

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра фармакології та клінічної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ
ПРОТИПАРКІНСОНІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

Фм20(4,6з)мед-01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Фармація

Аліна ТОКАР

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармакології та клінічної фармакології, к.фарм.н., доцент
Анатолій МАТВІЙЧУК

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та
біологічної хімії НФаУ, д.мед.н., професор
Ольга ЛИТВИНОВА

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена дослідженню інформованості пацієнтів щодо аспектів застосування та побічних ефектів протипаркінсонічних препаратів.

Робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, власні дослідження та їх обговорення), висновків, списку використаних джерел та містить 49 сторінок, 4 таблиць, 13 рисунків, 36 посилань на джерела літератури.

Ключові слова: паркінсонізм, протипаркінсонічний ефект, побічна дія, судоми, коморбідна патологія.

ANNOTATION

The work is devoted to the study of patients' awareness of aspects of the use and side effects of antiparkinsonian drugs.

The work consists of an introduction, the main part (literature review, research methods, own research and their discussion), conclusions, a list of used sources and contains 49 pages, 4 tables, 13 figures, 36 literature sources.

Key words: parkinsonism, antiparkinsonian effect, side effect, convulsions, comorbid pathology.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА ТА НАПРЯМКИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ (Огляд літератури).....	8
1.1 Загальні відомості про хворобу Паркінсона.....	8
1.2 Препарати для лікування хвороби Паркінсона.....	10
1.3 Додаткові методи реабілітації пацієнтів з початковими проявами хвороби Паркінсона.....	15
Висновки до розділу 1.....	17
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	18
Висновки до розділу 2.....	23
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....	24
3.1. Аналіз та обговорення результатів анкетування відвідувачів аптеки...	24
3.2 Сучасні підходи до фармакотерапії хвороби Паркінсона.....	35
3.3 Практичні рекомендації пацієнтам щодо безпечного застосування препаратів хвороби Паркінсона.....	46
Висновки до розділу 3.....	48
ВИСНОВКИ.....	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

FDA (Food and Drug Administration) – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США);

АДР – агоністи дофамінових рецепторів;

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр;

ДДК – ДОФА-декарбоксилаза;

ДОФА – діоксифенілаланін;

КОМТ – інгібітори катехол-О-метилтрансферази;

ЛЗ – лікарські засоби;

ЛП – лікарський препарат;

МАО – моноаміноксидаза;

ППЗ – протипаркінсонічні засоби;

ПР – побічні реакції;

ХНН – хронічна ниркова недостатність;

ХП – Хвороба Паркінсона;

ХСН –хронічна серцева недостатність.

ВСТУП

Актуальність теми

Хвороба Паркінсона є другою за поширеністю нейродегенеративною хворобою після хвороби Альцгеймера. Серед причин підвищення її поширеності – старіння населення та підвищена діагностика, що зумовлює зростання потреби в ефективних засобах лікування [11, 15, 33].

Незважаючи на прогрес наукових досліджень у напрямку вивчення розвитку паркінсонізму, точні механізми розвитку цієї хвороби досі не повністю зрозумілі. Це ускладнює розробку лікування, яке могло б уповільнити або повністю зупинити прогрес захворювання. Протипаркінсонічні засоби зазвичай спрямовані на замісну терапію (компенсацію дефіциту дофаміну), але не завжди впливають на патогенетичні механізми розвитку патології [19, 22, 24].

Стандартна терапія, зокрема застосування леводопи, має численні побічні ефекти, особливо при тривалому використанні. Це обумовлює необхідність розробки нових ліків або комбінацій, які мали б менше побічних ефектів та забезпечували стабільніший контроль симптомів [31, 34, 36].

Удосконалення технологій дозволяє створювати препарати, які діють точніше та ефективніше. Зокрема, перспективними є методи генної терапії, трансплантація стовбурових клітин, а також розробка нових молекул, що можуть впливати на нейродегенеративні процеси [35].

Лікування спрямоване не тільки на полегшення рухових симптомів, але й на боротьбу з депресією, порушеннями сну та когнітивними розладами, які часто супроводжують хворобу Паркінсона. Застосування новітніх протипаркінсонічних засобів дозволяє підвищити якість життя хворих, роблячи їхню терапію більш персоналізованою [32].

Таким чином, розвиток і дослідження нових протипаркінсонічних засобів залишаються актуальними й перспективними, сприяючи більш

ефективному контролю над симптомами та уповільненню прогресування хвороби.

Мета дослідження

Метою дослідження став пошук та розробка підходів до оптимізації лікування хвороби Паркінсона пацієнтів в умовах аптеки.

Завдання дослідження

1. Вивчити літературні дані щодо поширеності, механізмів розвитку, підходів до лікування та профілактики хвороби Паркінсона.
2. Проаналізувати фармацевтичний ринок протипаркінсонічних лікарських засобів в Україні.
3. Здійснити опитування відвідувачів аптек з хворобою Паркінсона.
4. Розробити практичні рекомендації для пацієнтів щодо раціонального застосування препаратів для лікування та контролю хвороби Паркінсона

Об'єкт дослідження – ефективність та безпека фармакотерапії пацієнтів з хворобою Паркінсона в умовах аптеки.

Предмет дослідження – фармацевтична опіка при відпуску препаратів для лікування паркінсонізму, прихильність до лікування, ефективність та безпека лікування.

Методи дослідження: анкетування відвідувачів аптек, які зверталися з метою придбання протипаркінсонічних засобів, соціології, аналітичний.

Практичне значення отриманих результатів: результати дослідження сприяють розробці та впровадженню принципів оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона в умовах аптеки. За результатами досліджень розроблено рекомендації до раціонального використання лікарських засобів для лікування хвороби Паркінсона. Дотримання цих рекомендацій пацієнтами сприятиме підвищенню ефективності та безпеки лікування хвороби Паркінсона.

Елементи наукових досліджень: в роботі вперше проведено анкетування відвідувачів аптек щодо раціонального використання лікарських

засобів для лікування паркінсонізму та елементів фармацевтичної опіки пацієнтів.

Апробація результатів дослідження і публікації: основні матеріали і положення кваліфікаційної роботи представлені на V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю Youth Pharmacy Science (Харків, 10-11 грудня 2024 р.), за матеріалами роботи опубліковано тези доповідей.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи: робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, експериментальної частини), висновків, списку використаних джерел та містить 49 сторінок, 4 таблиць, 13 рисунків, 36 посилань на джерела літератури та додатки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА ТА НАПРЯМКИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ (Огляд літератури)

1.1 Загальні відомості про хворобу Паркінсона

Хвороба Паркінсона – прогресуюче захворювання, що характеризується поступовою втратою нейронів, які зазвичай продукують дофамін нейротрансмітера, що призводить до проблем з контролем руху та симптомами, не пов'язаними із рухом. Хвороба Паркінсона є довготривалою та прогресуючою хворобою головного мозку, яка найчастіше вражає сіб старших 60 років [1]. Люди із хворобою Паркінсона відчують труднощі з контролем їх рухів тіла, а симптоми погіршуються у міру прогресування захворювання. Зрештою хвороба Паркінсона погіршує здатність людини функціонувати у повсякденному житті. Симптоми захворювання пов'язані з втратою нейронів у мозку, які впливають на контроль руху, а також на інші області, такі як настрій, сон та думки. Точна причина втрати нейронів досі невідома, але вважається, що вона включає поєднання генетичних, екологічних та старіючих факторів [2].

Хвороба Паркінсона є прогресуючим розладом. Поступово з'являються нові симптоми, а існуючі симптоми поступово стають більш серйозними. Захворювання довготривале (хронічне). З моменту постановки діагнозу люди можуть жити протягом приблизно 15-25 років [3].

Симптоми хвороби Паркінсона поєднують моторні та немоторні симптоми та ускладнення. Моторні симптоми (симптоми порушень рухового апарату) – класичні симптоми хвороби Паркінсона. Вони включають тремор, повільність руху, ригідність м'язів та проблеми з утриманням балансу тіла у просторі. Немоторні (нерухові) симптоми супроводжують усі стадії хвороби Паркінсона і суттєво впливають на якість життя пацієнтів. Вони включають такі прояви, як раптове падіння артеріального тиску при стоянні, розлади

настрою, порушення сну, сенсорні проблеми, втрату нюху, запори та когнітивні проблеми, наприклад порушення пам'яті, когнітивні розлади та випадки деменції [4, 5]. Незважаючи на заходи фармакотерапії хвороба з роками часто супроводжується ускладненнями. Вони характеризуються чергуванням періодів контрольованої симптоматики та періодами зі слабким контролем симптомів. Усі ці симптоми значно ускладнюють протікання хвороби та погіршують якість життя пацієнтів.

Хвороба Паркінсона є другим після хвороби Альцгеймера найбільш поширеним віковим нейродегенеративним розладом. За статистичними даними від 7 до 10 мільйонів людей у всьому світі страждають на хворобу Паркінсона [1]. Хвороба Паркінсона зазвичай розвивається у період між 50 та 60 роками життя, хоча зустрічаються дані щодо деяких форм захворювання, які можуть розвиватися до 40 років [2].

Поширеність захворювання коливається від 41 особи на 100 000 чоловік на четвертому десятилітті життя та більше ніж 1900 чоловік на 100 000 осіб серед людей віком 80 років і більше. Частота захворювання чи частота знову виявлених випадків зазвичай зростає з віком, хоча він може стабілізуватися у людей віком від 80 років. За оцінками науковців, 4 відсотка людей із хворобою Паркінсона діагностуються до 50 років. Чоловіки в 1,5 рази частіше страждають на паркінсонізм, ніж жінки. Хвороба впливає на якість життя пацієнтів, ускладнює соціальну взаємодію та погіршує фінансовий стан хворих через медичні витрати, пов'язані з цим захворюванням. Оскільки ризик розвитку хвороби Паркінсона зростає з віком і той факт, що у світі спостерігається старіння населення, означає, що загальна кількість людей з хворобою Паркінсона також зростає [3, 13, 16, 17].

Люди, які відчувають симптоми хвороби Паркінсона, повинні звернутися до лікаря за допомогою та порадами. Хвороба Паркінсона діагностується з використанням історії хвороби, клінічного обстеження та відповіді на лікування [7]. На сьогодні немає надійних біохімічних, візуальних або генетичних тестів, які забезпечують можливість постановки

остаточного діагнозу [4–6]. Крім того, існує безліч оціночних шкал, які можуть бути використані для виявлення симптомів та тяжкості захворювання. В даний час продовжується пошук методів та засобів для забезпечення повного одужання від хвороби Паркінсона, але засоби для ефективного симптоматичного лікування існують. Хоча нинішні методи лікування хвороби Паркінсона не можуть зупинити прогресію, вони здатні забезпечувати контроль над симптоматикою та покращувати якість життя людей з даним захворюванням. Лікування хвороби Паркінсона зазвичай включає консервативну терапію та, в деяких випадках, операцію. Крім цього, фізичні вправи, дієта, додаткові терапії, емоційна підтримка та сильні відносини грають значної ролі.

1.2 Препарати для лікування хвороби Паркінсона

Враховуючи основний патогенетичний механізм формування нейрофізіологічних змін у базальних гангліях, заснований на дофамінергічному дефіциті, оптимальним вибором мала б стати компенсація дефіциту ендогенного дофаміну екзогенним. Проте було виявлено, що дофамін не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і, як наслідок, має тільки периферичну дію при внутрішньовенному введенні. У зв'язку з особливостями фармакокінетики в даний час дофамін не застосовується. Розроблені препарати з різним механізмом дії, що модулюють дофамінергічну систему.

За механізмом дії існуючі в даний час препарати, які використовуються для лікування ранніх стадій ХП, можна згрупувати наступним чином:

- 1) препарати для підвищення синтезу дофаміну в головному мозку (препарати леводопи);
- 2) препарати для стимуляції процесу викиду дофаміну з пресинаптичної терміналі та блокада його зворотного захоплення (амантадини);

3) препарати для гальмування катаболізму дофаміну (інгібітори МАО-В, інгібітори КОМТ);

4) препарати для стимуляції рецепторів, чутливих до дофаміну (агоністи дофамінових рецепторів) [9].

Препарати леводопи.

Синтетична леводопа була отримана в 60-х роках минулого століття і відтоді залишається «золотим стандартом» лікування ХП завдяки своїй здатності значно зменшувати клінічні прояви захворювання [29, 30]. Її поява викликала революцію у лікуванні ХП, почалася ера широкого застосування препаратів леводопи незалежно від стадії захворювання. Проте це призвело до патоморфозу ХП із розвитком закономірних побічних явищ у вигляді моторних флюктуацій та лікарських дискінезій, які важко піддавалися корекції та значно знижували якість життя пацієнтів [25, 26, 28].

Отриманий досвід, з урахуванням необхідності довічного прийому препаратів, вимагав перегляду тактики лікування. Модифікацію фармакотерапії було здійснено за двома напрямом:

1) зміна фармакокінетики препаратів леводопи. Створення комбінованих препаратів, що містять інгібітор периферичної ДОФА-декарбоксилази (карбідопу або бенсеразид), дозволило значно знизити перетворення леводопи на дофамін у периферичній крові, що призвело до суттєвого зниження частоти виникнення периферичних побічних ефектів леводопи та підвищення її біодоступності. досягати того ж клінічного ефекту при застосуванні значно менших дозувань лікарського засобу. Надалі були створені пролонговані форми препаратів, з більш тривалим періодом всмоктування;

2) пошук препаратів із іншим механізмом дії. В результаті було створено кілька груп протипаркінсонічних засобів. У світлі розвитку неминучих пізніх ускладнень, починати лікування початкових проявів ХП за допомогою препаратів леводопи в даний час вважається недоцільним [8, 10, 20], за винятком випадків ХП у пацієнтів старше 70 років і (або) з вираженим

ступенем тяжкості захворювання (III ступінь і більше за шкалою Хен та Яру) [21].

Кардинально переглянуто раніше існуючу концепцію, згідно з якою не слід було призначати лікування до тих пір, поки симптоми не почнуть впливати на якість життя пацієнта. Характерні для ХП моторні симптоми розвиваються через 6-7 років від «справжнього» (премоторного) початку захворювання. За цей час гинуть 80-90% нігростріарних дофамінергічних нейронів, і клінічні дані показують значуще прогресування симптомів вже через рік з моменту постановки діагнозу [18]. Ранній початок терапії виправдовується і появою лікарських засобів з можливою нейропротекторною дією, що модулює перебіг захворювання.

Зараз більшість авторів вважають, що лікування ХП слід починати з моменту остаточної постановки діагнозу. Це дозволяє розраховувати на сприятливий прогноз щодо виразності рухових розладів, моторних і немоторних флюктуацій, а значить і на більш високу якість у житті пацієнта [1, 7, 13, 24]. У такій ситуації важливим є питання про вибір препарату для початку терапії. У зв'язку з тим, що препарати леводопи можуть використовуватися в якості лікарських засобів першого ряду у порівняно невеликої кількості пацієнтів, для лікування початкових проявів ХП, як правило, застосовують амантадини, інгібітори МАО-В, агоністи дофамінових рецепторів.

Амантадини.

Препарати цієї групи стимулюють виділення дофаміну з нейрональних депо і гальмують зворотне захоплення дофаміну, а також мають легкий холінолітичний ефект. За механізмом дії дані препарати є антагоністами глутаматних рецепторів, що дає підстави припускати їхній нейропротективний ефект. В даний час доступні дві форми амантадинів: амантадину гідрохлорид (Мідантан) та амантадину сульфат (ПК-Мерц). У низці досліджень показано, що амантадину сульфат досягає більш стабільної концентрації в крові, ніж амантадину гідрохлорид, що вважається його

перевагою щодо ефективності лікування. Крім того, амантадину сульфат має кращий профіль переносимості, що дозволяє застосовувати більш високі дози з меншим ризиком розвитку побічних ефектів (максимальна доза для ПК-Мерц становить 600 мг на добу, для Мідантану - 300 мг/добу.)

Дослідження показали, що у пацієнтів, які отримували ПК-Мерц не менше двох місяців, тривалість життя була статистично значуще вищою, ніж у хворих, які не лікувалися препаратами цієї групи [29]. Аналіз результатів лікування хворих, які тривалий час отримували ПК-Мерц продемонстрував також, що у цих пацієнтів знизився ризик розвитку деменції [30].

Інгібітори МАО-В.

Препарати, що входять до цієї групи, блокують фермент МАО-В, що руйнує дофамін, у зв'язку з чим збільшується його концентрація в синаптичній щілині. До інгібіторів МАО-В відносять два препарати селегілін та разагілін. Показано можливу нейропротективну дію селегіліну, який застосовують, починаючи з 1 таблетки на добу вранці та далі підвищуючи до двох [7, 13]. Разагілін представляє останнє покоління ліків цієї групи, для нього показано модифікуючу дію на перебіг захворювання, що є одним з його переваг. Препарат призначається 1 раз на день вранці [31].

Агоністи дофамінових рецепторів.

На сучасному етапі при лікуванні початкових проявів ХП найчастіше застосовують агоністи дофамінових рецепторів [31]. Вони безпосередньо впливають на дофамінергічні рецептори та відтворюють нейрохімічний ефект дофаміну. Переваги такого механізму полягають у тому, що вплив здійснюється в обхід дофамінергічних нейронів, що гинуть. До того ж препарати цієї групи, на відміну від препаратів леводопи, не конкурують за всмоктування з амінокислотами у шлунково-кишковому тракті і мають більший період напіввиведення, що забезпечує більш тривалу, близьку до фізіологічної, стимуляцію дофамінергічних рецепторів. Спочатку агоністик дофамінових рецепторів призначалися в комбінації з препаратами леводопи, але потім було виявлено, що на початкових стадіях захворювання

ефективність препаратів двох груп спів ставна між собою. Це дало підставу застосовувати агоністик дофамінових рецепторів як препарати першого ряду під час лікування ХП. Подальші дослідження показали, що такий підхід дозволяє тривалий час контролювати симптоми захворювання та відстрочити призначення препаратів леводопи, в результаті розвиток моторних флуктуацій та лікарських дискінезій відбувається значно пізніше [29, 30]. У багатьох дослідженнях обговорюється також можливий нейропротективний ефект агоністів дофамінових рецепторів [29]. За хімічною будовою препарати цієї групи прийнято поділяти на ерголінові та неерголінові агоністи дофамінових рецепторів. В даний час ерголінові агоністи дофамінових рецепторів (бромкриптин, перголід, каберголін) застосовуються рідко через ризик розвитку серйозних ускладнень у вигляді легеневого та ретроперитонеального фіброзу, синдрому Рейно тощо [31]. Більшого поширення набули неерголінові агоністи дофамінових рецепторів, до яких відносять пірибедил, праміпексол, ропінірол і ротиготин.

Прямих порівняльних досліджень різних агоністів один з одним не проводилося, проте у кожного препарату є певні особливості, які можна використовувати з конкретної клінічної ситуації. Пірибедил є агоністом D2/D3-дофамінергічних рецепторів, що зумовлює його вплив на основні моторні прояви захворювання. В даний час більшого значення надають впливу цього препарату на дофамінергічні нейрони мезолімбічної та мезокортиальної систем через D3-дофамінергічні рецептори, а також блокаді $\alpha 2$ -адренорецепторів, що сприяє посиленню норадренергічної передачі в лімбічній системі та лобній корі. Обидва механізми впливають також на когнітивні та афективні порушення [32].

Праміпексол також є агоністом D2/D3-дофамінергічних рецепторів. Він ефективний щодо основних моторних симптомів ХП, у тому числі тремору. Серед особливостей препарату можна відзначити його виражену антидепресивну дію, що стало показанням для його призначення за наявності депресивних розладів у клінічній картині ХП. При застосуванні агоністів

дофамінових рецепторів у міру прогресування захворювання також можлива поява моторних флюктуацій. Одним із патогенетичних механізмів формування моторних флюктуацій вважається нефізіологічна пульсуюча стимуляція дофамінергічних рецепторів, обумовлена коливаннями концентрації лікарського засобу в кровотоку. Ці уявлення лягли основою формування концепції постійної дофамінергічної стимуляції, спрямованої на стабілізацію концентрації лікарського препарату у крові, відповідно до якої були розроблені лікарські форми з повільним, контрольованим вивільненням. Однією з них є таблетована форма з повільним вивільненням агоніста дофамінових рецепторів ропініролу, заснована на технології геоматрікса, що отримала назву Реквіп Модутаб. Якщо період напіввиведення стандартної форми ропініролу становить 5–6 годин, що потребує триразового прийому лікарського засобу, то пролонгована форма ропініролу (Реквіп Модутаб) зберігає активну концентрацію препарату в крові протягом 24 годин, що дозволяє приймати ліки одноразово і забезпечує більш високу комплаєнтність пацієнтів [9].

1.3 Додаткові методи реабілітації пацієнтів з початковими проявами хвороби Паркінсона

Лікувальна фізкультура як метод немедикаментозної реабілітації пацієнтів з БП має велике значення, так як дозволяє на тлі медикаментозної терапії коригувати основний патологічний фактор інвалідизації хворих на БП порушення моторики [31]. На початкових етапах захворювання застосовують усі методи активної рухової реабілітації (ЛФК, басейн та ін.). Комплекс вправ розробляється інструктором ЛФК індивідуально виходячи з виразності рухового дефекту. Заняття краще проводити в період максимальної ефективності дії лікарських засобів це дозволяє виконувати вправи з максимальною амплітудою. Виконання комплексу вправ ЛФК при ХП значно полегшується за наявності зовнішнього ритму у вигляді маршової музики або рахунку. Поряд із ЛФК застосовують апаратні методи корекції ходьби,

підтримання рівноваги: методики темпоритмової корекції ходьби, роботизовані пристрої, сигнальні доріжки. Показали свою ефективність заняття танцями [28].

Корекція афективних розладів має важливе значення при ХП, оскільки багато в чому обумовлює формування комплаєнтності з боку пацієнта. Розлади емоційної сфери у вигляді тривоги та депресивної симптоматики при ХП мають подвійну природу [17]. З одного боку, розлади депресивного характеру обумовлені патогенезом захворювання, будучи одним із ранніх симптомів ХП. З іншого боку, наявність хронічного, прогресуючого, «невеликого» захворювання має психотравмуючий, «стигматизуючий» характер для пацієнта, що особливо актуально на початкових етапах ХП. У цих умовах необхідна психотерапевтична допомога. Однак, на жаль, при ХП досягти швидких результатів тільки за допомогою психотерапії не вдається, що пов'язано з патогенезом захворювання, при якому депресивна симптоматика входить до складу клінічної картини. Тому велике значення має застосування антидепресантів. При виборі препарату поряд з оцінкою ефективності необхідно брати до уваги безпеку фармакологічного втручання, враховуючи вік пацієнта та стан його соматичного статусу. У зв'язку з цим у клінічній практиці доцільно застосування антидепресантів із групи СІОЗС, які мають досить високий профіль безпеки. Зокрема, у ряді робіт показано ефективність есциталопраму (Ципралекс) щодо корекції депресивної симптоматики при ХП. Цей лікарський засіб внесено до стандартів терапії ХП, так як поряд з ефективністю має високий профіль безпеки завдяки вираженій селективності механізму дії [9].

Важливе значення має збалансоване харчування пацієнтів з ХП з урахуванням індивідуальної оцінки фактичного харчування та рівня енерговитрат, як це було показано раніше [15]. Зокрема, оцінка метаболізму продемонструвала, що пацієнти з ХП характеризуються підвищенням енерговитрат основного обміну, причому більш інтенсивний метаболізм

забезпечується переважним збільшенням швидкості окислення жирів. На основі отриманих даних за складом тіла та рівнем метаболізму розроблено рекомендації щодо модифікації раціону харчування пацієнтів при ХП [13, 14].

Висновки до розділу 1

Аналіз наукової літератури показує, що сучасні тенденції в терапевтичній тактиці при початкових проявах хвороби Паркінсона спрямовані на ранню діагностику захворювання з наступною активною монотерапією одним із препаратів першого ряду з урахуванням їхньої можливої нейропротективної дії та здатності зменшувати вираженість симптомів захворювання. При цьому вибір конкретного препарату має здійснюватися виходячи з певної клінічної ситуації, тобто особливостей клінічної симптоматики, наявності супутніх захворювань, немоторних проявів хвороби Паркінсона і т. д. Важливе допоміжне значення мають нелікарські методи лікування. При неефективності монотерапії потрібно комбіноване застосування лікарських засобів різних груп, у тому числі призначення препаратів леводопи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Розробка питань для проведення анкетного опитування відвідувачів аптек щодо обізнаності в питаннях застосування ліків для лікування хвороби Паркінсона

З метою проведення дослідження було розроблено анкету для проведення опитування відвідувачів аптек. Перелік запитань для проведення анкетування розроблено на кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного фармацевтичного університету.

Анкета складалася з окремих блоків питань. Перший блок містив запитання щодо соціальної характеристики респондента (стать, вік, освіта, стаж роботи тощо); запитання другого, третього та четвертого блоків питань симптоматики хвороби Паркінсона, стажу захворювання, досвіду лікування паркінсонізму, побічних ефектів протипаркінсонічних препаратів, коморбідних захворювань, обізнаності щодо побічної дії протипаркінсонічних засобів.

2.2 Визначення кола опитуваних, шляхів надання анкет та збору результатів

Дослідження проводилося на базі аптек мережі аптек «Аптека доброго дня», та аптеки «Подорожник» м. Харкова та м. Києва, шляхом опитування пацієнтів у формі заповнення анкети "Дослідження раціональності використання антипаркінсонічних препаратів". Анкета пропонувалася для заповнення на добровільній основі відвідувачам аптек при зверненні за придбанням антипаркінсонічних препаратів.

АНКЕТА ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ***ПИТАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИПАРКІНСОНІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ***

Шановний відвідувачу, заповніть, будь ласка анонімну анкету!

1. Вкажіть Ваш вік:

- до 25 років ☐
- 25–35 років ☐
- 36–45 років ☐
- 46–55 років ☐
- старше 55 років ☐

2. Вкажіть Вашу стать

- Жінка ☐
- Чоловік ☐

3. Які симптоми хвороби Паркінсона Вас турбують?

- Тремор кистей, рук, ніг, щелепи або голови ☐
- М'язова скутість, коли м'яз залишається скороченим протягом тривалого часу ☐
- Повільність рухів ☐
- Порушення рівноваги та координації, що іноді призводить до падінь ☐
- Депресія та інші емоційні зміни ☐
- Труднощі з ковтанням, жуванням та мовленням ☐
- Проблеми з сечовипусканням або закрепи ☐
- Проблеми зі шкірою ☐
- Ваш вибір _____

4. Вкажіть тривалість Вашого захворювання

Менше 3 років ☐

3 - 10 років ☐

Більше 10 років ☐

Ваша версія _____

5. Які засоби для лікування паркінсонізму ви приймаєте зараз?

Тільки леводопу ☐

Леводопа+карбідopa Бромокриптин (каберголін) ☐

Леводопа+карбідopa+толкапон або ентакапон ☐

Тільки селегілін ☐

Леводопа+карбідopa+селегілін ☐

Бензтропіну мезилат або тригексифенідилу амантадин ☐

Разагілін сафінамід ☐

Ваша версія _____

5. Які з наведених нижче симптомів зменшуються під час лікування в першу чергу?

Тремор кистей, рук, ніг, щелепи або голови ☐

М'язова скутість ☐

Повільність рухів ☐

Порушення рівноваги та координації ☐

Депресія та інші емоційні зміни ☐

Труднощі з ковтанням, жуванням та мовленням ☐

Проблеми з сечовипусканням або закрепи ☐

Проблеми зі шкірою ☐

Ваша версія _____

6. Чи є нинішнє лікування антипаркінсонічними препаратами першим у вашому досвіді?

Так ☐

Ні ☐

Ваша версія _____

7. Якщо попередня відповідь "ні", який антипаркінсонічний препарат Ви використовували раніше?

Тільки леводопа ☐

Леводопа+карбідопа ☐

Бромокриптин (каберголін) ☐

Леводопа+карбідопа+толкапон або ентакапон ☐

Тільки селегілін ☐

Леводопа+карбідопа+селегілін Бензтропіну мезилат або ☐

тригексифенідилу амантадин

Разагілін сафінамід ☐

Ваша версія _____

8. Чи є у вас хронічні захворювання або хронічні стани?

Ні ☐

Цукровий діабет ☐

Серцева недостатність ☐

Бронхіальна астма ☐

Ішемічна хвороба серця ☐

Атеросклероз ☐

Хронічні захворювання нирок ☐

Хронічна печінкова недостатність ☐

Ваша версія _____

9. Коли востаннє було загострення хронічного захворювання перед застосуванням препарату?

Менше тижня ☐

Через 2-3 тижні ☐

Через місяць ☐

Через 3-6 місяців ☐

Через 6-12 місяців ☐

Більше року ☐

Ваша версія _____

10. Чи загострилося хронічне захворювання після прийому препарату?

Так ☐

Ні ☐

Не знаю ☐

Ваша версія _____

11. Чи знаєте ви про побічні ефекти, небажані реакції вашого препарату?

Так ☐

Ні ☐

12. Чи були у вас побічні ефекти, пов'язані з прийомом препарату?

Так ☐

Ні ☐

Не знаю ☐

13. Які з наведених нижче симптомів ви відчували після прийому препарату?

зміни зору ☐

тремор ☐

сплутаність свідомості	☐
збудження	☐
галюцинації	☐
судомні напади	☐
лихоманка	☐
пітливість	☐
прискорене серцебиття	☐
нудота, блювання	☐
підвищення артеріального тиску	☐
сильний головний біль	☐
носова кровотеча	☐
сильна сонливість	☐
задишка (навіть при легкому навантаженні)	☐
набряки в руках або ногах	☐
зміни пози, які ви не можете контролювати	☐
Ваша відповідь _____	

14. Як ви дізналися про побічні ефекти препарату?

Від лікаря	☐
Від фармацевта	☐
З інструкції до препарату	☐
Ваша відповідь _____	

Щиро дякуємо за участь!

Висновки до розділу 2

У розділі описано дослідження рівня обізнаності пацієнтів в питаннях безпеки та ефективності застосування протипаркінсонічних препаратів.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Аналіз та обговорення результатів анкетування відвідувачів аптеки

Опитування респондентів було проведене в аптечній мережі Аптека 911 м. Харкова у період з квітня по жовтень 2024 р. Відповісти на запитання анкети пропонували відвідувачам, які зверталися за придбанням препаратів для лікування хвороби Паркінсона. Під час дослідження було опитано 67 респондентів. Серед опитаних було 18 жінок та 49 чоловіків (рис. 3.1), що узгоджується з літературними даними щодо частоти випадків захворювання серед чоловіків та жінок.

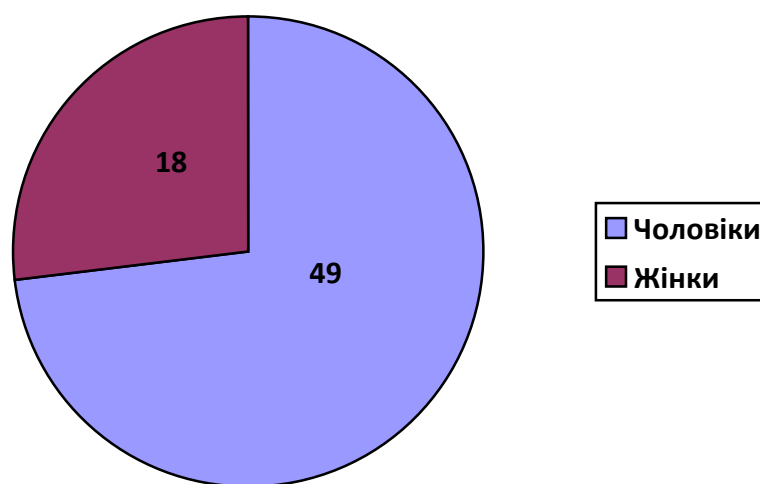


Рис. 3.1 Розподіл респондентів за статтю

Розподіл за віком представлено наступним чином: від 50 до 65 років - 32 особи, 66-74 роки - 18 осіб, понад 75 років – 17 осіб, отже, більшість респондентів становила вікова група 50-65 років (рис. 3.2).

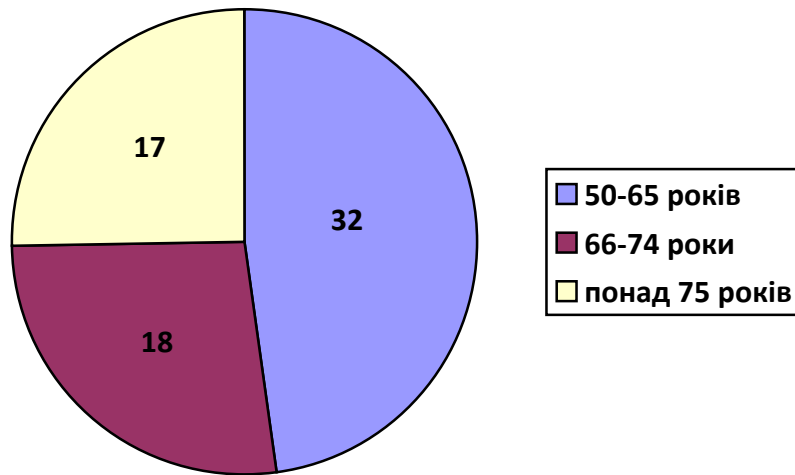


Рис. 3.2 Розподіл респондентів за віком

Враховуючи варіативність клінічних проявів хвороби Паркінсона становить певну складність для диференціації з іншими хронічними захворюваннями, ми внесли в анкету найбільш часті та типові з них і отримали наступні результати: тремор, як найчастіший симптом хвороби Паркінсона, зустрічався у всіх респондентів, ригідність м'язів, зустрічалася у 65 осіб (98%) опитаних. Також серед найчастіших симптомів були зазначені сповільненість рухів – у 55 опитаних (83%); порушення координації та падінь – у 23 осіб (35%), емоційні розлади та депресія – 46 опитаних (69%), утруднене ковтання – 8 респондентів (12%), розлади сечовипускання та закрепи – 30 осіб (45%) (хоча цей симптом не можна віднести до типових для ХП), висип на шкірі – 10 респондентів (15%) (також неспецифічний для ХП) (рис. 3.3).

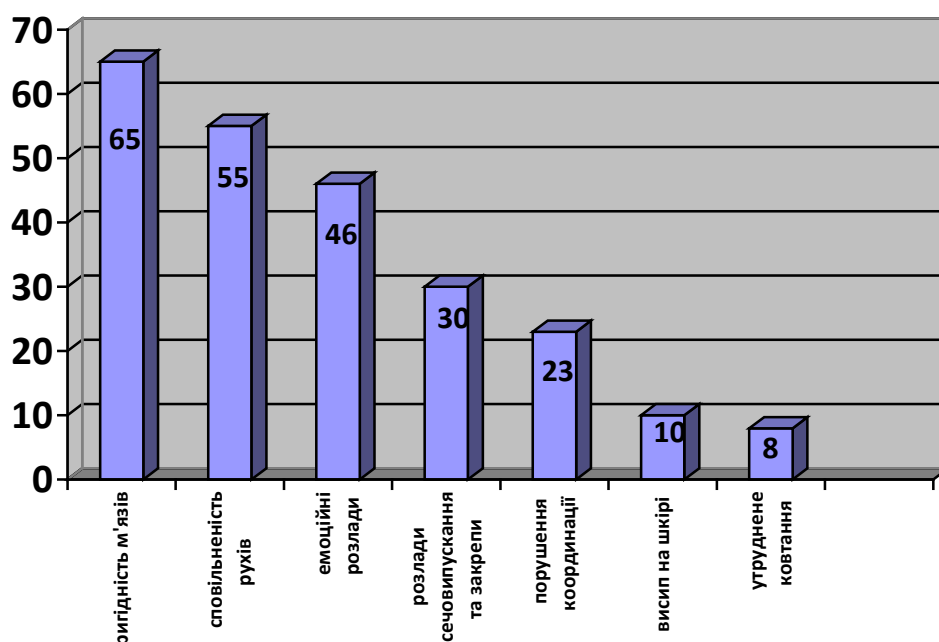


Рис.3.3 Частота симптомів ХП

Виходячи з літературних та статистичних даних, пацієнти з ХП рідко мають лише один симптом хвороби. В результаті опитування ми виявили, що лише 2 пацієнти мали ізолюваний тремор, всі інші мали 2-3 симптоми одночасно – 28 респондентів і ще 37 мали 4-5 симптомів одночасно (рис. 3.4).

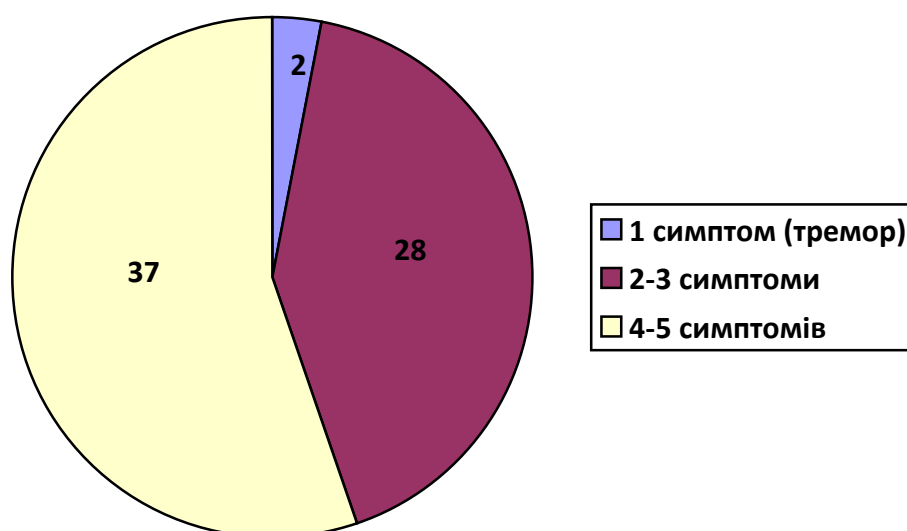


Рис. 3.4 Частота комбінованих симптомів

Симптоми ХП не є статичними і можуть змінюватися з часом, як у бік посилення при неправильному лікуванні чи за його відсутності, так і в бік послаблення при правильному лікуванні, тому нам важливо було з'ясувати тривалість захворювання у пацієнтів. Дослідження виявило, що у 15 пацієнтів діагноз ХП був встановлений менше 3 років тому, у 34 – від 3 до 10 років тому, а у 18 опитаних стаж хвороби становив більше 10 років. Отже, можна зробити висновок, що більшість опитаних респондентів мають стаж хвороби від 3 до 10 років (рис. 3.5).

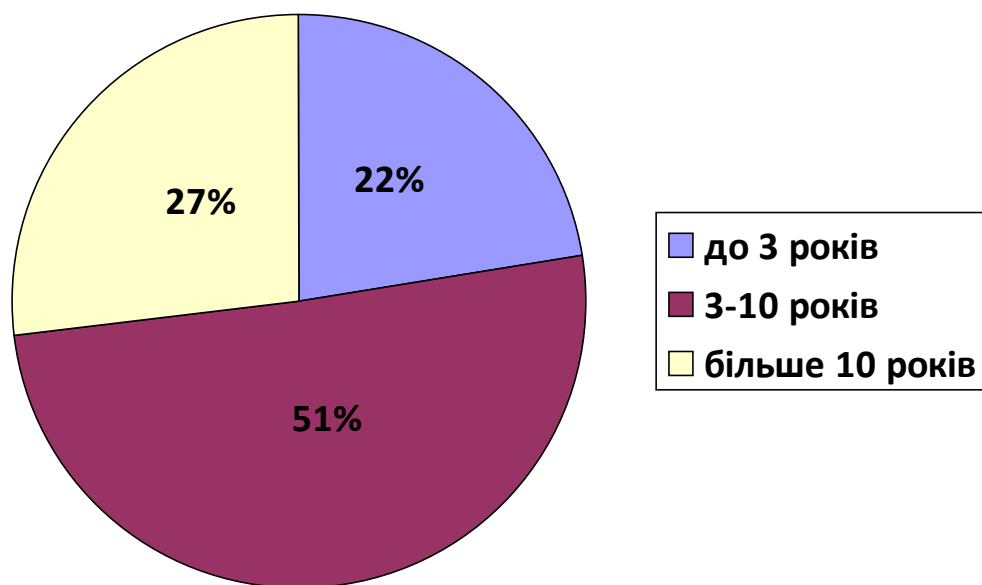


Рис. 3.5 Тривалість захворювання у респондентів

Цілком очевидно, що при відсутності правильного лікування симптоми хвороби Паркінсона будуть прогресувати і призведуть до повної втрати здатності до самообслуговування, погіршення якості і скорочення тривалості життя пацієнта. Тому критично важливо підібрати індивідуально відповідну терапію для кожного пацієнта з ХП. Ми з'ясували, які препарати приймають наші респонденти: 28 осіб отримують комбінацію леводопи та карбідопи (левоком ретард, левоком), 12 – тільки разагілін, 9 осіб – тільки селігілін, 5 осіб – бромокриптин, 9 осіб лікуються комбінацією леводопи, карбідопи та

ентакапону (конфундус, сталево), ще 4 опитаних лікуються тригексифенідилом (циклодол) (рис. 3.6). Таким чином, переважна більшість пацієнтів отримують комбінацію леводопи та карбідопи у вигляді комбінованих препаратів.

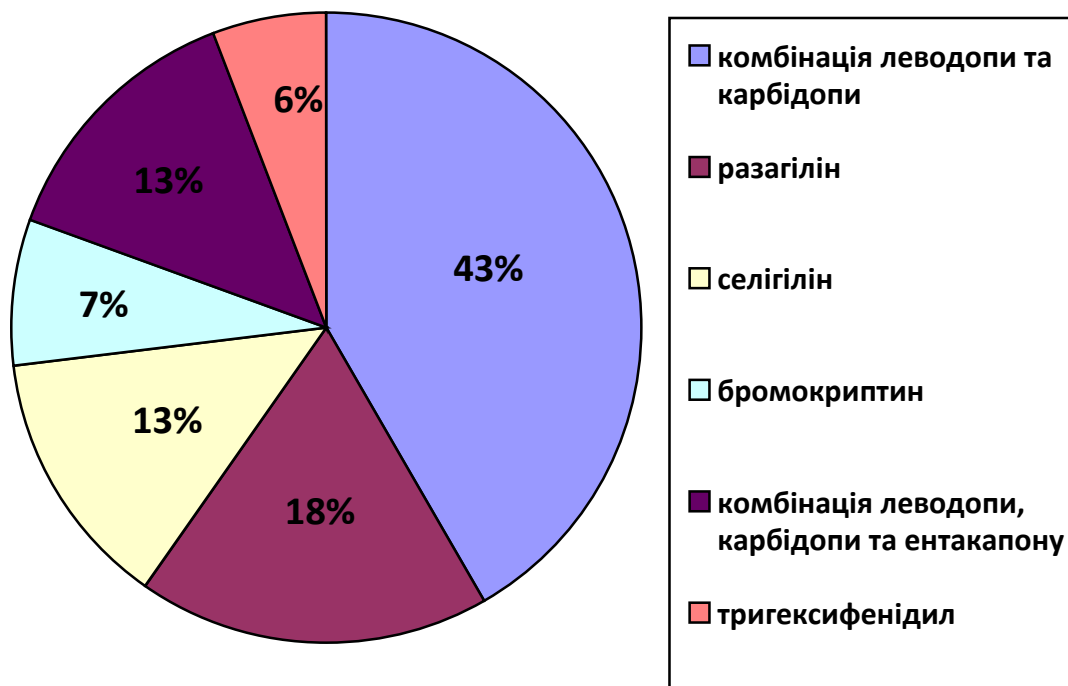


Рис. 3.6 Антипаркінсонічні засоби, застосовувані пацієнтами при фармакотерапії ХП

Таким чином, переважна більшість пацієнтів отримують комбінацію леводопи та карбідопи у вигляді основних препаратів для лікування, що відповідає сучасним світовим тенденціям у лікуванні ХП.

Для моніторингу ефективності лікування ми вважали за доцільне з'ясувати, які саме симптоми помітно скорочуються. Це питання було задане пацієнтам у наступній частині анкети. У 32 респондентів в першу чергу зменшився тремор, у 18 – ригідність м'язів, 11 зазначили покращення координації рухів, у 6 опитаних зменшилися прояви емоційних розладів (рис. 3.7). Таким чином, найбільш ефективно в процесі лікування зменшувалися

прояви тремору, ригідності м'язів та порушень координації, пов'язаних з виснаженням запасів дофаміну в дофамінергічних структурах та їх відновленням в результаті лікування, особливо препаратами, що містять леводопу (структурний попередник дофаміну).

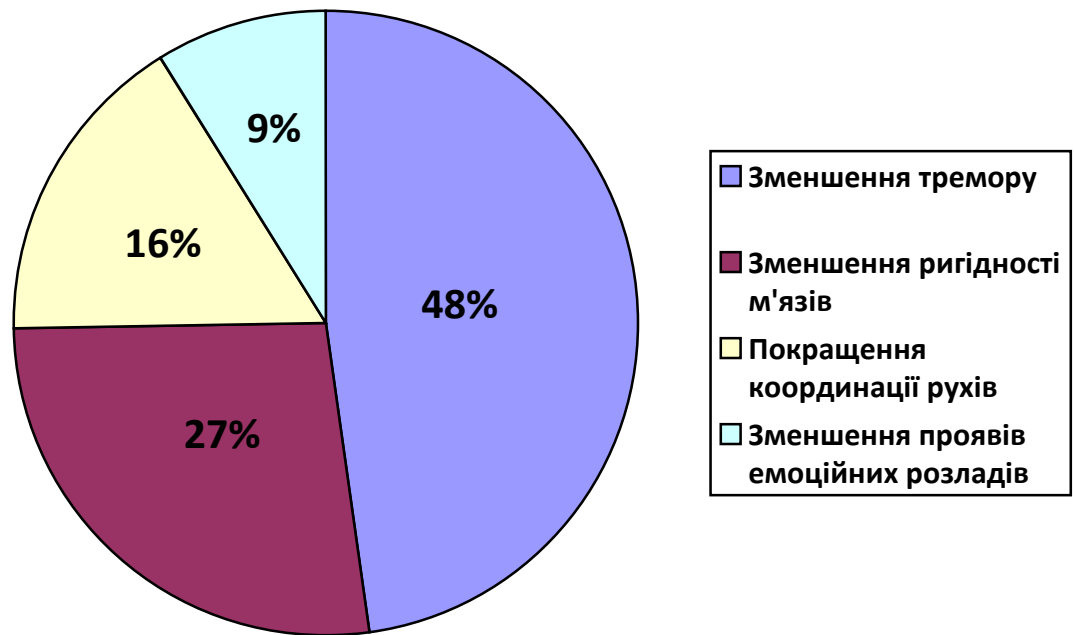


Рис. 3.7 Вплив лікування на симптоматику хвороби

Як відомо, ХП – невиліковна хвороба, яка супроводжує пацієнта все життя і не піддається кінцевому виліковуванню. Отже, антипаркінсонічні препарати також потрібно приймати довічно, і вони можуть бути не однаково ефективними у різних пацієнтів через індивідуальні особливості організму та перебіг самого захворювання. З іншого боку, з часом ефективність препаратів може знижуватися (особливо це стосується монотерапії леводопою). Все це призводить до необхідності моніторингу та зміни медикаментозної терапії приблизно у двох третин пацієнтів. У нашому дослідженні ми виявили, що 67% пацієнтів вже змінювали медикаментозне

лікування ХП, а 33% опитаних приймають препарати які були першою обраною терапією ХП (рис. 3.8.).

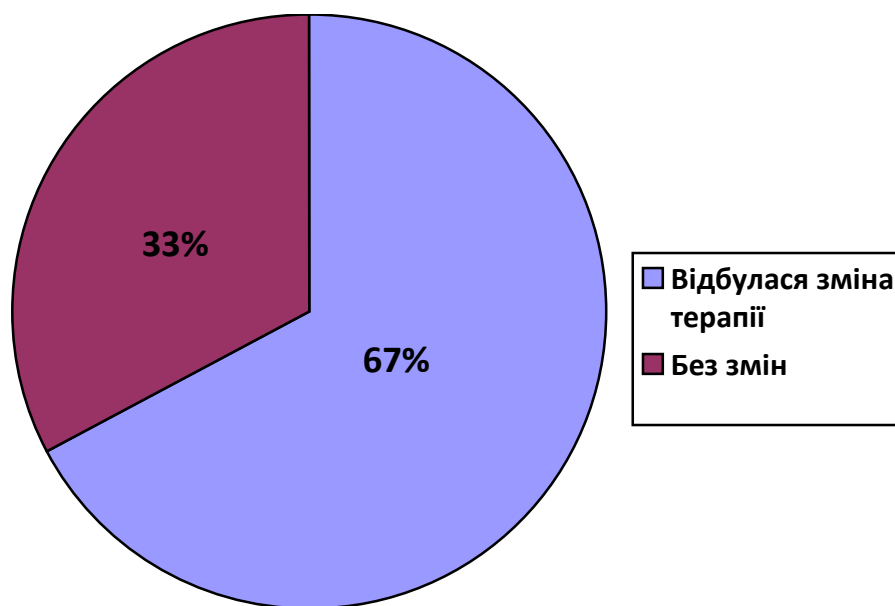


Рис. 3.8 Динаміка змін тактики лікування ХП

Вивчивши відповіді респондентів щодо історії прийому препаратів, ми відмітили, що переважна більшість (63%) пацієнтів починали лікування з монотерапії леводопою, набагато менше (9% опитаних) починали терапію селегіліном, 12% та 13% – сафанімідом та тригексифенідиллом відповідно, у 2 пацієнтів (3%) терапія розпочалася з призначення препарату расагіліну, але в силу різних обставин ці препарати були замінені на ті, які пацієнти приймають зараз (рис. 3.9).

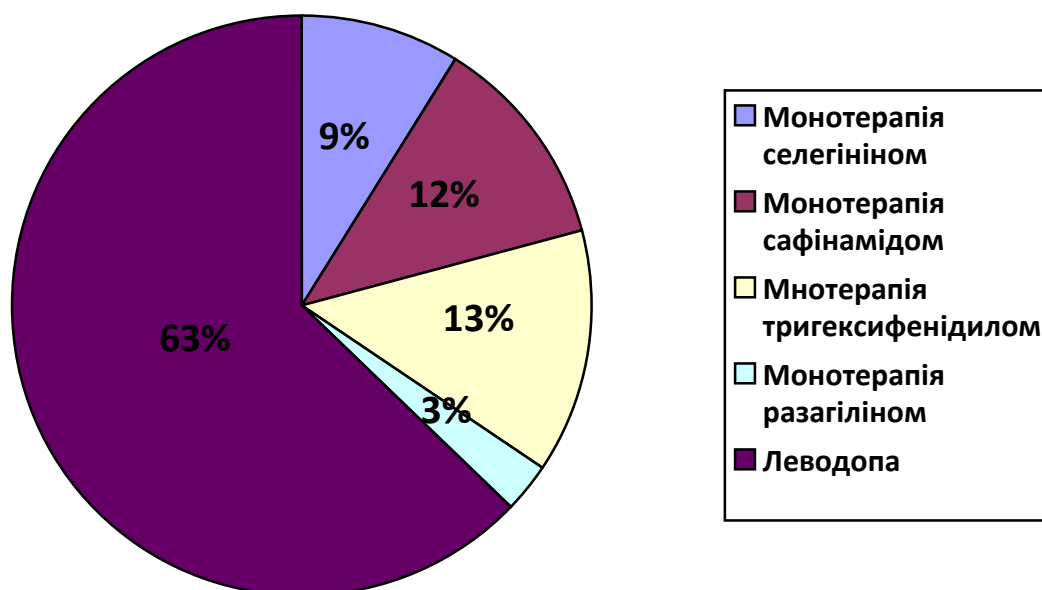


Рис. 3.9 Вибір препаратів для початкового лікування ХП

Враховуючи поширеність ХП у пацієнтів старшої вікової групи, виникло припущення щодо наявності в них коморбідних станів. В ході нашого дослідження з'ясувалося, що всі опитані респонденти мали певні супутні захворювання. За результатами опитування стенокардія спостерігалась у 44 пацієнтів, цукровий діабет – у 32, атеросклероз – у 51 опитаного, ХНН – у 12, ХСН – 28, артеріальна гіпертензія – у 45 пацієнтів (рис. 3.10). Отже, за результатами нашого опитування найпоширенішими супутніми патологіями виявилися артеріальна гіпертензія та атеросклероз, третім за розповсюдженістю захворюванням було відзначено стенокардію, наступним – цукровий діабет, хронічна серцева та хронічна ниркова недостатність.

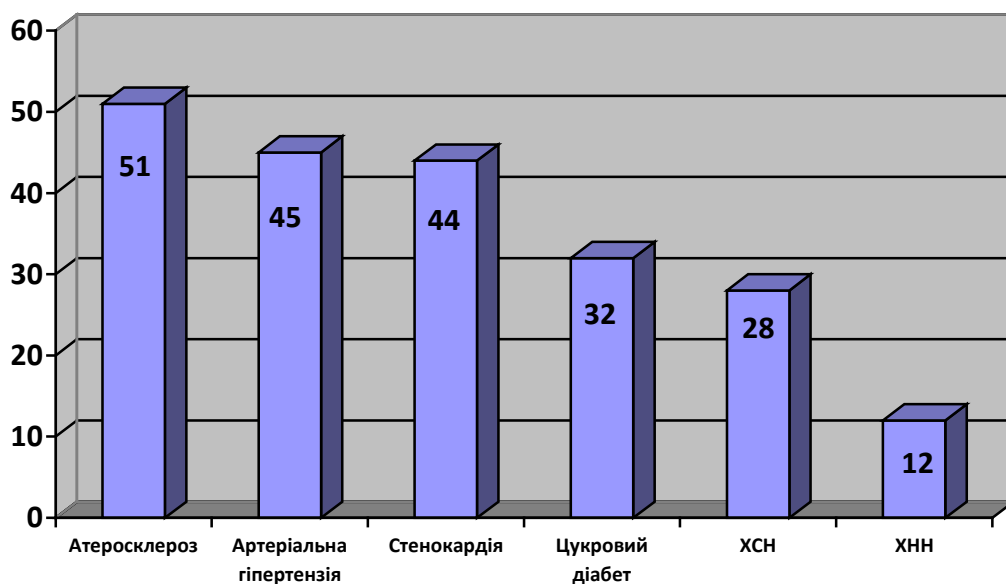


Рис. 3.10 Наявність супутньої патології у пацієнтів з ХП

Враховуючи те, що всі опитані пацієнти мали коморбідні стани, які могли стати протипоказами та передумовою для виникнення побічних ефектів при вживанні препаратів для лікування ХП, наступним питанням нашої анкети стало з'ясування обізнаності пацієнтів про побічні ефекти препаратів, які вони вживають. Аналізуючи відповіді на запитання анкети, ми виявили, що переважна більшість пацієнтів (64 особи) усвідомлюють небезпеку виникнення побічних ефектів при лікуванні. Лише 3 респондентів взагалі не задумувались про наявність побічної дії у препаратів, незважаючи на тривалий період прийому препаратів для лікування ХП та інших супутніх хвороб.

Результати дослідження свідчать про те, що лікарі та фармацевти зазвичай не попереджають пацієнтів про небезпеку проявів побічної дії ліків в процесі терапії. Самі пацієнти зазвичай не читають інструкцій до препаратів, довіряючи лікарям і фармацевтам. Обізнаність більшості опитаних пацієнтів про прояви побічних ефектів при прийомі препаратів

скоріше за все обумовлене тим, що в процесі тривалого лікування вони неодноразово стикалися з такими проявами.

Зважаючи на те, що побічні ефекти від вживання протипаркінсонічних препаратів, особливо за наявності супутньої патології, можуть бути вкрай небезпечними, всі учасники лікувального процесу мають бути обізнаними у проявах їх побічної дії. У нашому дослідженні ми з'ясували, що лише біля половини пацієнтів знають типові прояви побічні ефекти протипаркінсонічних препаратів, інша половина – ні (рис. 3.11).

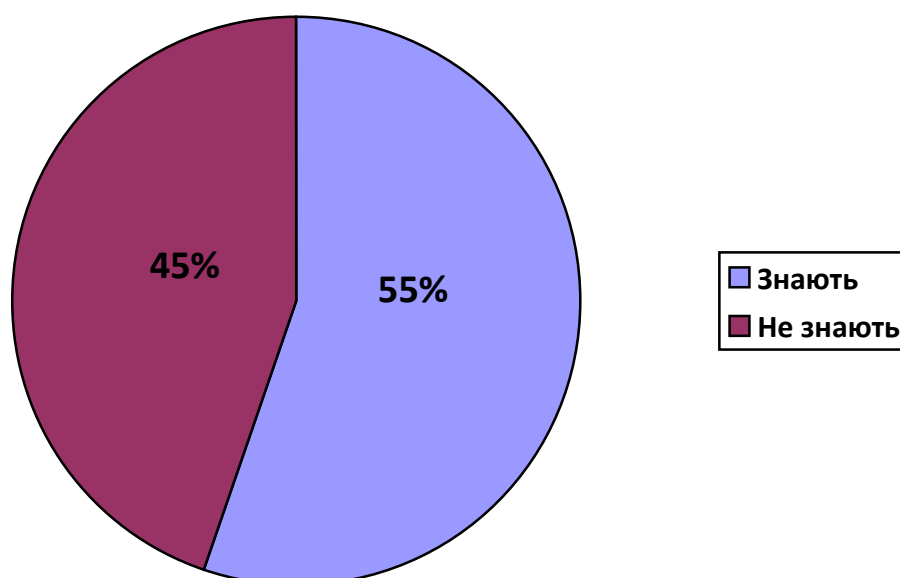


Рис. 3.11 Рівень обізнаності пацієнтів про типові прояви побічної дії препаратів для лікування ХП

Знання типових проявів побічних ефектів ліків важливе для запобігання ускладнень і часто є підставою для корекції терапії.. На запитання, чи були у вас побічні ефекти від протипаркінсонічних препаратів, 27 респондентів відповіли, що так, були. З побічними ефектами вони здебільшого справляються самостійно або з допомогою лікаря чи фармацевт. 14 опитаних відповіли, що не відмічали в себе побічних ефектів під час

вживання препаратів. Решта опитаних не змогли визначитися з відповіддю на задане питання. Це може говорити про те, що під час прийому препаратів вони виявляли в себе зміни самопочуття, але не пов'язували ці зміни з проявами побічної дії ліків (рис. 3.12).

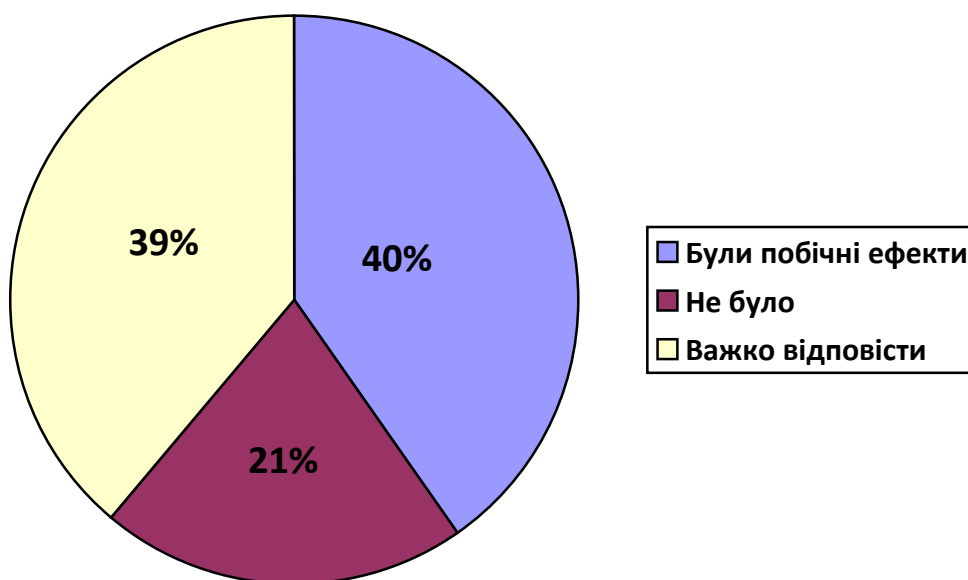


Рис. 3.12 Частота проявів побічної дії ліків

При відповіді на запитання анкети «Які з наведених нижче симптомів ви відчували після початку прийому препарату?» пацієнти відповідали, що мали порушення зору (45 осіб), м'язові посмикування (32 особи), дезорієнтація/сплутаність свідомості спостерігалась у 14 пацієнтів, на нудоту/блювання поскаржилися 15 опитаних, 5 осіб відмітити прояви діареї, у чотирьох пацієнтів відмічались короткочасні галюцинації, у 5 – судоми, прояви пітливості виявили в себе 8 осіб, 28 скаржилися на підвищення артеріального тиску, 18 – на сонливість, 13 відмічали порушення миміки, 27 осіб мали безсоння.

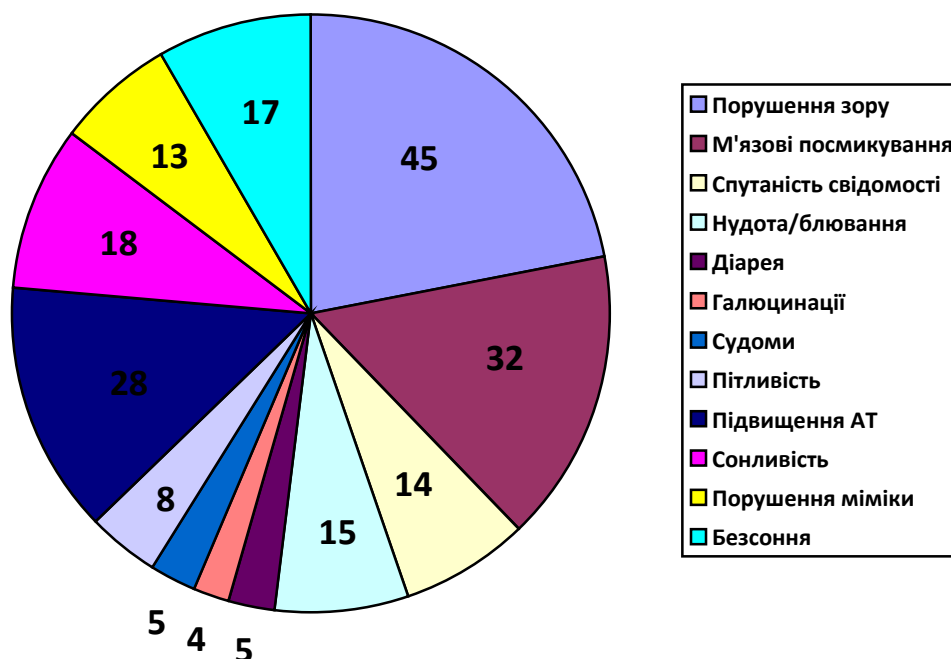


Рис. 3.13 Види проявів побічних ефектів у пацієнтів з ХП

Результати дослідження доводять, що ХП є широко розповсюдженою хворобою. Особливості перебігу цієї патології в старшій віковій групі вимагають особливої уваги до цих пацієнтів з боку лікарів та фармацевтів. Підбір безпечної та ефективної терапії є серйозним медико-соціальним завданням. До вирішення цього питання повинні бути залучені і самі пацієнти. Водночас необхідно підвищувати рівень обізнаності пацієнтів щодо різних проявів дії препаратів, які вони приймають.

3.2 Сучасні підходи до фармакотерапії хвороби Паркінсона

Паркінсонізм – синдром ураження екстрапірамідної нервової системи, що характеризується поєднанням тремтіння, екстрапірамідної м'язової ригідності та акінезії. У міру прогресування хвороби з'являється і четвертий симптом – постуральна нестійкість.

Розрізняють хворобу Паркінсона, вторинний паркінсонізм (судинний, лікарський, посттравматичний, постенцефалітичний та ін.) та синдром

паркінсонізму при дегенеративних та спадкових захворюваннях ЦНС (стрионігральна дегенерація, прогресуючий супрануклеарний параліч), хвороби Альцгеймера та Піка, гепатоцеребральна дегенерація, хорея Гентінгтона, сімейна кальцифікація базальних гангліїв та ін.) [2, 6, 11, 17]. Незважаючи на різну етіологію цих захворювань, патогенез клінічних симптомів подібний і пов'язаний з прогресуючою дегенерацією нігростріарних нейронів, внаслідок чого знижуються синтез дофаміну та активність дофамінергічних систем, активність холінергічних відносно або абсолютно підвищується. Усі основні підходи до фармакотерапії паркінсонізму спрямовані на корекцію цього дисбалансу нейромедіаторів, які забезпечують діяльність екстрапірамідної нервової системи.

Таблиця 3.1

Антихолінергічні препарати та похідні аміноадамантану

Антихолінергічні засоби	Вміст активної речовини в 1 табл., г	Похідні аміноадамантану	Вміст активної речовини в 1 табл., г
Тригексифеніділ	0,001-0,002-0,005	Амантадину г/х	0,1
Біпериден	0,002	Мідантану глюкуронід	0,2
Трипериден	0,002		
Бенактизин	0,002		
Arpenaіum	0,05		
Arprophenum	0,025		

Для фармакотерапії паркінсонізму застосовують такі групи препаратів, як: холінолітичні засоби, похідні аміноадамантану, ДОФА – засоби, інгібітори моноаміноксидази (МАО), інгібітори катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) і агоністи дофамінових рецепторів (АДР).

Індивідуальна чутливість до протипаркінсонічних засобів (ППЗ) варіабельна. Поріг ефекту ППЗ визначається мінімальною дозою препарату,

яка зменшує прояви паркінсонізму. Усі ППЗ можуть давати побічні ефекти. Поріг побічної дії визначається дозою препарату, що викликає побічні реакції. Діапазон між цими порогами визначає межі фармакотерапевтичного вікна, або величину оптимальної індивідуальної дози кожного ППЗ.

Загальним правилом при призначенні будь-якого ППЗ є початок лікування з субефективної дози та подальше поступове її нарощування (в середньому протягом 1 – 1,5 місяців) для вибору дози, що дає мінімальний ефект (доза порогу ефекту).

Необхідність такого підходу пояснюється тим, що з прогресуванням хвороби доза порогу ефекту підвищується, а поріг дози, що викликає побічні реакції, знижується, тобто звужуються межі фармакотерапевтичного вікна.

Таблиця 3.2

ДОФА-вмісні препарати

I. Препарати, що містять лише леводопу				
Levodopa	1 таблетка/капсула – 0,25 або 0,5 г		Максимальна добова доза – 3,0 г	
II. Препарати, що містять леводопу у комбінації з інгібітором периферичної ДДК				
Наком (табл.)	вміст леводопи – 250 мг	вміст карбідопи – 25 мг	Леводопа/інгібітор ДДК – 10:1	Максимальна добова доза – 750 мг
Мадопар-125 (капс.)	вміст леводопи – 100 мг	вміст бенсеразиду – 25 мг	Леводопа/інгібітор ДДК – 4:1	Максимальна добова доза – 3 капс.
Мадопар-250 (капс.)	вміст леводопи – 200 мг	вміст бенсеразиду – 50 мг	Леводопа/інгібітор ДДК – 4:1	Максимальна добова доза – 7 капс.
Tidomet LS	вміст	вміст	Леводопа/інгібітор	Максимальна

	леводопи – 100 мг	карбідопи – 10 мг	ДДК – 10:1	добова доза – 700 мг (7)
Tidomet Plus	вміст леводопи – 100 мг	вміст карбідопи – 25 мг	Леводопа/інгібітор ДДК – 1:1	Максимальна добова доза – 700 мг (7)
Tidomet Forte	вміст леводопи – 250 мг	вміст карбідопи – 25 мг	Леводопа/інгібітор ДДК – 10:1	Максимальна добова доза – 750 мг (3)
III. Препарати пролонгованої дії, що містять леводопу та інгібітор ДДК				
Мадопар HBS (капс.)	вміст леводопи – 100 мг	вміст бенсеразиду – 25 мг	Леводопа/інгібітор ДДК – 4:1	500 мг
Синемет CR (табл.)	вміст леводопи – 200 мг	вміст карбідопи – 50 мг	Леводопа/інгібітор ДДК – 4:1	8 табл.
Наком R (табл.)	вміст леводопи – 250 мг	вміст карбідопи – 25 мг	Леводопа/інгібітор ДДК – 10:1	8 табл.

Лікування холінолітичними препаратами

Холінолітичні засоби при паркінсонізм купірують відносно або абсолютне підвищення активності холінергічних систем. Незважаючи на те, що різні препарати цієї групи є аналогами (табл. 3.1), нерідко відзначається переважна індивідуальна чутливість хворих до окремих з них. З метою виявлення індивідуальної чутливості на початку лікування кожні 3-4 місяці один холінолітичний препарат замінюють іншим. Надалі найбільш ефективний препарат призначають для постійного прийому із заміною його 1 – 2 рази на рік на термін 1 міс іншим холінолітичним препаратом, щоб уникнути можливого звикання. Якщо виникають сумніви щодо ефективності холінолітичного препарату, його відміняють. Погіршення симптомів

паркінсонізму після раптової відміни препарату свідчить про те, що призначене лікування було ефективним, і тоді прийом препаратів відновлюють. Холінолітичні засоби протипоказані при глаукомі та аденомі передміхурової залози. Побічні явища у вигляді сухості у роті, затуманювання зору свідчать про індивідуальне передозування та вимагають корекції одноразової та добової дози.

У зв'язку з несприятливим впливом на когнітивні функції лікування холінолітичними засобами не починають у літньому та старечому віці, а також у хворих на деменцію.

Таблиця 3.3

Інгібітори МАО типу В та інгібітори КОМТ

Препарати	Доза, мг/добу	
	звичайна	максимальна
Інгібітори МАО типу В		
Селегілін (табл. 5 мг)	10–15	40
Інгібітори КОМТ		
Tolcapon	100–200	400
Entacapon	200–800	2000

Таблиця 3.4

Агоністи дофамінових рецепторів

Препарати	Діюча речовина, вміст, мг	Добова доза, мг
Bromocriptin, табл.	бромокриптин 2,5	15–25
Bromocriptin, капс.	бромокриптин 5; 10	
Мірапекс, таблетки	праміпексол 0,25	1,5
Еглоніл, капс.	сульпірид, 50	50–150
Перголід Тева, табл.	перголід 0,25	0,25

Лікування похідними аміноадамантану:

Препарати цього класу мають холінолітичні властивості і покращують кругообіг дофаміну в дофамінергічних синапсах. Аналоги амантадину гідрохлориду (див. табл. 3.1) призначають 2-3 рази на день по 1 таблетці (0,1 г). Найчастіше ці препарати додають до холінолітичних засобів або ДСС при зниженні їхнього ефекту, але вони можуть застосовуватися як засіб початкової терапії. Як правило, спочатку призначають половинну дозу (0,05 г) 2-3 рази на добу, а потім поступово протягом 3-4 тижнів збільшують її до середньої добової (0,3 г). Побічними ефектами при лікуванні амантадином є занепокоєння, несистемне запаморочення, поява "мармурового" забарвлення шкіри дистальних відділів кінцівок, набряклість гомілок, зорові ілюзії. Глюкуронід мідантану – глудантан (0,2 г) поступається у фармакотерапевтичній активності амантадину гідрохлориду, але рідше дає побічні ефекти.

Лікування препаратами «чистої» леводопи:

Оскільки дофамін, як і інші катехоламіни, не проходить через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), для замісної терапії застосовують метаболічний попередник дофаміну – леводопу (L-діоксифенілаланін), яка проходить через ГЕБ та в дофамінергічних нейронах під дією церебральної ДОФ дофамін.

Препарати чистої леводопи (табл. 2) містять 0,25 або 0,5 г активної речовини. Лікування леводопою може бути доповненням до комбінованої терапії холінолітичними засобами, амантадином або АДР, або застосовуватися як монотерапія на початку лікування паркінсонізму. Лікування починають із субпорогової дози (125 мг леводопи) і поступово, протягом 1,5 – 2 місяців, підвищують дозу до настання ефекту. При швидкому збільшенні індивідуальної дози зростає ризик ранньої появи побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. Це зумовлено тим, що у шлунково-кишковому тракті та кров'яному руслі відбувається «передчасне» декарбоксилювання леводопи з утворенням

не тільки дофаміну, а й норадреналіну та адреналіну. Це у 50 – 60% випадків призводить до появи нудоти, блювання, кишкових дискінезій, порушення серцевого ритму, стенокардії та коливання артеріального тиску. Тому призначення «чистої» леводопи небажане при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, ішемічної хвороби серця з порушенням ритму, стенокардією.

Добова доза леводопи не повинна перевищувати 3 г, але навіть при тривалому лікуванні ця доза викликає побічні реакції.

«Передчасне» декарбоксилювання піддається до 80% прийнятої внутрішньо леводопи і тільки 1/5 частина прийнятої дози досягає головного мозку і метаболізується церебральної ДДК з утворенням дофаміну, а також норадреналіну і адреналіну. Якщо рівень катехоламінів, що утворюються в мозку, перевищує поріг побічної дії, то з'являються неврологічні (дистонії та дискінезії) і психічні (галюцинації, збудження, марення, сплутаність) побічні реакції. Ці прояви вимагають зниження дози, а іноді – відміни препарату.

Лікування препаратами леводопи у поєднанні з інгібіторами периферичної ДДК:

Препарати, що містять леводопу з інгібітором периферичної ДДК - карбідопою або бенсеразидом, представлені в табл. 3.2. Інгібітори периферичної ДДК гальмують передчасне декарбоксилювання леводопи у шлунково-кишковому тракті та кровоносному руслі. Співвідношення кількості леводопи та інгібітора ДДК у різних препаратах по-різному (див. табл. 3.2). Чим більший вміст інгібітору, тим менший ризик побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи.

При прийомі препаратів леводопи з інгібітором ДДК частота серцево-судинних та гастроентерологічних ускладнень знижується до 4 – 6%. У той же час гальмування передчасного декарбоксилювання в 5 разів збільшує надходження прийнятої дози леводопи через гематоенцефалічний бар'єр в головний мозок. Тому при заміні «чистої» леводопи препаратами з інгібітором ДДК призначають у 5 разів меншу дозу леводопи (у перерахунку

на «чисту» леводопу. Наприклад, якщо хворий приймав на день 3 г «чистої» леводопи, то кількість леводопи на добу у складі препаратів з інгібітором периферичної ДДК має бути в 5 разів менше ($3000 \text{ мг} : 5 = 600 \text{ мг}$) і становитиме приблизно 2,5 таблетки накому або синемета (625 мг леводопи), або 6 капсул мадопара-125, або 3 капсули мадопара-250 леводопи).

Якщо препарати леводопи з інгібітором призначаються у вигляді початкової терапії, лікування починають з субпорогових доз (наприклад, 1/4 таблетки синемета або накому 2 рази на добу) з поступовим підвищенням дози протягом 3 - 5 тижнів.

Оскільки інгібітор периферичної ДДК не проходить через гематоенцефалічний бар'єр і не впливає на утворення в мозку дофаміну, норадреналіну та адреналіну, ризик неврологічних та психічних побічних симптомів залишається таким самим, як і при прийомі «чистої» леводопи. Тому добова доза препарату з інгібітором ДДК здебільшого не повинна перевищувати 750 мг леводопи.

Застосування вітаміну В6 у поєднанні з «чистою» леводопою є недоцільним, водночас при лікуванні препаратами леводопи, що містять інгібітор ДДК, призначення вітаміну В6 можливе.

Клінічний патоморфоз паркінсонізму при тривалому перебігу захворювання та лікуванні ДСС:

При раціональному доборі оптимальної індивідуальної дози виражений фармакотерапевтичний ефект ДСС без появи побічних реакцій зберігається зазвичай протягом 4 – 7 років, після чого навіть при прийомі звичної оптимальної дози відзначаються різноманітні побічні реакції та зміни типової клінічної картини паркінсонізму (клінічний патоморфоз) з появою ряду.

Феномен виснаження ефекту одноразової дози зумовлений скороченням тривалості дії ліків. Ефект препаратів значно зменшується і навіть зникає через короткі проміжки часу після прийому леводопи (наприклад, через 2–3 години), внаслідок чого відновлюються симптоми захворювання. Такі зміни рухової активності зазвичай чітко пов'язані з часом

прийому ліків та визначаються як прості моторні флюктуації. Феномен «включення – вимкнення» полягає в тому, що ефект чергової одноразової дози леводопи через певний час після прийому ліків (30–60 хв) настає дуже швидко – протягом 5–15 хв («включення») триває 1–1,5 год. і так само швидко зникає («вимикання»). При швидкому включенні стан може змінитися від майже повної знерухомленості до майже повної розкнутості. Значні коливання рухової активності протягом дня необов'язково відбуваються раптово та не завжди чітко пов'язані з прийомом ліків. Ефект одноразової дози стає недостатнім, відстроченим за часом, інколи ж чергова доза може взагалі дати лікувального ефекту. Такі непередбачувані коливання рухової активності називають складними моторними флюктуаціями.

Феномен «застигання» проявляється станом раптової пароксизмальної акінезії. Virізняють акінезію початку руху (стартові труднощі руху), «акінезію повороту», «акінезію порога». Акінезія часто супроводжується тупцюванням на місці або постуральною нестабільністю.

Фармакологічні підходи до корекції проявів моторних флюктуацій:

Якщо прояви клінічного патоморфозу настають у час після прийому ДСС, їх зменшення можна досягти зміною кратності прийому, величини будь-якої одноразової дози вранці, вдень чи ввечері. Проте можливості такого підходу обмежені.

Більш ефективною виявилася фармакологічна корекція за допомогою ДСС пролонгованої дії, інгібіторів МАО типу Б, агоністів дофамінових рецепторів.

ДСС пролонгованої дії (ДССПД):

Технологія виготовлення ДССПД забезпечує поступове вивільнення, а отже, і всмоктування леводопи та інгібітора ДДК з прийнятої внутрішньо таблетки (синемет CR, наком R) або капсули (мадопар HBS; див. табл. 3.2). При прийомі цих препаратів більш стабільний рівень концентрації препарату в крові та більш рівномірний синтез дофаміну з ліків у головному мозку дозволяє зменшити вираженість простих та складних моторних флюктуацій,

зменшує частоту та ступінь лікарських дискінезій, що виникають при прийомі ДСС непродовженої дії.

Біодоступність синемета CR та мадопара HBS менша, ніж біодоступність традиційних препаратів (синемета та мадопара). Тому у разі заміни традиційних ДСС на препарати продовженої дії доза леводопи для отримання попереднього протипаркінсонічного ефекту може бути збільшена на 20 – 30%. При прийомі ДССПД кратність прийому протягом дня може бути зменшена. Якщо ці препарати застосовують на початку лікування хворих на паркінсонізм (на початковій стадії), рівномірний фармакотерапевтичний ефект іноді вдається отримати при прийомі препаратів 1 – 2 рази на добу.

Інгібітори МАО типу В:

Інгібітори МАО типу В (табл. 3.3) перешкоджають метаболічній деградації наявного дофаміну, що утворився в процесі ендогенного синтезу з лікарської леводопи. Завдяки цьому підтримується вищий і стабільніший рівень готівкового дофаміну, згладжуються прояви феномена виснаження дози, включення – виключення та інші прояви моторних флюктуацій.

У більшості випадків для досягнення зазначеного ефекту, який, однак, ніколи не буває значно виражений, достатньо приймати селегілін по 5 мг 2-3 рази на добу. Деякі автори вважають за необхідну дозу 40 мг на добу.

Інгібітори КОМТ:

КОМТ внаслідок природного метаболізму перетворює L-ДОФА на 3-0-метилдофу, а дофамін – на 3-0-метилдофамін. Ці продукти не беруть участі у здійсненні функції дофамінових нейронів. Інгібітори КОМТ перешкоджають метаболізму дофаміну та його попередника. Інгібітором КОМТ, що не проходить гематоенцефалічний бар'єр і тому метаболізує леводопу на "периферії", є ентакапон, а інгібітором, що проходить гематоенцефалічний бар'єр, тобто діючим і "на периферії", і в головному мозку, - толкапон (табл. 3.3).

Додавання толкапону до ДСС підвищує та пролонгує стабільний рівень леводопи у плазмі на 65%. Додавання інгібіторів КОМТ збільшує фармакотерапевтичну ефективність та коригує моторні флюктуації у 83% випадків частіше, ніж додавання АДР (69% випадків).

Агоністи дофамінових рецепторів:

На відміну від усіх згаданих вище ліків АДР (табл. 3.4) здатні діяти безпосередньо на дофамінові постсинаптичні рецептори “в обхід” дегенерованого дофамінергічного нейрона.

В основі коригувального впливу АДР на прояви клінічного патоморфозу лежить поєднання стимулюючої дії на постсинаптичні рецептори та модулюючої дії на функцію пресинаптичного дофамінергічного нейрона.

Пірибедил (агоніст як D1, так і D2-рецепторів) виявився ефективнішим за бромокриптин (агоніст D2-рецепторів) при призначенні у вигляді монотерапії та при додаванні до ДСС.

Застосування препаратів, що коригують клінічний патоморфоз, як засоби початкової терапії:

В останні роки препарати, що коригують патоморфоз, пропонують застосовувати для початкової терапії паркінсонізму. Тактика підбору індивідуальної оптимальної дози така сама, як і інших ПКС. Досвід показує, що з ефективності з традиційними ДСС можуть зрівнятися тільки ДССПД. Препарати селегіліну та АДР мають набагато нижчий потенціал антипаркінсонічного ефекту. Однією з підстав застосування як початкової фармакотерапії інгібіторів МАО типу Б є припущення у тому, що дегенерації нігростріарних нейронів при паркінсонізмі сприяє посилення перекисного окислення ліпідів. У багатоцентровому дослідженні “Антиоксидантна терапія депренілом та токоферолом при паркінсонізмі” (ДАТАТОР), у якому застосовувалися селегілін (10 мг на день) та токоферол (2000 МО на день), показано уповільнення прогресування паркінсонізму. Однак гіпотезу про

ефективність антиоксидантів при лікуванні паркінсонізму не можна вважати доведеною.

Нейрохірургічне лікування паркінсонізму

Одним із методів лікування паркінсонізму є нейрохірургічні операції: стереотаксичні методи (деструкція або стимуляція певних структур базальних ядер) та внутрішньомозкова трансплантація ембріональної тканини та мезенцефалону людини у підкіркові структури.

Показаннями до стереотаксичним деструктивним операціям (вентролатеральна таламотомія, палідотомія, таламо-субталамотомія та ін.) Служать клінічні форми паркінсонізму зі значним одностороннім переважанням тремору і ригідності (геміпаркінсонізм), що не піддаються атакії.

Стереотаксична стимуляція – хронічна електростимуляція підкіркових структур через імплантовані електроди – проводиться з метою гальмування тремору та ригідності. Вона може поєднуватися з вентролатеральною таламотомією.

Внутрішньомозкова трансплантація дофамінергічних нейронів мезенцефалону ембріона людини залишається досі клініко-експериментальною операцією, ефективність якої продовжує вивчатися.

Імплантовані ембріональні нейрони мезенцефалону або самі продукують дофамін, або сприяють збільшенню синтезу нейротрансмітера з леводопи, що приймається хворим. Внутрішньомозкова трансплантація не призводить до повного зникнення симптомів хвороби, але значно покращує перспективи наступної фармакотерапії: у хворих збільшується тривалість дії одноразової дози ДСС, зменшується вираженість лікарських дискінезій, у ряді випадків вдається знизити добову дозу ППЗ.

3.3 Практичні рекомендації пацієнтам щодо безпечного застосування препаратів хвороби Паркінсона

Враховуючи результати опитування пацієнтів щодо рівня їхньої обізнаності в питаннях безпечності лікування хвороби Паркінсона, нами були розроблені практичні рекомендації для пацієнтів, які допоможуть підвищити обізнаність про побічні дії ліків:

Пам'ятка для пацієнтів щодо безпечного лікування

1. Звертайте увагу на інструкцію до препарату

Уважно прочитайте листок-вкладиш перед прийомом ліків. Зверніть увагу на розділи «Побічні ефекти» та «Протипоказання». Запам'ятайте найпоширеніші побічні реакції, щоб знати, на що звертати увагу.

2. Консультуйтеся з лікарем чи фармацевтом

Якщо вам призначають нові ліки, запитайте, які побічні ефекти можливі. Дізнайтеся, чи є особливі симптоми, які вимагають негайного звернення до лікаря.

3. Ведіть «Щоденник ліків»

Записуйте всі ліки, які ви приймаєте, дозування та будь-які реакції, які виникають. Це допоможе лікарю визначити, чи пов'язані вони з препаратами.

4. Використовуйте перевірені джерела інформації

Дізнавайтеся про ліки з офіційних джерел, таких як сайти Міністерства охорони здоров'я України чи Всесвітньої організації охорони здоров'я. Уникайте недостовірних інтернет-ресурсів, які можуть поширювати хибну інформацію.

5. Звертайте увагу на ваші симптоми

Якщо ви помічаєте щось незвичайне після початку прийому препарату (висип, нудота, запаморочення), негайно зверніться до лікаря. Опишіть точний час появи симптомів та їх характер.

6. Розповідайте про інші ліки чи добавки, які ви приймаєте

Повідомте лікаря про всі вітаміни, добавки чи інші ліки, оскільки вони можуть взаємодіяти між собою та спричиняти побічні ефекти.

7. Зберігайте ліки правильно

Неправильне зберігання може змінити властивості препарату та збільшити ризик небажаних ефектів. Завжди дотримуйтесь інструкцій щодо умов зберігання.

8. Повідомляйте про побічні дії

Якщо ви підозрюєте побічну дію, повідомте про це вашого лікаря або фармацевта. В Україні можна також звернутися до Державного експертного центру МОЗ через систему фармаконагляду.

9. Не припиняйте прийом ліків самостійно

Якщо виникли побічні ефекти, не припиняйте лікування без консультації з лікарем. Це може погіршити ваш стан.

10. Навчайтеся розпізнавати серйозні побічні ефекти

Наприклад, алергічні реакції (набряк, утруднене дихання) вимагають негайної медичної допомоги.

Висновки до розділу 3

Результата анкетування демонструють низький рівень обізнаності щодо проявів побічних ефектів препаратів для лікування паркінсонізму. Нами розроблені практичні рекомендації (пам'ятку) для пацієнтів щодо безпечного та ефективного використання протипаркінсонічних засобів.

ВИСНОВКИ

За результатами огляду літературних джерел щодо поширеності хвороби Паркінсона виявлена широка поширеність ХП та варіативність проявів перебігу цієї патології, особливо в старшій віковій групі пацієнтів, що вимагає особливої уваги до цих пацієнтів як з боку лікарів, так і з боку фармацевтів.

Ми з'ясували, що переважна більшість пацієнтів в якості основної фармакотерапії отримують комбінацію леводопи та карбідопи, що відповідає сучасним світовим тенденціям у лікуванні депресії.

В результаті опитування з'ясовано, що переважна більшість пацієнтів мають супутні захворювання.

Опитування показало, що значна частина пацієнтів не знають про прояви побічної дії протипаркінсонічних препаратів, незважаючи на тривалий стаж захворювання, що свідчить про необхідність підвищення обізнаності пацієнтів щодо препаратів, які вони приймають.

В результаті виконання кваліфікаційної роботи розроблено рекомендації (пам'ятку) для пацієнтів, які допоможуть убезпечити пацієнтів від небезпечних проявів дії лікарських препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Teleneurology network to improve access to neurologists for patients in rural areas: a real-world experience / E. Almallouhi et al. *Telemed. e-Health*. 2020. Vol. 26. P. 108–111.
2. A shortage of neurologists we must act now: a report from the AAN 2019 Transforming Leaders Program / J. J. Majersik et al. *Neurology*. 2021. Vol. 96. P. 1122–1134.
3. Cerri S., Mus L., Blandini F. Parkinson's disease in women and men: what's the difference? *J. Parkinson's Dis.* 2019. Vol. 9. P. 501–515.
4. Chaudhuri K. R., Ondo W. Handbook of Movement Disorders. London : Current Medicine Group, 2009. 567 p.
5. Clinical study of 668 indian subjects with juvenile, young, and early onset Parkinson's Disease / P. L. Kukkle et al. *Can. J. Neurol. Sci.* 2021. Vol. 49. P. 93–101.
6. Estimating economic efficiency of preclinical diagnostics of Parkinson disease with cost-utility approach / I. A. Denisova et al. *Popul. Econ.* 2020. Vol. 4. P. 111.
7. Genetic analysis of ATP10B for Parkinson's disease in Japan / M. Ishiguro et al. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021. Vol. 88. P. 10–12.
8. Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019 / Z. Ou et al. *Front. Public Health*. 2021. Vol. 9. P. 776–847.
9. Goldman J. G., Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2014. Vol. 27 (4). P. 434–441.
10. Identification of sixteen novel candidate genes for late onset Parkinson's disease / A. Gialluisi et al. *Mol. Neurodegener.* 2021. Vol. 16. P. 35.
11. Investigation of autosomal genetic sex differences in Parkinson's disease / C. Blauwendraat et al. *Ann. Neurol.* 2021. Vol. 90. P. 35–42.

12. Kalia L. V., Lang A. E. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015. Vol. 386 (9996). P. 896–912.
13. LRRK2-NFATc2 pathway associated with neuroinflammation may be a potential therapeutic target for Parkinson's disease / Y. Wang et al. *J. Inflamm. Res.* 2021. Vol. 14. P. 2583–2586.
14. Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences / B. Vaidya et al. *Eur. J. Pharm.* 2021. Vol. 895. P. 173862.
15. Poewe W. The clinical progression of Parkinson's disease. *Park and Rel Dis.* 2009. Vol. 15 (4). P. 28–32.
16. Risk of Parkinson disease in diabetes mellitus: an updated meta-analysis of population-based cohort studies / X. Yue et al. *Med. (Baltim.)*. 2016. Vol. 95. P. e3549.
17. Rukovets O. Global burden of motor neuron disease is growing, signaling need for more specialists. *Neurol. Today*. 2019. Vol. 19. P. 16–18.
18. Schapira A. H. V. The management of Parkinson's disease – what is new? *Eur. J. Neurol.* 2011. Vol. 8 (1) P. 1–2.
19. Screening for cognitive impairment in older adults: US Preventive Services Task Force Recommendation statement / D. K. Owens et al. *Jama*. 2020. Vol. 323. P. 757–763.
20. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States / S. L. Kowal et al. *Mov. Disord.* 2013. Vol. 28 (3). P. 311–318.
21. The Global Burden of Disease Study 2016. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32154-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32154-2/fulltext). Accessed May 2018 (Date of access: 30.04.2024).
22. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease / S. H. Fox Katzenschlager et al. *Mov. Disord.* 2011. Vol. 26. P. 2–41. DOI: 10.1002/mds.23829.
23. Tysnes Storstein. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2017. Vol. 124. P. 901–905.

24. Weintraub D., Comella C. L., Horn S. Parkinson's disease. Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am. J. Manag Care*. 2008. Vol. 14 (2). P. 40–48.

25. Williams D. R. Litvan I. Parkinsonian syndromes. *Continuum*. 2013. Vol. 19 (5). P. 1189–1212.

26. Young-onset and late-onset Parkinson's disease exhibit a different profile of fluid biomarkers and clinical features / T. Schirinzi et al. *Neurobiol. Aging*. 2020. Vol. 90. P. 19–124.

27. Давіденко К. Хвороба Паркінсона та рухові розлади: коротко про головне. *Український медичний часопис*. URL: <https://www.umj.com.ua/article/166713/hvorobaparkinsona-ta-ruhovi-rozladi-korotko-pro-golovne> (дата звернення: 30.04.2024).

28. Демченко А. В., Аравіцька Дж. Н. Клінічна ефективність агоніста дофамінових рецепторів праміпексолу при різних стадіях хвороби Паркінсона. *Український медичний часопис*. 2020. Т. 1, № 2. С. 62–66.

29. Карабань І. М. Лікування хвороби Паркінсона: потенційні можливості праміпексолу пролонгованого вивільнення. *Український медичний часопис*. URL: <https://www.umj.com.ua/article/199807/likuvannya-hvorobiparkinsona-potentsijni-mozhливosti-pramipeksolu-prolongovanogovivilnennya> (дата звернення: 30.04.2024).

30. Карабань І. М., Безруков В. В., Цимбалюк В. І. Рекомендації щодо діагностики та лікування хвороби Паркінсона. *НейроNews: психоневрологія та нейропсихіатрія*. URL: <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2017/9%2892%29/pages-33-58/rekomendaciyi-shchodo-diagnostiki-ta-likuvannya-hvorobiparkinsona#gsc.tab=0> (дата звернення: 30.04.2024).

31. Карабань І. М., Лабінський А. Й. Немоторні прояви хвороби Паркінсона та ендотеліальна дисфункція за комбінованої терапії. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2016. № 4. С. 59–63.

32. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/dec/337710> (дата звернення: 30.04.2024).

33. Котвіцька А. А., Прокопенко О. С. Вивчення показників поширеності та захворюваності на хворобу Паркінсона у різних регіонах світу. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3, № 4. С. 76–82.

34. Крамар Ю. Настанови щодо лікування пацієнтів із хворобою Паркінсона. *Неврологія, Психіатрія, Психотерапія*. 2019. № 1 (48). URL: <https://healthua.com/article/42492-nastanovi-shodo-lkuvannya-pacientvzhvoroboju-parknsona> (дата звернення: 30.04.2024).

35. Мяловицька О. А. Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та лікування хвороби Паркінсона і вторинного синдрому паркінсонізму. *Український неврологічний журнал*. 2016. № 1. С. 12–20.

36. Настанови щодо лікування пацієнтів із хворобою Паркінсона. *НейроNEWS*. 2018. № 8. С. 46–50