

ОБЗОР / REVIEW

НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПЕРСПЕКТИВИ ПРИ КЪСНА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ: РОЛЯТА НА FOSLEVODOPA/FOSCARBIDOPA

РЕЗЮМЕ

НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПЕРСПЕКТИВИ ПРИ КЪСНА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ: РОЛЯТА НА FOSLEVODOPA/FOSCARBIDOPA*Н. Каменова^{1,2}, И. Миланов^{1,2}**¹ Медицински университет – София,
Катедра по неврология**² Университетска многопрофилна болница за
активно лечение по неврология и психиатрия
„Св. Наум”*

ABSTRACT

NEW THERAPEUTIC PERSPECTIVES IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE: THE ROLE OF FOSLEVODOPA/FOSCARBIDOPA*N. Kamenova^{1,2}, I. Milanov^{1,2}**¹ Medical University of Sofia,
Department Neurology**² University hospital for treatment in
Neurology and Psychiatry
„St. Naum”*

Паркинсоновата болест (ПБ) е хронично прогресиращо невродегенеративно заболяване, което основно засяга допаминергичните неврони в мозъка, водейки до сложен набор от моторни и немоторни симптоми. С напредването на заболяването симптоми прогресират и водят до сериозна инвалидизация. Причина за това е комбинацията от прогресивна нигростриатална допаминергична дегенерация, неефективната абсорбция на пероралните levodopa медикаменти и краткия полуживот на тези лекарства в условията на стеснен терапевтичен прозорец. В късния стадии на болестта непрекъснатата допаминергична стимулация се превръща в ключова терапевтична цел. Наскоро към вече добре познатият арсенал от методи за лечение на късна ПБ се добави „нова звезда” – разтвор за подкожно приложение на пролекарствата foslevodopa и foscarnidopa.

Устройство-асистираната терапия с foslevodopa/foscarnidopa (LDp/CDp) е индивидуализирана непрекъсната подкожна терапия за пациенти с късна Паркинсонова болест, които имат добър отговор към levodopa, но чиито двигателни флуктуации не са адекватно контролирани с оптимални дози на перорални медикаменти. В сравнение с други добре познати те-

Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disorder that primarily affects dopaminergic neurons in the brain, leading to a complex set of motor and non-motor symptoms. As the disease advances, symptoms progress and result in significant disability. This is due to a combination of progressive nigrostriatal dopaminergic degeneration, ineffective absorption of oral levodopa medications, and the short half-life of these drugs within a narrow therapeutic window. In the advanced stages of the disease, continuous dopaminergic stimulation becomes a key therapeutic goal. Recently, a “new star” has been added to the already well-known arsenal of treatment methods for advanced PD – a subcutaneous solution of the prodrugs foslevodopa and foscarnidopa.

Device-assisted therapy with foslevodopa/foscarnidopa is an individualized continuous subcutaneous therapy for patients with advanced Parkinson's disease who respond well to levodopa but whose motor fluctuations are not adequately controlled with optimal doses of oral medications. Compared to other well-known therapies for advanced PD, continuous subcutaneous infusion of LDp/CDp offers a less invasive alternative, making it a more suitable option for certain patient populations.

рапии за късна Паркинсонова болест, непрекъснатата подкожна инфузия на LDp/CDp предлага по-малко инвазивна алтернатива, което я прави по-подходяща опция за определени популации от пациенти.

Статията цели да обобщи наличните до момента литературни данни за ефективността на метода, профила му на безопасност и поносимост. Дава практически насоки за менажиране на най-често срещаните нежелани лекарствени събития и правилния подбор на подходящи пациенти. Необходими са по-обширни и дългосрочни сравнителни проучвания, за да се установят предимствата и недостатъците на метода спрямо вече добре познатите терапии за късна Паркинсонова болест, да се изгради оптимален пациентски профил и да се проследят дългосрочните му ползи и рискове.

Ключови думи: късна Паркинсонова болест, лечение, подкожна инфузия, foslevodopa/foscarbidopa

Въведение

Паркинсоновата болест (ПБ) е хронично прогресиращо невродегенеративно заболяване, което основно засяга допаминергичните неврони в мозъка, водейки до сложен набор от моторни и немоторни симптоми (1, 2). С нарастващата си честота, особено сред застаряващото население, Паркинсоновата болест представлява второто по честота невродегенеративно заболяване в света (5, 1). Засяга 0.15% от цялото население, като болестността нараства с възрастта (2). „Златният“ стандарт в лечението на идиопатичната ПБ си остава levodopa, която ефективно повлиява двигателните и недвигателните симптоми, особено в ранните стадии на заболяването (20, 9).

С напредването на заболяването симптоми прогресират и водят до сериозна инвалидизация. Причина за това е комбинацията от прогресивна нигростриатална допаминергична дегенерация, неефективната абсорбция на пероралните levodopa медикаменти и краткия полуживот на тези лекарства в

This article aims to summarize the available published data on the effectiveness, safety profile, and tolerability of this method. It provides practical guidance on managing the most common adverse events and selecting eligible patients. More extensive and long-term comparative studies are needed to establish the advantages and disadvantages of this method compared to well-established therapies for advanced PD, to define an optimal patient profile, and to assess its long-term benefits and risks.

Key words: advanced Parkinson's disease, foslevodopa/foscarbidopa, subcutaneous infusion, treatment

условията на стеснен терапевтичен прозорец (8). Пациентите започват да се нуждаят от все по-сложни перорални лекарствени схеми, които от своя страна водят до по-висок риск от нежелани лекарствени реакции и значително намаляват качество на живот. Когато се достигне стадия на късна Паркинсонова болест се наблюдават усложненията от дългосрочната levodopa терапия – двигателни флуктуации, дискинезии и невропсихиатрични нарушения в комбинация с предизвиканите от прогресията на заболяването постурални нарушения с чести падания, деменция и дизавтономии (1). В този стадий на болестта непрекъснатата допаминергична стимулация се превръща в ключова терапевтична цел (7). Доскоро методите за постигането ѝ включваха дълбока мозъчна стимулация, непрекъсната подкожна инфузия на apomorphine и непрекъсната инфузия на levodopa интестинален гел (1). Всеки от тези подходи има своите уникални предимства и ограничения, което подчертава необходимостта от по-гъвкави и удобни за пациентите тера-

певтични решения.

Първата одобрена за употреба в клиничната практика подкожна форма на levodopa.

Foslevodopa/foscarbidopa (LDp/CDp) е инфузионен разтвор на пролекарства, прилаган като 24-часова непрекъсната подкожна инфузия за лечение на двигателни флуктуации при хора с късна Паркинсонова болест (23). След подкожно приложение, foslevodopa и foscarbidopa бързо се хидролизират от алкални фосфатази до активните си форми levodopa и carbidopa (5). Във фаза 1 клинично проучване с здрави доброволци levodopa и carbidopa са регистрирани в плазмата 30 минути след началото на инфузията на foslevodopa/foscarbidopa (22).

Регистрационно проучване (NCT04380142) с foslevodopa/foscarbidopa е 12-седмично рандомизирано, двойно сляпо, двойно-плацебо, активно-контролирано клинично изпитване, в което са включени 174 пациенти. Резултатите от него показват, че LDp/CDp води до увеличение на продължителността на ON-периодите без притеснителни дискинезии с 1.75 часа ($p = 0.0083$) и намаление на продължителността на OFF-периодите с -1.79 часа ($p = 0.0054$) (23). Aldred и сътр. докладват за 52-седмично открито международно фаза 3 регистрационно проучване (NCT03781167), което оценява безопасността, поносимостта и дългосрочната ефективност на 24-часовата непрекъсната подкожна инфузия на foslevodopa/foscarbidopa при късна болест на Паркинсон (3). От 244 участници, 137 завършват лечението и на 52-та седмица ON-периодите без притеснителни дискинезии и OFF-периодите остават значително подобрени спрямо изходното ниво. Също така е отбелязано подобрение в качеството на живот на пациентите (QoL).

Подбор на подходящи пациенти

В клиничната практика скрининговият критерии

5-2-1 (5-кратен прием на levodopa на ден или 2 часа Off-периоди дневно или 1 час обезпокоителни дискинезии дневно) е изключително полезен за идентифициране на пациенти, които са потенциално подходящи за устройство асистирани терапии (16, 1). Ключов за успеха на тези терапии е отчетливият отговор към levodopa.

Други фактори за подбор на подходящи за инфузионни levodopa терапии пациенти могат да включват наличието на изразени симптоми през нощните часове и значими ограничения в ежедневните дейности (4). Наличието на леки халюцинации, ортостатична хипотония, леки когнитивни нарушения или липсата на болногледач, налагат индивидуална преценка от страна на медицинския специалист (4, 18). Литературата, съветва да не се използват устройство асистирани терапии при пациенти с тежка деменция, обезпокоителни халюцинации и непреходна психоза.

Нощната и сутрешната акинезия са значително предизвикателство при лечението на ПБ. Те засягат над 60% от пациентите, лекувани с levodopa, като повече от 80% изпитват тежки немоторни флуктуации (21). Foslevodopa/foscarbidopa показва обещаващи резултати в намаляването на сутрешната акинезия, като според Aldred et al. честотата ѝ е спаднала от 77.7% (129 пациенти) в изходното ниво до 27.8% (25 пациенти) на 52-рата седмица, съпроводено и с подобрение в качеството на съня и качеството на живот (3). Проучване на Chaudhuri et al. установява, че подобрението на съня, постигнато с LDp/CDp терапия, корелира положително с намаляването на времето в „OFF“, подобрената двигателна активност и качество на живот. Наблюдава значително подобрение в скалата за съня при Паркинсонова болест (PDSS-2) и на резултатите в част II от MDS-UPDRS на 26-та седмица (11).

Никтурията е друг често срещан проблем при пациентите с ПБ, който нарушава качеството на съня им.

Chaudhuri et al. анализират данни от две клинични изпитвания на LDp/CDp, изследвайки промените в симптомата чрез скалата PDSS-2 (11). Резултатите показват значително подобрение на никтурията при пациенти лекувани с foslevodopa/foscarbidopa, в сравнение с групата на перорална levodopa терапия.

Odin et al. извършват анализ на резултатите от регистрационните изпитвания на LDp/CDp, който показва, че пациентите, лекувани с foslevodopa/foscarbidopa, постигат значителни подобрения в показателите за ходене, баланс, freezing феномените и нарушенията на походка в сравнение с пациентите на перорална levodopa терапия (19).

Профил на безопасност и поносимост

Клиничните изпитвания внимателно проследяват профила на безопасност на foslevodopa/foscarbidopa, с особен акцент върху реакциите на мястото на инфузия, като еритема, болка, целулит и оток. Важно да се отбележи, че повечето от тези реакции са класифицирани като леки до умерени по тежест. По-честата смяна на подкожната канюла, например веднъж дневно, би могла да помогне за намаляване на тези нежелани ефекти.

Докладваните сериозни нежелани събития включват сърдечно-съдови инциденти, инфекции, стомашно-чревните проблеми и психиатрични състояния (23, 3). Въпреки че честотата на наблюдаваните в клиничните изпитвания сериозните нежелани събития, е малко по-висока в групата с LDp/CDp, в сравнение с групата, приемаща перорална levodopa/carbidopa, е важно да се отбележи, че тази разлика не е статистически значима (23, 3). Това предполага, че профилът на безопасност на двата вида лечение може да бъде сходен.

Избор на място за инфузия

Периумбиликалната област е предпочитаното

място за инфузия на LDp/CDp поради наличието на достатъчно подкожна тъкан. Препоръката е канюлата да се поставя на разстояние от 5см от пъпа и на поне 2,5 см от предишното инфузионно място. Не трябва да се поставя в области с нодули, белези, стрии, кожни гънки, стави или места, където облеклото може да причини кожни раздразнения или издърпване на канюлата. Фармакокинетично проучване при пациенти с ПБ е показало, че прилагането на LDp/CDp в областта на ръцете и бедрата води до почти същата степен на абсорбция, както приложението в областта на корема (12).

Мястото за инфузия трябва да се използва за максимум 3 дни, но то може да бъде сменяно и на всеки 1 или 2 дни, според индивидуалните нужди на пациента – ако се наблюдават реакции на мястото на инфузията, въпреки спазването на правилна асептична техника, трябва да се обмисли по-честа смяна на мястото на инфузия (23, 3). Пациентите и лицата, които се грижат за тях, трябва стриктно да наблюдават инфузионното място и при наличие на раздразнение незабавно да го сменят, за да се минимизира рискът от потенциална инфекция.

Помпата може да бъде изключвана за кратки периоди от време до 1 час (напр. при къпане, плуване и др.). При прекъсвания на инфузията за повече от 1 час, трябва да се използва нов инфузионен сет (тръбичка и канюла) и да се смени инфузионното място.

Менажиране на нежеланите събития – локални усложнения

Повтарящо се кървене, синини или болка в инфузионното място са повод за преоценка на дължината на използваната канюлата. Причина за тези симптоми може да бъде и недостатъчно добре закрепена канюла, което води до разместване и травма на тъканите. В такъв случай канюлата може да бъде фиксирана с допълнителен пластир. Ако пациентът из-

питва повтаряща се болка, трябва да се изследва времето на появата ѝ. Ако болката възниква при поставяне на канюлата, това може да означава, че канюлата е прекалено дълга и прониква в подлежащата мускулна тъкан, което налага корекция на дължината ѝ. Ако болката не е свързана с поставянето на канюлата, трябва отново да се обмисли възможността, причината да е разместване на канюлата.

В случай на натрупване на лекарство в подкожието, се препоръчва внимателен масаж на инфузионното място, използване на стерилна техника при обработка на мястото, смяна на инфузионното място или намаляване на скоростта на инфузията. Подкожни нодули или уплътнения на мястото на инфузията могат да се появят като усложнение на подкожната инфузия. Те са били докладвани при 24.8% от пациентите в клиничните изпитвания фаза 3 на LDp/CDp. В повечето случаи симптомите са били леки до умерени по тежест и са отзвучавали спонтанно. Средното време до появата на възел е било 29 дни, а средната продължителност – 34.5 дни. Повече от 90% от пациентите, при които са се появили възли, са продължили терапията с LDp/CDp (23, 3). Препоръката е ако по време на терапията с LDp/CDp се появят инфузионни възли, мястото на инфузията своевременно да се смени и новото място да бъде отдалечено от нодула, тъй като инфузията в близост до възел може да бъде болезнена и да повлияе негативно на абсорбцията на лекарството. Резултатите от клиничната практика и наблюденията от фаза 3 на клиничните изпитвания показват, че локалният масаж (с ръка, гумена масажна топка с шипове и/или ръчен масажер уред) спомага за резорбцията на съществуващ нодул (6).

Инфекциите на инфузионното място, като целулит, могат да бъдат усложнение на продължителната подкожна терапия, особено ако не се спазват асептичните техники. Признаци, насочващи към диагноза це-

лулит, включват разпространяваща се еритема, дори след преместване на канюлата, затопляне на засегнатата област или системни симптоми като повишена телесна температура. Ако се подозира целулит на инфузионното място, наблюдаващият лекар трябва или да започне своевременно подходяща терапия, или да насочи пациента за допълнителна оценка и лечение към съответния специалист. В клиничните изпитвания фаза 3 на LDp/CDp, целулит на инфузионното място е бил докладван при 27.7% от пациентите. В повечето случаи диагнозата е била поставена въз основа на клинични признаци и симптоми. Микробиологично изследване на култури от инфузионното място рядко са били извършвани, а когато са били изследвани, в повечето случаи не е бил идентифициран бактериален патоген. Независимо от тежестта на симптомите, повечето суспектни за целулит случаи са били лекувани с перорални антибиотици, като най-често предписваните класове са били пеницилините и цефалоспорините (23, 3).

Абсцес на инфузионното място също може да бъде усложнение на продължителната подкожна терапия. В клиничните изпитвания фаза 3 с LDp/CDp, абсцес на инфузионното място е бил докладван при 9.8% от пациентите. Повечето от тези случаи са били с лека до умерена тежест. По-тежките случаи често са провеждали лечение с перорални антибиотици, като пеницилини, цефалоспорини и сулфонамиди. В 45.9% от случаите е било необходимо извършването на хирургична обработка и дрениране на абсцеса (23, 3).

Менажиране на системните нежелани лекарствени реакции

Системните нежеланите реакции, наблюдавани по време на терапия с LDp/CDp са идентични с наблюдаваните при всички видове levodopa-съдържащи медикаменти (5). Повечето от тези събития са наблюдавани в началото на лечението, по време на етапа

на оптимизация на дозите на LDp/CDp, като в поддържащата фаза на проучванията са намалели (14, 15).

Халюцинациите, особено зрителните, са често срещан симптом при пациенти с Паркинсонова болест (ПБ) и могат да бъдат свързани с прогресията на заболяването, съпътстващи заболявания или антипаркинсоновата терапия. В отворените клинични изпитвания фаза 3 честотата на халюцинации е вариала между 12.4% и 17.2%, като това съответства с честотите, докладвани при 24-часова терапия с levodopa/carbidopa интестинален гел (17). При пациенти, които развиват халюцинации след започване на LDp/CDp терапия, намаляването на скоростта на инфузията през нощта може да помогне за намаляване на риска от поява или влошаване на халюцинации, психоза и кошмарни сънища. В клиничните изпитвания значителен процент от пациентите с халюцинации са приемали и допаминови агонисти – това дава основание да се препоръча постепенно намаляване на дозите или прекратяването на терапията с допаминови агонисти при поява на халюцинации или психоза.

Заклучение

Устройство-асистираната терапия с foslevodopa/foscarbidopa е индивидуализирана непрекъсната подкожна терапия за пациенти с късна Паркинсонова болест, които имат добър отговор към levodopa, но чиито двигателни флуктуации не са адекватно контролирани с оптимални дози на перорални допаминергични медикаменти. Данните от клиничните изпитвания показва, че LDp/CDp има благоприятен профил на ефикасност и безопасност (3, 10). Прегледа на литература показва, че този метод може да осигури по-постоянна допаминергична стимулация, което може да доведе до намаляване на двигателните флуктуации и дискинезиите, както и значимо подобрене на съня и качеството на живот. Наред с обещаващите ползи, съществуват и предизвикателства, свързани с управле-

нието на потенциални странични ефекти, като нодули и кожни реакции на мястото на инфузия. Нужно е стриктно наблюдение на пациентите и изготвяне на стратегии за управление на страничните ефекти, за да се намали тяхното въздействие върху ефективността на лечението и качеството на живот на пациентите. Важно е да се отбележи, че тепърва ще бъдат наблюдавани дългосрочните ефекти на този терапевтичен метод. В сравнение с други добре познати терапии, като дълбоката мозъчна стимулация, непрекъснатата подкожна инфузия на apomorphine и непрекъснатата инфузия на levodopa интестинални гелове, непрекъснатата подкожна инфузия на LDp/CDp предлага по-малко инвазивна алтернатива, което я прави по-подходяща опция за определени популации от пациенти. Внимателният подбор на пациенти и строгият им мониторинг са ключови за разгръщане на пълния потенциал на метода и за възможно най-ефективната му интеграция в менажирането на късната Паркинсонова болест. Необходими са по-обширни и дългосрочни сравнителни проучвания, за да се установят предимствата и недостатъците на метода спрямо вече добре познатите терапии за късна Паркинсонова болест, да се изгради оптимален пациентски профил и да се проследят дългосрочните ползи и рискове.

Литература

1. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на Паркинсоновата болест, Двигателни нарушения, 2023, 23, 1. [Milanov, I. Natsionalen consensus za diagnostika i lechenie na Parkinsonovata bolest, Dvigatelni narusheniam 2023, 23, 1.]
2. Миланов, И. Паркинсонова болест. В: Неврология. 2021, 687-720. [Milanov, I. Parkinsonova bolest. V: Nevrologia. 2021, 687-720.]
3. Aldred, J., Freire-Alvarez, E., Amelin, A.V., et al. Continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa in Parkinson's disease: safety and efficacy results from a 12-month, single-arm, open-label, phase 3 study. Neurol Ther, 2023, 12, 6, 1937-1958.

4. Antonini, A.J., Stoessl, L., Kleinman, A.M., Skalicky, T.S., Marshall, K.R., Sail, K., Onuk, P.L.A., Odin, Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi panel approach. *Curr. Med. Res. Opin.*, 34, 12, 2018, 2063-2073.
5. Aubignat, M., Tir, M. Continuous Subcutaneous Foslevodopa-Foscarbidopa in Parkinson's Disease: A Mini-Review of Current Scope and Future Outlook. *Mov Disord Clin Pract.*, 2024, 11, 10, 1188-1194.
6. Bhidayasiri, R., Garcia Ruiz, P.J., Henriksen, T. Practical management of adverse events related to apomorphine therapy. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 33, Suppl 1, 2016, S42-S48.
7. Deuschl, G., Antonini, A., Costa, J., et al. European academy of neurology/Movement Disorder Society-European section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. *Mov Disord*, 2022, 37, 7, 1360-1374.
8. Fasano, N.P., Visanji, L.W.C., Liu, A.E., Lang, R.F., Pfeiffer. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 14, 6, 2015, 625-639.
9. Fox, S.H., Katzenschlager, R., Lim, S.Y., et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2018, 33, 8, 1248-1266.
10. Fung, V., Aldred, J., Bergquist, F., Danielsen, E., Jeong, A., Jia, J., Spiegel, A., Talapala, S., Carroll, C. Open-label Extension Study of Long-term Safety and Tolerability of Foslevodopa/Foscarbidopa for Treatment of Advanced Parkinson's Disease. *Mov. Disord*, 38, Suppl 1, 2023, S23-S24.
11. Gabriel, J. A Guide to Subcutaneous Infusion. *Br. J. Nurs.*, 28, Suppl 14c, 2019, 1-7.
12. Han, Y., Kalluri, H., Jeong, A., Locke, C., Facheris, M., Gupta, S., Rosebraugh, M. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Foslevodopa/Foscarbidopa Following Continuous Subcutaneous Infusion to Arm, Thigh and Flank Compared to Abdomen in Parkinson's Disease Patients. *Mov. Disord.*, 38, Suppl 1, 2023, S27.
13. Hauser, R.A. Levodopa: Past, Present, and Future. *Eur. Neurol.*, 62, 1, 2009, 1-8.
14. Kern, D., Dashtipour, K., Aldred, J., Kimber, T., Iansek, R. et al. Safety of Foslevodopa/Foscarbidopa During Optimization and Maintenance Treatment: Post Hoc Analysis of a Phase 3 Trial. *Neurology*, 100, 17, Suppl 2, 2023, 0004.
15. Kern, D., Isaacson, S., Dhanani, S., Aldred, J., Bergmans, B., Santos-Garcia, D., et al. Safety of Foslevodopa/Foscarbidopa During Optimization and Maintenance Treatment: Post Hoc Analysis of a Phase 3, Single-arm Trial. *Mov. Disord.*, 38, Suppl 1, 2023, S32.
16. Malaty, P., Martinez-Martin, K.R., Chaudhuri, P., Odin, M., Skorvanek, J., Jimenez-Shahed, M.J., Soileau, S., Lindvall, J., Domingos, S., Jones, A., Alobaidi, Y. J., Jalundhwala, P.L., Kandukuri, K., Onuk, L., Bergmann, S., Femia, M.Y., Lee, J., Wright, A., Antonini. Does the 5-2-1 criteria identify patients with advanced Parkinson's disease? Real-world screening accuracy and burden of 5-2-1-positive patients in 7 countries. *BMC, Neurol.* 22, 2022, 35.
17. Morales-Briceno, H., Mahant, N., Ha, A.D., Chang, F.C.F, Kim, S.D., et al. Fung, Long-term safety and efficacy of 24-hour levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 34, 11, 2019, 1747-1748.
18. Odin, P., Chaudhuri, K.R., Slevin, J.T., Volkmann, J., Dietrichs, E., Martinez-Martin, P., Krauss, J.K., Antonini, A. et al. National Steering Committees, Collective physician perspective on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 21, 10, 2015, 1133-1144.
19. Odin, P., Kimura, T., Santos Garcia, D. et al. Effect of continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa treatment on falls, posture and freezing of gait. *Eur J Neural.*, 2023, 1, 1-837.
20. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer*, 2017, 3, 17013.
21. Rizos, A., Martinez-Martin, P., Odin, P., et al. Characterizing motor and non-motor aspects of early-morning off periods in Parkinson's disease: an international multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.*, 2014, 20, 1231-1235.
22. Rosebraugh, M., Voight, E.A., Moussa, E.M., Jameel, F.X., Lou, et al. Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.*, 90, 1, 2021, 52-6.
23. Soileau, M.J., Aldred, J., Budur, K., Fisseha, N., Fung, V.S.C., Jeong, A., Kimber, T.E., Klos, K. et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.*, 21, 12, 2022, 1099-1109.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Невена Каменова

УМБАЛНП „Св. Наум“

гр. София, ул. „Д-р Л. Русев“ №1

email: nevena_kamenova@yahoo.com

Address for correspondence:

Nevena Kamenova, MD

University hospital for treatment in Neurology and

Psychiatry „St. Naum“

1, Louben Roussev str.

Sofia 1113

email: nevena_kamenova@yahoo.com