивую концентрацию леводопы/карбидопы в плазме, чем стандартные лекарственные формы, однако характеризуются меньшей биодоступностью (71 против 99%), более продолжительным временем достижения максимальной концентрации (2,3 против 1,1 ч) и отсроченным началом действия (2,2 против 1,1 ч) [28].

По сравнению с препаратами с немедленным высвобождением, формы с пролонгированным высвобождением обеспечивают сопоставимый клинический эффект при меньшей кратности приёма препарата. С другой стороны, для достижения необходимого уровня контроля за двигательными нарушениями при назначении пациентам препаратов с пролонгированным высвобождением необходимо применять более высокие суточные дозы по сравнению со стандартными лекарственными формами [29].

Препараты леводопы/бенсеразида с пролонгированным высвобождением основаны на «гидродинамически сбалансированной системе» – ГСС (HBS – hydrodynamically balanced system): капсулы имеют желатиновую оболочку, которая при контакте с желудочным соком постепенно растворяется. Достигнув желудка, капсулы превращаются в слизистую субстанцию, длительно задерживающуюся в желудке и высвобождающую активное вещество с постоянной скоростью [30].

По сравнению со стандартными препаратами леводопы, ГСС-форма обеспечивает большую площадь под кривой «концентрация—время», однако требует и больше времени для достижения максимальной концентрации, что обуславливает отсроченный терапевтический эффект [31].

Метиловый эфир леводопы (МЭЛ) является высокорастворимым пролекарством, получаемым путём этерификации карбоксильной группы молекулы леводопы. Эта форма обеспечивает более быструю и стабильную абсорбцию и, следовательно, более быстрое наступление терапевтического эффекта по сравнению со стандартными пероральными лекарственными формами, содержащими леводопу, при одинаковом периоде полувыведения [33]. В рандомизированном клиническом исследовании, направленном на сравнение эффективности МЭЛ и стандартной лекарственной формы леводопы, с участием 221 пациента на поздних стадиях БП было показано, что применение МЭЛ приводило к уменьшению продолжительности периода «выключения», в то время как при применении препарата сравнения этого не наблюдалось. Тем не менее, статистически значимой разницы между общей продолжительностью периодов «выключения» в течение суток между двумя группами не наблюдалось [34].

Потенциальной стратегией увеличения биодоступности леводопы является ингибирование ферментов, участвующих в процессах её деградации. Пути метаболизма леводопы реализуются при участии двух основных ферментов: катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы (МАО) [35, 36].

Ингибитор периферической КОМТ энтакапон увеличивает период полувыведения леводопы на 25–50 % без увеличения максимальной концентрации [37].

Толкапон является более длительно действующим и мощным ингибитором КОМТ по сравнению с энтакапоном и ингибирует в том числе КОМТ головного мозга [38–40]. В исследовании с участием 14 пациентов, получавших толкапон, и 11 пациентов, получавших энтакапон, толкапон показал большее уменьшение продолжительности периодов «выключения» (1 против 0,27 ч) и более низкую необходимую дозу леводопы [41].

Разагилин обеспечивает необратимое и избирательное ингибирование МАО-Б, снижая катаболизм дофамина и удлиняя действие в головном мозге эндогенного дофамина и дофамина, образующегося из леводопы [42, 43]. Разагилин может применяться как в качестве монотерапии двигательных нарушений при БП [44], так и в сочетании с леводопой [45, 46]. Результаты исследования LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily – длительное действие при вспомогательной терапии разагилином при приёме один раз в сутки), целью которого было сравнение действия разагилина и энтакапона в качестве дополнительной терапии к леводопе у пациентов с БП и моторными флюктуациями, показали, что применение обоих препаратов приводило к уменьшению среднесуточного суммарного времени в состоянии «выключения» (на 1,18 ч при приёме разагилина и на 1,2 ч при приёме энтакапона) и увеличению суммарной продолжительности периода «включения» без тяжёлых дискинезий в течение суток [46].

На сегодняшний день для лечения поздних стадий БП применяются гель с леводопой и карбидопой для интрадуоденального введения (зарегистрирован как Дуодоба) и апоморфин для подкожного введения [47–50]. Дуодоба вводится в двенадцатиперстную кишку с помощью портативной помпы, напрямую связанной с проводником, проходящим через эндоскопически наложенную чрескожную гастростому [47, 48]. Введение препарата напрямую в двенадцатиперстную кишку обеспечивает быструю абсорбцию леводопы, устраняя возможные колебания скорости всасывания по причине медленного и нерегулярного опорожнения желудка. Тем самым, при непрерывном интрадуоденальном введении наблюдаются меньшие колебания концентрации препарата в плазме, чем при периодическом пероральном приёме. Эта методика эффективна при применении с целью уменьшения продолжительности периодов «выключения» и уменьшения доли периодов «включения» с тяжёлыми дискинезиями [48].

Апоморфин является короткодействующим АДР. Его непрерывное подкожное введение при помощи программируемой системы доставки препарата с подкожной иглой обеспечивает стабильный контроль двигательных нарушений даже на поздних стадиях БП [49], имея при этом непостоянное действие на выраженность дискинезий [50].

Применение подобных подходов к лечению ограничивается сложностью обслуживания систем для введения препаратов и развитием местных нежелательных реакций в месте введения, что может даже являться причиной прекращения терапии [51, 52]. К наиболее частым и инвалидизирующим нежелательным реакциям относятся образование подкожных узелков (для апоморфиновой помпы) [52] и различные нарушения со стороны тонкой кишки при интрадуоденальном введении леводопы с использованием чрескожной гастростомы. Более того, сообщалось о развитии полинейропатии при интрадуоденальном введении леводопы, что, возможно, было связано со снижением содержания витаминов В6 и В12 [48].

Как для леводопы, так и для апоморфина изучалась возможность внутривенного введения. Внутривенное введение леводопы обеспечивало стабильную её концентрацию в плазме и уменьшало выраженность моторных флюктуаций. Вместе с тем, такая процедура не могла проводиться более 10–15 дней подряд вследствие образования на месте введения тромбов. Более того, учитывая слабую растворимость леводопы в воде, для проведения

процедуры требовалось применять большие объёмы физиологического раствора (250 мл для введения 200 мг леводопы) [53].

МЭЛ, хорошо растворимый в воде, также изучался на предмет возможности внутривенного введения; у пациентов с феноменом «изнашивания» дозы или феноменом «включения-выключения» внутривенное введение МЭЛ приводило к значительному уменьшению как колебаний концентрации леводопы в плазме, так и моторных флюктуаций. Однако применение этого метода осложнялось развитием флебита [54].

Внутривенный путь введения изучался и для апоморфина в рамках открытого исследования. Пятерых пациентов перевели с подкожного на внутривенное введение апоморфина и наблюдали в течение семи месяцев. С одной стороны, внутривенный путь доставки препарата обеспечивал более стабильную концентрацию препарата в плазме, уменьшая при этом выраженность дискинезий по сравнению с подкожным введением. С другой стороны, применение этого метода сопровождалось жизнеугрожающими нежелательными явлениями: у трёх пациентов развился внутрисосудистый тромбоз, потребовавший проведения кардиоторакальной хирургической операции [55].

Экспериментальные лекарственные формы, разрабатываемые с целью оптимизации доставки леводопы в организм человека

Для обеспечения более стабильной, чем при применении лекарственных форм с немедленным высвобождением, концентрации леводопы в плазме и, как следствие, для улучшения контроля за двигательной функцией при БП была разработана капсульная пероральная лекарственная форма с карбидопой и леводопой IPX066. IPX066 не является зарегистрированным лекарственным препаратом, однако результаты клинических исследований являются довольно многообещающими [56].

По сравнению со стандартными лекарственными формами, содержащими леводопу с карбидопой, IPX066 продемонстрировал схожее значение t_{\max} (время достижения максимальной концентрации) и большую площадь под кривой «концентрация–время». Применение IPX066 каждые 6 часов обеспечивало относительно стабильную концентрацию препарата в плазме. По сравнению со стандартным препаратом леводопы с карбидопой IPX066 показал на 87% большую экспозицию с умеренным увеличением максимальной концентрации [57].

Было проведено двойное слепое клиническое исследование у 393 пациентов с БП, имеющих моторные флюктуации, цель которого заключалась в сравнении фармакокинетических свойств и клинического эффекта от применения стандартного препарата леводопы и IPX066. На первой фазе исследования всем набранным пациентам была оптимизирована схема лечения леводопой до достижения наилучшего терапевтического эффекта, после чего все субъекты были последовательно рандомизированы в группы, получавшие либо стандартный препарат леводопы, либо IPX066. Для всех рандомизированных пациентов средняя суточная доза IPX066 составила 1621,7 мг, в то время как средняя суточная доза препарата леводопы с карбидопой немедленного высвобождения после оптимизации режима дозирования была 814,5 мг.

Согласно дневникам, которые вели пациенты, IPX066 обеспечил большее уменьшение продолжительности периодов «выключения» и большее увеличение продолжительности периодов «включения» без тяжёлых дискинезий по сравнению с препаратом леводопы с немедленным высвобождением. В обеих группах исследования исходная средняя продолжительность периода «выключения» составила 6 часов, в то время как при завершающем визите этот показатель составил 5 часов в группе стандартного препарата леводопы и 4 часа — в группе IPX066. В последней группе наблюдалось также значительное улучшение состояния пациентов по результатам оценки по шкале общего клинического впечатления, а также при оценке периода «включения» по второй и третьей частям шкалы UPDRS. Более того, применение IPX066 позволило снизить частоту приёма препарата до 3,6 раз (среднее значение) в сутки против 5 раз в сутки для препарата леводопы с немедленным высвобождением. Распространённость нежелательных явлений была схожей в обеих группах: к наиболее частым относились нарушения сна, тошнота, головокружение, дискинезии, диарея, периферические отёки, инфекции верхних дыхательных и мочеполовых путей [58].

Другим перспективным веществом, исследования которого ведутся в настоящее время, является небикапон. Этот относительно недавно разработанный ингибитор КОМТ, предназначенный для лечения моторных флюктуаций [59] уже изучался в клинических исследованиях третьей фазы. Небикапон эффективен в лечении моторных флюктуаций при БП и значительно уменьшает среднюю продолжительность периода «выключения» в течение суток (на 81 мин.) по сравнению с плацебо и энтакапоном в дозе 200 мг. В то же время у 4 из 200 пациентов при лечении небикапоном отмечалось повышение активности печёночных трансаминаз, что требует дальнейшего изучения препарата [60].

Интересным техническим подходом к повышению биодоступности дофаминергических препаратов в головном мозге является разработка стереоселективных веществ, имеющих сродство к клеточным системам транспорта глюкозы. Одним из представителей этого класса препаратов является IPX750 — стереоселективное дофа-

минергическое пролекарство, специфичное в отношении связывания с переносчиками глюкозы и дофамина и имеющее сродство к дофаминовым рецепторам. В доклинических исследованиях на трёх различных моделях БП у грызунов IPX750 показало своё противопаркинсоническое действие, однако до настоящего времени клинических исследований этого препарата не проводилось [61].

Прочие способы повышения биодоступности леводопы включают в себя применение микросфер или наночастиц, которые улучшают абсорбцию препарата на периферии и его прохождение через ГЭБ. Исследования на крысах показали, что применение биodeградируемых микросфер с леводопой и бенсеразидом улучшает двигательные функции и уменьшает выраженность дискинезий [62].

В экспериментальных исследованиях изучались и иные альтернативные пути доставки леводопы. В настоящее время для введения АДР ротиготина применяется трансдермальный путь [63]. Леводопа же сама по себе не проникает через кожу, однако применение церуленина может повысить проницаемость кожи для этого препарата. Так, был разработан трансдермальный пластырь с леводопой с использованием хлорида кальция и церуленина, растворённых в смеси из пропиленгликоля и этанола. После однократной аппликации пластыря леводопа обнаруживалась в плазме в течение трёх часов и её концентрация поддерживалась в ней до 10 часов. Эта лекарственная форма может служить неинвазивным подходом к непрерывной доставке леводопы в организм человека; вместе с тем остаётся ряд затруднений, обусловленных размером пластыря и возможными местными кожными реакциями [64].

Для различных дофаминергических препаратов [65], в том числе и леводопы [66], пробовались также трансназальный и сублингвальный пути введения, однако они обеспечивают пульсирующее, а не непрерывное, поступление препарата.

Заключение

Моторные флюктуации и дискинезии развиваются вследствие прогрессирования лежащего в основе БП нейродегенеративного процесса [18]. Вместе с тем ключевую роль в патогенезе моторных флюктуаций играют фармакокинетические проблемы, в частности короткий период полувыведения леводопы и изменчивый характер опорожнения желудка и абсорбции препарата в двенадцатиперстной кишке [17]. Более того, пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к изменениям фармакодинамического ответа со стороны постсинаптического рецепторного аппарата, ускоряя развитие и усугубляя течение моторных осложнений [23].

Постепенное увеличение кратности приёма леводопы частично нивелирует колебания концентрации препарата в плазме и выраженность моторных флюктуаций, но нередко приводит к увеличению суточной дозы леводопы, что усиливает выраженность дискинезий [22]. Более того, подобный подход к режиму дозирования характеризуется сложной схемой приёма препарата, что негативно сказывается на приверженности пациентов лечению [67].

Иные доступные препараты для перорального приёма включают в себя ингибиторы КОМТ и MAO, применение которых улучшает профиль концентрации леводопы в плазме и уменьшает выраженность моторных флюктуаций, однако этого, как правило, недостаточно для достижения стабильного контроля за двигательной функцией в течение суток [37–38]. Более того, толкапон, например, в отличие от энтакапона, может проявлять гепатотоксическое действие, что требует строгого контроля за активностью печёночных ферментов в плазме [41].

Новый ингибитор КОМТ небикапон показал большую эффективность по сравнению с энтакапоном и плацебо. В то же время, его применение также может сопровождаться повышением активности печёночных трансаминаз [60]. В настоящее время ведутся дальнейшие исследования с целью уточнения эффективности и безопасности этого препарата, результаты которых довольно скоро будут известны.

IPX066 является экспериментальным препаратом леводопы с пролонгированным высвобождением. Клинические исследования показали более предпочтительный профиль концентрации леводопы в плазме при применении IPX066 по сравнению со стандартной лекарственной формой, что обуславливает более стабильный контроль за двигательной функцией без усиления выраженности дискинезий. Более того, применение IPX066 позволяет уменьшить кратность приёма препарата, что положительно сказывается на приверженности пациентов лечению [58]. В отличие от доступных в настоящее время пролонгированных лекарственных форм применение IPX066 приводит к быстрому достижению максимальной концентрации леводопы в плазме, сравнимому с таковым у лекарственных форм с немедленным высвобождением [57], при отсутствии эпизодов отсрочивания или пропусков клинического эффекта, наблюдаемых при применении старых препаратов леводопы с пролонгированным высвобождением [29].

Применение IPX066 приводило к значительному уменьшению (примерно на 2 часа) продолжительности состояния «выключения», что превышало этот показатель при оптимизации терапии стандартными препаратами леводопы при одинаковых показателях увеличения продолжительности состояния «включения» с нетяжёлыми дискинезиями. Вместе с тем по достижении конечной точки у пациентов из группы IPX066 отмечались значимые моторные осложнения — довольно продолжительные состояния «выключения», составлявшие около 4 часов

(против 5 часов в группе стандартного препарата леводопы), и 1,5 часах, проводимых в состоянии «включения» с тяжёлыми дискинезиями [58]. Эти данные позволяют рассматривать IPX066 как потенциально возможный подход к терапии БП у пациентов с моторными флюктуациями и дискинезиями, не позволяющий однако достигнуть полного контроля за моторными осложнениями.

Требуются дальнейшие исследования с целью подтверждения наличия у IPX066 преимуществ по сравнению с доступными в настоящее время терапевтическими подходами. При этом необходимо учитывать, что повышение приверженности пациентов к лечению, в особенности у пациентов с моторными флюктуациями, может минимизировать риск избыточной фрагментации принимаемых доз и их увеличения, что является потенциальным фактором риска развития дискинезий [67].

Активно используются и альтернативные пути доставки дофаминергических препаратов. Интрадуоденальное введение леводопы обеспечивает устойчивую концентрацию и стабильный контроль за двигательной функцией при уменьшении выраженности дискинезий [47], однако использование этого способа требует тщательного наблюдения пациента неврологом и гастроэнтерологом [51, 52].

Имеются доказательства того, что непрерывное введение дофаминергических препаратов не только уменьшает выраженность моторных флюктуаций, но также воздействует на механизмы их развития и прогрессирования. В течение последних лет было проведено несколько исследований, целью которых было сравнение риска развития моторных осложнений у пациентов, принимающих леводопу, и у больных, получающих АДР. В настоящее время известны результаты долгосрочного наблюдения за этими пациентами, подтверждающие, что у пациентов, первоначально получавших АДР, риск развития моторных осложнений ниже даже после добавления к схеме лечения леводопы [5-8].

Вместе с тем эти же исследования показали, что применение леводопы обеспечивает лучший симптоматический эффект и, в сущности, для достижения удовлетворительного контроля за двигательной функцией всем пациентам, первоначально получавшим монотерапию АДР, по мере прогрессирования БП требуется добавление к схеме лечения леводопы [9-12].

Более того, не всем пациентам с БП можно назначать АДР ввиду их большей по сравнению с леводопой способности вызывать развитие поведенческих и психиатрических осложнений [68].

Обеспечение непрерывной доставки леводопы на ранних стадиях заболевания может быть альтернативой монотерапии АДР у пациентов с начальными проявлениями БП. Среди возможных препаратов для перорального приёма на ранних стадиях заболевания изучались лекарственные формы с леводопой с пролонгированным высвобождением и комбинация стандартного препарата леводопы с энтакапоном, однако результаты этих исследований были неутешительными. Применение комбинации леводопы и энтакапона повышало риск развития дискинезий по сравнению с монотерапией леводопой, что, вероятно, могло быть связано с увеличением экспозиции препарата [69]. Клиническое исследование, посвящённое сравнению результатов пятилетней терапии препаратом с леводопой и бенсеразидом ГСС и стандартным препаратом леводопы и бенсеразидом у пациентов на ранних стадиях БП, показало отсутствие различий между оцениваемыми группами по частоте развития моторных флюктуаций или дискинезий [32].

Наконец, была показана эффективность IPX066 в лечении поздних стадий БП [58]. Поскольку применение этой лекарственной формы характеризуется стабильными кривыми концентрации препарата в плазме, данный препарат потенциально может предотвращать развитие моторных осложнений путём обеспечения непрерывной доставки активного вещества и стимуляции рецепторов. Схожие надежды возлагаются и на антагонисты А₂-аденозиновых рецепторов, применение которых повышало эффективность леводопы у пациентов, уже находящихся на комбинированной терапии. В то же время, результаты последних исследований препаратов из этого класса являются неоднозначными, и в настоящее время проводятся исследования с целью подтверждения предполагаемой эффективности антагонистов А₂-аденозиновых рецепторов [70].

Перевод с англ. Ю.А. Селиверстова.

Литература

1. Jellinger K.A. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2002; 62 (Suppl.): 347-376.
2. Antonini A: Continuous dopaminergic stimulation-From theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13 (Suppl.): S24-S28.
3. Olanow C.W., Watts R.L., Koller W.C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56: S1-S88
4. Parkinson Study Group: Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931-1938.
5. Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A 4-year randomized controlled trial. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1044-1053.
6. 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. 056 Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1484-1491.
7. Rinne U.K., Bracco F., Chouza C. et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998; 55 (Suppl. 1): 23-30.
8. Oertel W.H., Wolters E., Sampaio C. et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov. Disord.* 2005; 21: 343-353.
9. Parkinson Study Group. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 563-570.
10. Lees A.J., Katzenschlager R., Head J., Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: A randomized trial. *Neurology* 2001; 57: 1687-1694.
11. Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D. et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov. Disord.* 2007; 22: 2409-2417.
12. Rascol O., Korczyn A., De Deyn P.P., Lang A. Incidence of dyskinesias in a 10-year naturalistic follow-up of patients with early Parkinson's disease (PD) initially receiving ropinirole compared with L-dopa. *Mov. Disord.* 2005; 20 (Suppl. 10): S63.
13. 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.

14. Antonini A., Ursino G., Calandrella D. et al. Continuous dopaminergic delivery in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2010; 257 (Suppl. 2): S305-S308.
15. Khor S.P., Hsu A. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2007; 2: 234-243.
16. Nutt J.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. *Mov Disord.* 2008; 23 (Suppl. 3): S580-S588.
17. Hardie R.J., Lees A.J., Stern G.M. Pharmacokinetics of levodopa and motor fluctuations. *Adv. Neurol.* 1987; 45: 487-492.
18. Levodopa in Parkinson's disease: Mechanisms of action and pathophysiology of late failure. In: Jankovic J., Tolosa E. (eds) *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
19. Birkmayer W., Danielyk W., Neumayer E., Riederer P. L-dopa level in plasma, primary condition for the kinetic effect. *J. Neural. Transm.* 1973; 34: 133-143.
20. Antonini A., Bondiolotti G., Natuzzi F., Bareggi S.R. Levodopa and 3-OMD levels in Parkinson patients treated with Duodopa. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010; 20: 683-687.
21. Contin M., Riva R., Albani F., Baruzzi A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 30: 463-481.
22. Grandas F., Galiano M.L., Taberero C. Risk factors for levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 1999; 246: 1127-1133.
23. Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: Clues for the development of non-dopaminergic treatments. *J. Neurol.* 2000; 247 (Suppl 2): I143-I150.
24. Calandrella D., Antonini A. Pulsatile or continuous dopaminomimetic strategies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18 (Suppl. 1): S120-S122.
25. Olanow W., Schapira A.H., Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trend Neurosci.* 2000; 23 (Suppl. 10): S117-S126.
26. Jenner P., McCreary A.C., Scheller D.K. Continuous drug delivery in early- and late-stage Parkinson's disease as a strategy for avoiding dyskinesia induction and expression. *J. Neural Transm.* 2011; 118: 1691-1702.
27. Antonini A., Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Odin P. Oral and infusion levodopa-based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2010; 24: 119-129.
28. Yeh K.C., August T.F., Bush D.F. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology* 1989; 39 (11 Suppl. 2): 25-38.
29. LeWitt P.A., Nelson M.V., Berchou R.C. et al. Controlled-release carbidopa/levodopa (Sinemet 50/200 CR4): clinical and pharmacokinetic studies. *Neurology* 1989; 39 (11 Suppl. 2): 45-53.
30. Erni W., Held K. The hydrodynamically balanced system: a novel principle of controlled drug release. *Eur. Neurol.* 1987; 27 (Suppl. 1): 21-27.
31. Marion M.H., Stocchi F., Malcolm S.L., Quinn N.P., Jenner P., Marsden C.D. Single-dose studies of a slow-release preparation of levodopa and benserazide (Madopar HBS) in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 1987; 27 (Suppl. 1): 54-58.
32. Dupont E., Andersen A., Boas J. et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol. Scand.* 1996; 93: 14-20.
33. Stocchi F., Fabbri L., Vecsei L. et al. Clinical efficacy of a single afternoon dose of effervescent levodopa-carbidopa preparation (CHF 1512) in fluctuating Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2007; 30: 18-24.
34. 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: 1881-1887.
35. Nutt J.G., Woodward W.R., Beckner R.M. et al. Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 1994; 44: 913-919.
36. Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2000; 29: 1233-1250.
37. Schrag A. Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 366-370.
38. Dingemans J., Jorga K.M., Zurcher G. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between the COMT inhibitor tolcapone and single-dose levodopa. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40: 253-262.
39. Napolitano A., Del Dotto P., Petrozzi L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of l-dopa after acute and 6-week tolcapone administration in patients with Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1999; 22: 24-29.
40. Limousin P., Pollak P., Pfeifen J.P. et al. Acute administration of levodopa-benserazide and tolcapone, a COMT inhibitor, in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1995; 28: 358-265.
41. Factor S.A., Molloy E.S., Feustel P.J. et al. Long-term comparative experience with tolcapone and entacapone in advanced Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2001; 24: 295-299.
42. Szelenyi I. (ed). *Inhibitors of monoamine oxidase B. Pharmacology and Clinical Use in Neurodegenerative Disorders*. Basel: Birkhäuser Verlag, 1993.
43. Youdim M.B., Riederer P.F. A review of the mechanisms and role of monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63: S32-S35.
44. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 1937-1943.
45. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 241-248.
46. Rascol O., Brooks D.J., Melamed E. et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365 (9463): 947-954.
47. Nyholm D., Nilsson Remahl A.I., Dizdar N. et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216-223.
48. Mancini F., Comi C., Oggioni G.D. et al. Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013 (in press).
49. Colzi A., Turner K., Lees A.J. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 573-576.
50. Antonini A., Isaia I.U., Rodolfi G. et al. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J. Neurol.* 2011; 258: 579-585.
51. Manca D., Cossu G., Murgia D. et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopa therapy. *Mov. Disord.* 2009; 24: 2293-2294.
52. García Ruiz P.J., Sesar Ignacio A., Ares Pensado B. et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov. Disord.* 2008; 23: 1130-1136.
53. Hardie R.J., Malcolm S.L., Lees A.J. et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 22: 429-436.
54. Juncos J.L., Mouradian M.M., Fabbri G., Serrati C., Chase T.N. Levodopa methyl ester treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 1242-1245.
55. Manson A.J., Hanagasi H., Turner K. et al. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease: clinical and pharmacokinetic observations. *Brain* 2001; 124: 331-340.
56. Mao Z., Hsu A., Gupta S., Modi N.B. Population Pharmacodynamics of IPX066: An Oral Extended-Release Capsule Formulation of Carbidopa-Levodopa, and Immediate-Release Carbidopa-Levodopa in Patients With Advanced Parkinson's Disease. *J. Clin. Pharmacol.* 2013; 53: 523-523.
57. 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: 2246-2252.
58. Hauser R.A., Hsu A., Kell S. et al. IPX066 ADVANCE-PD investigators. 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: 346-356.
59. Almeida L., Soares-da-Silva P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of BIA-3-202, a novel catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor, during multiple-dose administration to healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 23: 1350-1360.
60. Ferreira J.J., Rascol O., Poewe W. et al. BIA-3202-202 Study Investigators. A double-blind, randomized, placebo and active-controlled study of nebicapone for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS Neurosci. Ther.* 2010; 16: 337-347.
61. Jiang C., Wan X., Jankovic J. et al. Dopaminergic properties and experimental anti-parkinsonian effects of IPX750 in rodent models of Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2004; 27: 63-73.
62. Yang X., Yuan W., Ren T. et al. Levodopa/benserazide-loaded biodegradable microspheres reduce dyskinesia in rats. *Neuroreport* 2010; 21: 837-840.
63. Zhou C.Q., Li S.S., Chen Z.M. et al. Rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8 (7).
64. Babita K., Tiwary A.K. Transcutaneous delivery of levodopa: enhancement by fatty acid synthesis inhibition. *Mol. Pharm.* 2005; 2: 57-63.
65. Koller W., Stacy M. Other formulations and future considerations for apomorphine for subcutaneous injection therapy. *Neurology* 2004; 62 (6 Suppl. 4): S22-S24.
66. Chun I.K., Lee Y.H., Lee K.E., Gwak H.S. Design and evaluation of levodopa methyl ester intranasal delivery systems. *J. Parkinson's Dis.* 2011; 1: 101-107.
67. Grosset D., Antonini A., Canesi M. et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov. Disord.* 2009; 24: 826-832.
68. Antonini A., Tolosa E., Mizuno Y. et al. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 929-937.
69. Olanow C.W., Kieburtz K., Rascol O. et al. Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators. *Mov. Disord.* 2013; Apr 29.
70. Antonini A., Poewe W. Adenosine A2A receptor antagonists in Parkinson's disease: still in the running. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 748-749.