

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОЦІНКА ФАРМАКОБЕЗПЕКИ ПРОТИПАРКІНСОНІЧНИХ
ПРЕПАРАТІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи КФм21 (4,10д)-01
спеціальності «226 Фармація, промислова фармація»
освітньо-професійної програми «Клінічна фармація»

Назарій КАЛИНОВИЧ

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакології та клінічної фармації, д.мед.н, професор

Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

Рецензент: завідувачка кафедри клінічної фармакології
закладу вищої освіти ІПКСФ НФаУ, д.фарм.н., професор

Ярослава БУТКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу фармакобезпеки протипаркінсонічних засобів. Вивчено та проаналізовано доступність протипаркінсонічних препаратів на фармацевтичному ринку України, проведено аналіз карт-повідомлень про побічні реакції при використанні протипаркінсонічних засобів, проаналізовано дані баз VigAcces щодо побічних реакцій та розроблено рекомендації щодо мінімізації побічних реакцій препаратів для лікування хвороби Паркінсона.

Робота викладена на 62 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 3 рисунками, 9 таблицями, містить 108 джерел літератури.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, протитреморні препарати, фармакобезпека, фармаконагляд, побічні реакції.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the analysis of pharmacosafety of antiparkinsonian drugs. The availability of antiparkinsonian drugs on the pharmaceutical market of Ukraine was studied and analyzed, the analysis of card-reports on adverse reactions when using antiparkinsonian drugs was conducted, the data of the VigAcces databases on adverse reactions were analyzed and recommendations were developed for minimizing adverse reactions of drugs for the treatment of Parkinson's disease.

The work is presented on 62 pages of printed text and consists of an introduction, three sections, conclusions, a list of used literature sources, and appendices. The work is illustrated with 3 figures, 9 tables, and contains 108 literature sources.

Keywords: Parkinson's disease, antitremor drugs, pharmacosafety, pharmacovigilance, adverse reactions.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Агоністи ДОФА – агоністи дофамінових рецепторів

АДР – агоністи дофамінових рецепторів

АЛТ/АСТ — аланін-/аспартатамінотрансфераза

АР – акінетико-ригідна форма

АРТ – акінетико-ригідно-тремтяча форма

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДЕЦ- Державний експертний центр

ДА – дофамінові агоністи

ДТ-МРТ – дифузійно-тензорна магнітно-резонансна томографія

ЕНМГ – електронейроміографія

ЕТ – есенційний тремор

ЕхоКГ — ехокардіографія

ІКОМ-Б — інгібітори моноаміноксидази типу Б

ІКОМ-О — інгібітори катехол-О-метилтрансферази

КП – комунальне підприємство

КТ – комп'ютерна томографія

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МС – моторні симптоми

НМС – немоторні симптоми

НР – небажані реакції

ПР – побічні реакції

РІК – розлади імпульсного контролю

СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

СНН – синдром неспокійних ніг

СС – серотоніновий синдром

ТДФ – тремор-домінантна форма

ТЦА — трициклічні антидепресанти

ХП – хвороба Паркінсона

ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації

CYP2C9 — ізофермент цитохрому P450

COMT - катехоломінтрансфераза

DAWS – (dopamine agonist withdrawal syndrome) синдром відміни дофамінергічних препаратів

ЕМА — Європейське агентство з лікарських засобів

ESS — шкала сонливості Епворта

INR — міжнародне нормалізоване відношення

MoCA — Монреальська когнітивна шкала

NMDA — N-метил-D-аспартат

QoL — якість життя

QUIP-RS — шкала імпульсивно-компульсивних розладів

UPDRS — Уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона

ЗМІСТ

ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1.. ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА: ОСНОВНІ ПІДХОДИ ТА УМОВИ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ (Огляд літератури)	11
1.1. Проблематика тремору у структурі пацієнтів із хворобою Паркінсона	11
1.2. Характеристика тремору та симптоми, що асоціюються з тремором у пацієнтів із хворобою Паркінсона	12
1.3. Загальна характеристика пропаркінсонічних препаратів	18
1.3.1. Леводопа	20
1.3.2. Дофамінові агоністи	24
1.3.3. Інгібітори моноаміноксидази В (МАО-В) та катехол-О-метилтрансферази (СОМТ	26
1.3.4. Антихолінергічні засоби	29
1.3.5. Інші засоби, які застосовують при хворобі Паркінсона	30
Висновки до розділу 1	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	35
Висновки до розділу 2	37
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ ЩОДО НАЯВНОСТІ ПРОТИПАРКІНСОНІЧНИХ ЗАСОБІВ	38
3.1. Аналіз асортименту антипаркінсонічних протитреморних засобів на фармацевтичному ринку України	38
3.2 Аналіз наявності антипаркінсонічних засобів відповідно до національних стандартів лікування хвороби Паркінсона, переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення та Національного переліку основних лікарських засобів	40
Висновки до розділу 3	43

РОЗДІЛ 4. ФАМАКОБЕЗПЕКА ПРОТИПАРКІНСОНІЧНИХ ЗАСОБІВ	45
4.1. Аналіз карт-повідомлень про випадки ПР/ВЕ протипаркінсонічних засобів за 2020-2025 рр.	45
4.2. Фармакобезпека агоністів дофамінових рецепторів	48
4. 3. Фармакобезпека препаратів леводопи з інгібіторами декарбоксилази при лікуванні хвороби Паркінсона	52
4. 4. Фармакобезпека препаратів центральних холінолітиків при лікуванні хвороби Паркінсона	53
4.5. Практичні рекомендації щодо мінімізації ризиків побічних реакцій антитреморних протипаркінсонічних засобів	
Висновки до розділу 4	58
АЛГОРИТМ ВИБОРУ ПРОТИПАРКІНСОНІЧНОЇ ТЕРАПІЇ З УРАХУВАННЯМ ПРОФІЛЮ БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТІВ	59
ВИСНОВКИ	61
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	63
Додатки	

ВСТУП

Актуальність теми. Хвороба Паркінсона (ХП) є одним із найпоширеніших нейродегенеративних захворювань, на яке у світі хворіють близько 12 мільйонів людей, що майже вдвічі більше, ніж шість років тому [1]. В Україні, за даними НСЗУ (квітень 2024), ХП була діагностовано у 56 135 осіб, причому у чоловіків захворювання зустрічається приблизно в 1,46 рази частіше, ніж у жінок.

Якщо раніше серед основних причин такого зростання називали стрімке старіння населення, велику кількість генетичних мутацій, на сьогодні, все більше досліджень пов'язують захворювання із “токсикантами” навколишнього середовища [2]. Головними серед них є певні пестициди, хімікати для хімчистки, трихлоретилен і перхлоретилен, забруднення повітря, вірусні інфекції, які часто виступають як тригерний фактор для нейрозапальних процесів як у центральній, так і в периферичній нервовій системі та ведуть до розвитку, прогресування нейродегенерації через активацію мікроглії та запускають каскад інших реакцій [3].

Труднощі діагностики ХП на ранніх етапах обумовлені «замаскованістю» симптомів [4]. Початок захворювання може бути непомітним ні пацієнту, ні лікарю, адже починається із немоторної стадії та немоторних симптомів (НМС), у структурі яких виділяють когнітивні, сенсорні розлади, розлади нюхосприйняття, вегетативні порушення та порушення сну. На сьогодні, діагноз ХП ставиться клінічно за результатами неврологічного огляду, результатів диференційного діагнозу із виключенням «червоних прапорців», тестувань по валідним шкалам та за результатами леводопа-тесту [5]. Основними симптомами захворювання є тремор спокою, брадикінезія, ригідність та постуральна нестійкість, хоча в клінічній картині початок захворювання далеко не завжди дебютує з тремору. Тремор, який виникає у 70–75% пацієнтів із ХП [6], часто є переважним руховим симптомом, який може виникати у спокої, при довільних рухах, при

підтримці пози і часто залишається серйозною психосоціальною проблемою. Він впливає на якість життя, обмежує в певних видах діяльності та, в цілому, заважає жити [7]. І поки увага науковців прикута до патогенетичних аспектів розвитку захворювання, проблеми тремору у цієї когорти пацієнтів залишаються на задньому плані.

Більшість препаратів, що застосовуються, а саме: дофамінергічні препарати, леводопа, інгібітори катехоламін-О-трансферази (COMT), антихолінергічні засоби, дофамінергічні агоністи, інгібітори моноамінооксидази типу В (МАО-В), виступають як симптоматична терапія, дія яких спрямована на контроль симптомів, покращення функціональної мобільності та подовження тривалості життя пацієнтів із ХП [8, 9].

Таким чином, аналіз та пошук оптимізованих схем лікування пацієнтів із різними формами ХП, та, особливо із тремор-домінантним характером перебігу, є актуальною, медичною та соціально-економічною проблемою. У той же час актуальною проблемою є і безпека фармакотерапії пацієнтів з ХП. За даним багатьох досліджень ці пацієнти досить часто мають різноманітні ускладнення фармакотерапії – від проявів психозів до залежності від ліків. Тож з'ясування побічних ефектів протипаркінсонічних засобів та шляхи їх профілактики є актуальною загатою роботи клінічного фармацевта.

Мета роботи. Науково обґрунтувати та провести оцінку ефективності та фармакобезпеки протипаркінсонічних антитреморних лікарських засобів шляхом аналізу їх побічних реакцій, взаємодій і впливу на якість життя пацієнтів з хворобою Паркінсона для підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

1. Проаналізувати сучасний стан фармацевтичного ринку України в сегменті лікарських засобів, що використовуються для лікування хвороби Паркінсона із тремор-домінантним характером перебігу
2. Проаналізувати немоторні та моторні прояви в структурі різних

форм ХП.

3. Здійснити компаративний (порівняльний) аналіз ефективності та фармакобезпеки протипаркінсонічних засобів у групах пацієнтів з хворобою Паркінсона із тремор-домінантним характером перебігу та визначити фактори ризику розвитку побічних реакцій.

4. Розробити практичні рекомендації щодо мінімізації ризиків побічних реакцій антитреморних протипаркінсонічних засобів для лікарів та клінічних фармацевтів, а також надати рекомендації щодо індивідуалізації застосування цих препаратів для груп ризику.

Об'єкт дослідження. Хвороба Паркінсона, протипаркінсонічні засоби та їх побічні реакції у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Предмет дослідження. Клінічні, нейрофізіологічні, фармакотерапевтичні підходи до лікування пацієнтів із хворобою Паркінсона, побічні реакції антипаркінсонічних засобів.

Методи дослідження: метод пасивного фармаконагляду; клінічні – уніфікована шкала оцінки ХП Міжнародного товариства дослідження рухових розладів (MDS-UPDRS), шкала оцінки прогресування ХП (Хен та Яр), шкала оцінки функціонального стану пацієнтів із ХП Шваба і Інгланда, шкала немоторних проявів при ХП (NMSS); інструментальні – ЕМГ-треморографія агоністів-антагоністів передпліч з двох сторін;, бібліосемантичний, метод порівняльного аналізу, статистичні методи.

Наукова новизна. Вперше проведена систематизація даних і проаналізовано дані щодо фармакобезпеки препаратів для лікування хвороби Паркінсона із тремор-домінантним характером перебігу.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами проведеного аналізу встановлено переваги протитреморних препаратів, що застосовуються для лікування пацієнтів із різними формами хвороби Паркінсона. На основі отриманих результатів розроблено схему мінімізації побічних реакцій у пацієнтів із тремор-домінуючим перебігом хвороби

Паркінсона, який дозволяє оптимізувати тактику ведення пацієнтів та зменшити частоту побічних реакцій протипаркінсонічних засобів..

Апробація результатів дослідження і публікації. Апробація результатів кваліфікаційної роботи відбулась на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти фармакотерапії захворювань нервової системи» (27–28 березня 2026 р., м. Харків) та XXXII міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (15-17 квітня 2026 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2026. – 453 с (див. Додаток А, Б, В).

За матеріалами магістерської роботи опубліковано 1 тези.

Структура та обсяг дисертації. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, власних досліджень, загальних висновків, переліку використаних джерел літератури. Кваліфікаційна робота викладена на 62сторінках, ілюстрована 9 таблицями, 3 рисунками. Бібліографічний список включає 108 джерел, серед яких 18 – кирилицею та 90 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ПРИНЦИПИ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА (огляд літератури)

1.1. Проблематика тремору у структурі пацієнтів із хворобою Паркінсона

Хвороба Паркінсона (ХП) – це нейродегенеративний розлад, викликаний дефіцитом дофаміну, який переважно пов'язаний з моторними станами, такими як повільність рухів, нестабільність постави, тремтіння кінцівок, скутість і зменшення амплітуди рухливості [10]. При чому, серед всього спектру моторних і немоторних проявів ХП, тремор, який визначається як мимовільний, ритмічний, осцилюючий рух частини тіла і неконтрольований рух кінцівок, є одним із найпоширеніших моторних симптомів і, за повідомленнями, вражає до 75% пацієнтів під час перебігу хвороби [11].

Крім того, тремор може бути домінуючим і найбільш проблемним моторним симптомом протягом хвороби – від ранньої до пізньої стадії ХП. Тремор псує якість життя і щонайменше третина пацієнтів із ХП не здатна виконувати прості дії без його виникнення. Так, згідно інтернет-опитування людей з ХП із тремором, що проводилося у США із вересня 2023 по березень 2024 року, 95% респондентів повідомили про тяжкі функціональні порушення через тремор [12].

Відомо, що наявність тремору впливає на кілька фізичних і психологічних доменів якості життя (QoL) у РwP, включаючи особисті та соціальні стосунки, самооцінку та загальне відчуття добробуту [13].

Хоча тремор спокою (тремор із розслабленою рукою) є поширеним, більшість людей живуть з принаймні двома з трьох підтипів тремтіння верхньої кінцівки, включно з тремором у спокої, постуральним тремором (коли рука тримається витягнутою) та кінетичним тремором (коли рука рухається) [14]. За повідомленнями респондентів, цей тремор заважає

виконанню таких завдань, як письмо від руки та використання повсякденних технологій (смартфонів, комп'ютерів, клавіатури тощо) і що це викликає дискомфорт і втому в ураженій частині тіла. Більшість респондентів зазначають, що намагаються приховати свій тремор, що це змушує їх почуватися невпевнено, бо вони переймаються через сприйняття іншими [15].

Сьогодні значний інтерес представляє розуміння досвіду тремору з точки зору людей з Ризиком, які живуть із тремором. Однак, незважаючи на широкий спектр відомих наслідків тремору, недостатньо інформації про те, як функціональні порушення впливають на повсякденне життя пацієнтів, що відображає їхню якість життя. Достеменно доведено те, що наявність усіх трьох підтипів тремору пов'язана з підвищеною ймовірністю бути «дуже незадоволеним» якістю свого життя. Реакція на медикаменти є недостатньою приблизно в половині випадків, що підкреслює те, що ефективне лікування тремору є важливою незадоволеною потребою, яка вимагає подальшого дослідження та вдосконалення. Більша обізнаність про повний вплив тремору на повсякденне життя має сприяти більш поінформованим обговоренням між пацієнтом і лікарем та ініціювати розробку більш ефективних методів лікування [15].

1.2. Характеристика тремору та симптоми, що асоціюються з тремором у пацієнтів із хворобою Паркінсона

Характеристики треморів при ХП загалом були широко досліджені. У 1998 році Консенсусна заява щодо тремору, видана Товариством рухових розладів (MDS) (нині Міжнародне товариство Паркінсона та рухових розладів [IPMDS]) [16], класифікувала різні типи тремору, що спостерігаються при ХП, на 3 категорії: тип I – тремор у спокої та дії з подібною частотою; тип II – тремор у спокої та дії з різними частотами; та тип III – чистий дієздатний тремор. Нарешті, термін моносимптоматичний тремор спокою стосується пацієнтів із тремором спокою і без інших ознак

паркінсонізму [17]. Більш сучасна, переглянута, Консенсусна заява не змінює класифікацію типу тремору для ХП, однак подальші досягнення виявили обмеження цих критеріїв, особливо щодо есенціального тремору (ЕТ), тремору, пов'язаного із дистонією або іншими неврологічними порушеннями, а також фокальних треморів [18].

Тремор ХП, незалежно від того, чи це тремор у стані спокою, чи дії, є дуже варіативним симптомом [18].

Класичний тремор описується як *тремор спокою* з частотою від 3–7 Гц, часто асиметричний, який може пригнічуватися добровільними рухами. Тремор спокою має стереотипний ритмічний характер, переважно залучає дистальні відділи кінцівок, нижню щелепу, губи, проявляється у спокої, але зникає або різко зменшується при активному русі. Саме тремор у стані спокою є позитивним діагностичним критерієм ХП [19].

Порівняно з тремором у спокої, *дієвий тремор* при ХП характеризується вищими частотними коливаннями 4–9 Гц і виникає під час добровільного скорочення м'язів – ізольований постуральний тремор. Постуральний тремор проявляється при витягуванні рук проти сили тяжіння [20].

Однак не є рідкістю, коли компонент спокою поєднується із тремором дії, який у літературі зазвичай називають *кінетичним тремором* із частотою 7–12 Гц [21]. Кінетичний тремор помітний під час рухів рук, таких як письмо, або під час огляду «пальця до носа» [22].

Ре-емерджентний тремор – це форма поставного тремору, при якій «повторне виникнення» тремору з'являється після короткої затримки (секунди), коли руки утримуються в антигравітаційній позі [23].

Пацієнти з ХП можуть також проявляти дієвий тремор (тобто постуральний та/або кінетичний тремор), як самостійно, так і в комбінації, що в деяких випадках може мати значний функціональний вплив на рухи [23].

Незважаючи на ці клінічні відмінності, немає чіткого консенсусу щодо патофізіологічного зв'язку між тремором у стані спокою та дії, які часто розглядаються як єдина частина при ХП. Отже, залишається невизначеним, чи є тремор спокою та активності при ХП суворо взаємопов'язаними клінічними проявами, чи, радше, відображають незалежні гіперкінетичні розлади. Активний тремор, чистий чи змішаний із тремором спокою, часто спостерігається при ХП і має поширеність до 92%. Зроблено висновок, що тремтіння як у спокої, так і в поставі є невід'ємною частиною симптомів ХП, і що обидва тремори мають схожу частоту та фармакологічну реакцію на ранніх стадіях хвороби [24].

Тому тремор при ХП нещодавно був підкласифікований на чотири категорії на основі дослідженої феноменології: тип I – у якому тремор є чистим компонентом спокою 4–6 Гц; тип II – де тремор у спокої асоціюється з компонентом дії подібної частоти; тип III – при якому у пацієнтів спостерігається ізольований тремор дії; та тип IV – де співіснують змішаний тремор у стані спокою та дії, кожен із різною частотою, і пацієнт може мати ознаки ЕТ, окрім ХП [24]. Тобто, нова класифікація тремору запропонувала конструкцію ЕТ-plus для розрізнення пацієнтів із тремором спокою від чистого ЕТ. Причому, змішаний тремор визначається найпоширенішим типом тремору в пацієнтів з ХП згідно з запропонованою класифікацією, що допомагає краще зрозуміти загальну клінічну феноменологію ХП [24].

Треба зазначити, мало що відомо про еволюцію різних типів тремору з часом. Проводилися спостереження у оцінці швидкості прогресування різних типів тремору ХП протягом перебігу хвороби та перевірки, чи пов'язана наявність різних треморів із певними моторними та немоторними навантаженнями з часом. Досліджували, чи може наявність різних треморів передбачати конкретні траєкторії прогресування хвороби [25]. Ці дослідження показали, що різні типи тремору ХП мають різні еволюції протягом перебігу хвороби, можуть передбачати різні траєкторії прогресування хвороби та базуються на різних патофізіологічних механізмах.

Так, виникнення та інтенсивність тремору зменшувалися під час прогресування ХП з більш значним зменшенням тремору дії порівняно із тремором спокою та повторним тремором. Такі пацієнти мали м'якші моторні симптоми на початковому етапі, а також слабші моторні та немоторні прояви під час подальшого спостереження. Наявність спокою та повторного тремору передбачала зниження прогресування немоторних симптомів, а екшн-тремор (поставовий і кінетичний) є раннім симптомом ХП, який зменшується з прогресуванням хвороби [26].

Для оцінки тремору встановлено діагностичний стандарт ХП – Єдину шкалу оцінки хвороби Паркінсона Товариства рухових розладів (MDS-UPDRS). Шкала складається з чотирьох частин, які оцінюють немоторні та моторні симптоми, моторну функцію та моторні ускладнення при ХП [28].

Аналіз форм тремору має велике значення для діагностики ХП, при якому підвищений видимий неозброєним оком тремор є показником патологічного стану центральної нервової системи (ЦНС). У клінічній практиці *тремор оцінюють візуально і кількісно*, спостерігаючи за руками, що слідують за поставою у стані спокою [28].

Тест на постукування пальцями зазвичай використовується для оцінки моторної функції пацієнтів, при якому учасникам зазвичай пропонують якнайшвидше постукувати вказівним і великим пальцями протягом десяти повторень, щоб оцінити такі характеристики, як безперервність рухів, швидкість завершення та ослаблення амплітуди. Як критерій визначення тяжкості ХП та/або чи пов'язаний тремор із ХП, такі оцінки, здебільшого, базуються на суб'єктивних судженнях лікарів і є доволі неоднозначними, що ускладнює кількісну оцінку діагнозу та потребу в медичній допомозі [28].

Широке впровадження сучасних інформаційних технологій в медицину дозволяє суттєво підвищити якість діагностування тремору. Складності діагностики цього типу розладу зумовлені існуванням різних видів тремтіння, а використання новітніх наукомістких технологій, комп'ютерних

систем та радикально нових обчислювальних рішень штучного інтелекту (ШІ), дозволяє забезпечити системний рівень високотехнологічної цифрової діагностики та моніторингу. Комп'ютеризований метод аналізу є надзвичайно точним та ефективним для оцінки ступеня тремору пацієнтів, а математичне моделювання дозволяє отримати частотні характеристики змодельованих систем [29].

Ключовим в діагностиці різних видів тремтіння є частота осциляцій, що можливо визначити лише за допомогою спеціального обстеження – треморографії. *Треморографія* – це вид електроміографії, що дозволяє за допомогою рисунку спіралі зчитувати тонкі зміни параметрів організму (аналіз тремтіння) ще на доклінічних проявах хвороби та допомагає диференціювати різні види патології центральної нервової системи (ЦНС) [30]. За допомогою методики ідентифікації тремтіння рисунком спіралі розроблено технологію оцінювання стану пацієнтів з тремором із ХП. В основі даного методу лежить метод спостереження відхилення рисунку пацієнта відносно шаблонного «ідеального» рисунку спіралі. Гібридна модель аналізу анормальних станів Т-об'єктів побудована на основі теорії поширення хвильового сигналу, яка визначає посегментний опис 3D-елементів траєкторій анормальних неврологічних рухів (АНР) досліджуваного Т-об'єкта (кінцівки пацієнта) з урахуванням матриці когнітивних впливів груп нейро-вузлів КГМ (кори головного мозку) на сегменти руху. Цей тест діагностує мимовільну активність м'язів та їх реакцію на поступальні рухи в різних напрямках. Окрім спектрального аналізу отриманого сигналу, який надає інформацію про частоту тремору, використовується також радіус кута перетворення і швидкість перетворення [31].

М'язова активність людини несе багату інформацію, яка може відображати рухові патерни людини та стан хвороб або фізичних аномалій. М'язовий тремор спричинений розладами ЦНС при ХП – це аномальне явище руху м'язів, яке характеризується періодичними скороченнями або

розслабленнями на частотах від 2 до 8 Гц. Тому досягнення точного визначення нормальної або аномальної активності м'язів у реальному часі є критично важливим для моніторингу здоров'я людини, а оптимальне управління моторними симптомами та їхніми ускладненнями залежить, головним чином, від постійного виявлення їхнього перебігу, що веде до кращих рішень у лікуванні [31].

У міру того, як ХП краще розпізнається, з боку пацієнтів зростає попит на суворий контроль симптомів та терапевтичне навчання. Крім того, висока варіативність симптомів між пацієнтами та коливань всередині одного і того ж пацієнта потребує інноваційних інструментів, які допомагають лікарям та пацієнтам контролювати стан хвороби у їхньому звичайному середовищі проживання та призначати актуальне лікування. Останніми роками *носимі пристрої* (BWS), розроблені для виявлення людських сигналів, привертають дедалі більшу увагу. Сьогодні існують різні *датчики, що носяться на тілі*, призначені для моніторингу клінічних ознак ХП, таких як моторні коливання, дискінезія, тремор, брадикінезія, замерзання ходи (FoG) або порушення ходи [32].

Більшість існуючих пристроїв для виявлення руху пацієнтів із ХП використовують датчики інерціального вимірювального блоку (IMU) для опосередкованого визначення стану м'язів на основі інформації про прискорення руху в різних частинах тіла (зап'ястя, литки та талія) на кшталт системи для безперервного телемоніторингу PDMonitor, яку легко використовувати для полегшення прийняття рішень щодо лікування пацієнтів із ХП. Інші пристрої досягли виявлення нормальної або аномальної м'язової активності в різних частинах тіла і дозволяють оцінювати тремор м'язів при ХП за допомогою *Force Myography* (FMG) [33].

Привертає увагу ультраточувливий і розтяжний гнучкий п'єзоелектретний датчик тиску *Kirigami* для виявлення та оцінки м'язових треморів при ХП. Ультраточувливість і розтягуваність досягалися завдяки синтезу конструкції *Кірігамі*, у яких інтегрована технологія лазерної обробки була використана

для виготовлення повітряних щілин у шарі, чутливому до п'єзоелектрики, які потім були зібрані з гнучких електродів плівки AgNWs-PDMS для формування гнучкого сенсора. Завдяки інтегрованій конструкції сенсор досяг динамічної чутливості ≈ 725 пК/Н та деформаційної здатності 30%. У поєднанні з іншими сенсорними характеристиками, такими як швидкий час відгуку, низький ліміт виявлення, нечутливість до деформацій та відмінна вихідна стабільність і деформаційна стабільність, сенсор добре підходить для конформного запису сигналів руху м'язів. Крім того, датчик можна легко розширити до масиву 1×3 для розрізнення різних позицій тремтіння пальців і оцінки амплітуд тремору. У поєднанні з алгоритмами машинного навчання вона досягла точності класифікації 99,5%. Цей індивідуальний сенсор може використовуватися для оцінки рухів рук у пацієнтів із ХП, записуючи сигнали руху м'язів, тим самим кількісно оцінюючи MDS-UPDRS. З впровадженням алгоритмів машинного навчання було досягнуто приблизно 85% точності рейтингу. Тому цей надчутливий і розтяжний датчик має обіцянки відігравати значну роль у допоміжній діагностиці та реабілітаційному моніторингу треморів ХП в майбутньому [33].

1.3. Загальна характеристика препаратів для лікування хвороби Паркінсона

Сучасна фармакотерапія ХП включає кілька класів препаратів із різними механізмами дії (табл.1.1.). Розуміння їх фармакодинаміки є базою для аналізу профілів безпечності [34, 100, 105].

Складність тремору при ХП та широка й непередбачувана реакція на терапевтичні засоби викликають дискусії щодо того – коли, чому і з чого розпочати фармакотерапію цього захворювання [34].

Хвороба Паркінсона пов'язана з низьким рівнем хімічної речовини – званої дофаміном, у головному мозку.

**Класифікація препаратів для лікування хвороби Паркінсона та їх
характеристики**

Клас препарату	Препарати (представники)	Механізм дії	Основні показання	Клінічна роль
Леводопа / ДОФА-декарбоксилаза	Леводопа/Карбидопа, Леводопа/Бенсеразид	Попередник дофаміну; конвертується в мозку	Будь-яка стадія	«Платиновий» стандарт лікування
Агоністи дофаміну	Праміпексол, Ропінірол, Ротиготин, Каберголін	Пряма стимуляція D2/D3-рецепторів	Рання стадія ХП, флуктуації	Монотерапія, доповнення до леводопи
ІКОМ-Б (МАО-Б інгібітори)	Селегілін, Расагілін, Сафінамід	Інгібування МАО-Б → ↑ дофамін	Рання стадія, ад'ювант	Нейропротективний, антифлуктуаційний ефект
ІКОМ-О (COMT-інгібітори)	Ентакапон, Опікапон, Толкапон	Блокада катаболізму леводопи	Флуктуації wearing-off	Продовження дії леводопи
Антагоністи NMDA	Амантадину сульфат Амантадину хлорид	Блокада глутамату, посилення дофаміну	Дискінезії, рання стадія	Антидискінетичний ефект
М-холінолітики	Біпріиден, Тригексифенідил	Блокада мускаринових рецепторів	Тремор (переважно)	Другорядна, у пацієнтів <65 р.

Примітка: ІКОМ-Б — інгібітори моноаміноксидази типу Б; ІКОМ-О — інгібітори катехол-О-метилтрансферази; NMDA — N-метил-D-аспартат. (Складено на основі рекомендацій MDS (2022) та Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS)).

Як попередник дофамінових нейромедіаторів, леводопа проникає через гематоенцефалічний бар'єр і трансформується в дофамін у центральній нервовій системі (ЦНС), щоб він міг підвищити рівень цієї хімічної речовини.

Тому леводопа та інші дофамінергічні препарати вважаються першими терапевтичними варіантами для всіх моторних симптомів при ХП, включаючи тремор [35, 36]. Але прогресування та управління тремором при ХП можуть бути складними, оскільки реакція на дофамінергічні препарати може бути відносно слабкою, особливо у пацієнтів із тремор-домінантним ХП порівняно з акінетичним/жорстким підтипом, багато пацієнтів мають дофамінорезистентний тремор [37].

Хоча модифікація хвороби може вважатися головним викликом, практичне лікування моторних флуктуацій залишається однією з основних незадоволених потреб у ХП, що підтверджується кількістю нових речовин, які наразі перебувають у клінічній розробці для лікування моторних флуктуацій при ХП [38].

При зіткненні з моторними флуктуаціями ХП можуть застосовуватися різні стратегії для згладжування коливань стриатальної дофамінергічної стимуляції. Це може бути досягнуто шляхом адаптації пероральної терапії, тобто агоністів дофаміну, збільшення фракціонування доз леводопи, застосування тривалих формул леводопи, а також пригнічення деградації леводопи інгібіторами моноаміноксидази В (МАО-В) та інгібіторами катехол-О-метилтрансферази (COMT) [39].

Тому вибір оптимального агента може бути зумовлений або обмежений індивідуалізованими факторами. Ознаки, пов'язані з хворобою, такі як тяжкість тремору, чутливість до леводопи, а також фактори, пов'язані з пацієнтом, такі як вік, функціональний і когнітивний стан є визначальними у виборі фармакотерапії. Клініцистам потрібно ретельно дотримуватись рекомендацій у виборі відповідного варіанту лікування [40].

1.3.1. Леводопа

Леводопа (Levodopa) відноситься до фармакологічної групи дофаміноміметиків (протипаркінсонічні засоби), – це лівообертальний ізомер діоксифенілаланіну – попередника допаміну, в який леводопа перетворюється під впливом ферменту допа-декарбоксилази.

Протипаркінсонічна дія леводопи зумовлена її перетворенням на допамін безпосередньо в ЦНС, що призводить до поповнення дефіциту допаміну в ЦНС. Леводопа є найефективнішим препаратом для більшості пацієнтів із ХП і використовується як основний засіб для контролю проблемного тремору [41].

Хоча ефективність пероральних агоністів дофаміну при треморі ХП була доведена в контрольованих дослідженнях, немає доказів вищої антитреморної ефективності порівняно з леводопою. Початкове лікування леводопою забезпечує кращу моторну користь порівняно з лікуванням агоністами дофаміну (ДА) [42]. Тому, поки не будуть розроблені більш ефективні методи забезпечення стабільних концентрацій дофаміну, наявні дані підтверджують використання леводопи як початкового симптоматичного лікування у більшості пацієнтів із ХП [43].

Відомо, що вплив леводопи найбільший для брадикінезії, тоді як вплив на контроль тремору відносно варіативний. Сприятливі ефекти більш виражені для тремору спокою та повторного виникнення компонентів порівняно з кінетичним або чистим постуральним тремором. Загалом, він варіюється від відсутності об'єктивної клінічної відповіді до 80% зниження тремору [43]. Дослідження цієї реакції зумовило запропоновану класифікацію тремору на три підтипи: чутливий до дофаміну, стійкий до дофаміну та частково перекриваюча проміжна група. Доза та тривалість лікування, необхідні для визнання тремору дофаміново-резистентним, поки що не визначені [44].

Погана реакція у деяких пацієнтів частково може бути пов'язана з псевдорезистентністю – явищем, при якому симптоми, чутливі до леводопи, помилково виглядають резистентними [45]. Фактори, що призводять до псевдорезистентності, включають шлунково-кишкову дисфункцію, що призводить до поганого засвоєння, або дієти з високим вмістом білка, що заважають дії леводопи. Це відбувається в контексті двох основних механізмів, які сприяють неоптимальній реакції. Перший стосується

порушення рухливості кишечника, що призводить до вторинного надмірного росту бактерій, а точніше – надмірного бактеріального вироблення ферменту тирозин декарбоксилази (TDC). Цей фермент може перетворювати леводопу на дофамін у кишечнику, тим самим ускладнюючи потрапляння в кровообіг і, відповідно, у мозок [45]. Другий – системної індукції ферменту ароматичної L-амінокислоти декарбоксилази (AADC), що призводить до передчасного перетворення леводопи на дофамін, знову ж таки, обмежуючи біодоступність у мозку. Крім того, когнітивний стрес є відомим фактором, який пом'якшує терапевтичний ефект дофаміну [46].

Початкова доза леводопи низька (50 мг тричі на день); у початковому періоді рекомендують не перевищувати дозу 400 мг. Оскільки ефект леводопи, як очікується, буде залежним від дози для контролю тремору, зрештою може знадобитися збільшення дози, навіть якщо інші симптоми демонструють сильну реакцію на нижчі дози. Тому доза може поступово збільшуватися через дні/тижні, залежно від відповіді на лікування. Однак основна проблема залишається пов'язаною з максимальною дозою, яка може бути обмежена через потенційні побічні ефекти, такі як нудота, блювання, дискінезії або галюцинації. Молоді пацієнти більш схильні до розвитку дискінезії. Крім того, деякі дослідження припускають, що при вищій дозі леводопи тремор може посилюватися. Зменшення дози сприяє зменшенню побічних ефектів, але часто симптоми ХП можуть посилюватися [47].

Ще однією поширеною проблемою є феномен «зношування», тобто скорочення тривалості дії леводопи. Спостерігається флюктуація стану пацієнта впродовж дня. Коливання рухової активності спостерігаються у більшості пацієнтів, які тривалий час отримують лікування пероральною леводопою. Поступово зменшуються періоди часу, протягом яких зберігається терапевтичний ефект від кожної дози леводопи, і симптоми паркінсонізму проявляються до приймання наступної дози препарату. Це явище «виснаження ефекту дози» спочатку можна контролювати завдяки коригуванню дози та/або інтервалу дозування, використання препаратів з

уповільненим вивільненням або додавання агоністів дофаміну. Однак тривалість або тяжкість таких флуктуацій часто прогресує, зумовлюючи значну інвалідизацію, пов'язану з ХП, яку часто лікарі недооцінюють, але яка суттєво знижує якість життя пацієнтів [47].

Одна зі стратегій – посилити доставку леводопи до мозку шляхом спільного введення з інгібіторами периферичної допа-декарбоксилази та катехол-О-метилтрансферази (COMT). У цьому контексті рекомендується поєднувати леводопу з периферичними інгібіторами допа-декарбоксилази (карбідопи, бенсеразид, ентакапон), які інгібують метаболізм леводопи поза ЦНС і таким чином зменшують тяжкість периферичних побічних ефектів, що дає можливість суттєво зменшити дозу леводопи [48].

Леводопа, карбідопи та ентакапон (LCE), доступні у різних комбінаціях фіксованої дози як брендowana формула Stalevo (Orion Pharma), були розроблені для задоволення цієї потреби і використовуються майже 20 років [49]. В Україні препарат Сталево представлений у чотирьох дозуваннях, із діапазоном доз леводопи 50-200 мг, із кратністю 50 мг, і відповідними схемами дозування: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг леводопи, 12,5 мг карбідопи, 200 мг ентакапону або 100 мг леводопи, 25 мг карбідопи, 200 мг ентакапону, або 150 мг леводопи, 37,5 мг карбідопи, 200 мг ентакапону, або 200 мг леводопи, 50 мг карбідопи, 200 мг ентакапону. Це означає, що пацієнти мають отримувати першу дозу леводопи, достатню для лікування та запобігання ранковій акінезії, а потім приймати менші дози, щоб уникнути розвитку дискінезії [50].

Ефективність застосування препаратів прив'язується до стану пробудження. На ранній стадії лікування у перші декілька років препарат приймають за схемою з 5-годинним інтервалом: близько 7-ї години ранку, в обід та в 5 год вечора (якщо пацієнт не спить з 7 год ранку до 10 год вечора). Поки відбувається період корекції дози (перші 1-2 місяців лікування), препарат приймають із їжею, в подальшому натще, наприклад, за 30-45 хв до прийому їжі, для забезпечення більш надійного початку дії та всмоктування.

Виключенням з правил є препарати-депо, які адсорбуються краще після прийому їжі. Біодоступність препаратів-депо близько 70% у порівнянні зі стандартними препаратами, пікова концентрація в плазмі нижча, тривалість ефекту більша, початок дії повільніший (впродовж 2-х годин) [21].

Водорозчинні препарати, як наприклад препарат українського виробника Madopar® (N04B A02 леводопа з інгібітором декарбоксилази – PLP-ферменту, відповідального за синтез нейромедіаторів дофаміну та серотоніну), мають найшвидший початок дії [51].

Довготривалі форми леводопи та леводопи з ентакапоном не відрізняються за ефективністю від леводопи з негайним вивільненням для моторних симптомів на ранніх етапах захворювання. До того ж ентакапон в умовах реальної практики не тільки поліпшує дію леводопи, але й ефективно застосовується разом з MAO-B та агоністами дофаміну. Після двох десятиліть використання ентакапон лишається важливим та ефективним компонентом фармакотерапії пацієнтів із ХП [52].

1.3.2. Дофамінові агоністи

Агоністи дофаміну (ДА) – клас лікарських препаратів, що мають здатність безпосередньо стимулювати дофамінергічні рецептори, забезпечуючи сильніший ефект ендогенного дофаміну і широко використовуються в лікуванні патології, що супроводжується дефіцитом дофамінергічної нейротрансмісії, класичним прикладом якої є ХП [53].

Порівняно з леводопою, ДА як початкове лікування, пов'язані з меншою частотою моторних ускладнень на ранніх етапах лікування ХП. Їх можна використовувати як початкову монотерапію або як ад'ювантне доповнення до леводопи [53].

Праміпексол, апоморфін, перголід та інші ДА можуть посилювати ефект леводопи, забезпечуючи кращий контроль тремтіння [53].

Додавання праміпексолу до леводопи призводить до приблизно 45% зниження показників тремору за Єдиною шкалою оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS) та значно нижчого рівня тремору під час неспання [54].

Апоморфін – це потужний, відносно короткодійний ДА, який можна вводити за допомогою безперервного підшкірного інфузійного насоса або періодично під'язикової та підшкірної ін'єкції. Апоморфін діє на тремор подібно до леводопи, але із значно меншою середньою тривалістю дії [55].

Ропінірол, агоніст дофаміну на основі індолу з високою спорідненістю до рецепторів D2, D3 і D4, широко використовується для лікування ХП та синдрому неспокійних ніг (РЛС) завдяки своїм нейропротективним ефектам і здатності пом'якшувати моторні ускладнення, викликані леводопою. Але, незважаючи на добре встановлену клінічну ефективність і фармакокінетику, що характеризуються швидким всмоктуванням, метаболізмом печінки та домінуючим нирковим виділенням, комплексне аналітичне профілювання ропініролу залишається неповним, особливо у методах індикації стабільності, дослідженнях примусового розкладу та характеристиці домішок [56].

Таким чином, в порівнянні різних формул ДА мало доказів того, що якась одна формула або метод введення є кращими. Хоча ефективність пероральних ДА при треморі ХП була доведена в контрольованих дослідженнях, немає доказів вищої антитреморної ефективності порівняно з леводопою [21].

Леводопа та ДА мають порівнянні профілі дофамінергічних побічних ефектів. Додатковим дозозалежним побічним ефектом, пов'язаним із ДА, є розвиток розладу імпульсного контролю (ІКД), який, за оцінками, має до 50% кумулятивного ризику захворюваності протягом п'яти років і є вищим ніж при леводопі [56].

Ропінірол, праміпексол і ротиготин більше не рекомендуються як ліки першої лінії, через ризик аугментації, ятрогенного погіршення симптомів, що щорічно становить 7%-10% при прийомі цих препаратів [57].

Ранній початок дофамінергічної терапії не призводить до зміни перебігу захворювання, додавання ДА або антихолінергічних препаратів може призвести до зменшення тремору але не знижує ступінь інвалідності.

Правило оптимального прийняття рішень покращує середню зміну від початкового рівня в балах за шкалою MDS-UPDRS (Єдина шкала оцінки хвороби Паркінсона Товариства рухових розладів) (Частина 3) рухової функції порівняно з призначенням усім пацієнтам ДА та забезпечує меншу середню ймовірність рухових ускладнень, ніж при призначенні всім пацієнтам монотерапію леводопою [56, 57].

1.3.3. Інгібітори моноаміноксидази В (MAO-B) та катехол-О-метилтрансферази (COMT)

Інгібітори моноаміноксидази В (MAO-B) та катехол-О-метилтрансферази (COMT) є основними стратегіями для зменшення деградації леводопи, а отже, для посилення та подовження її впливу на стриатальну дофамінергічну нейротрансмісію у пацієнтів із ХП [58].

Інгібітори моноаміноксидази типу В (MAO-B) разом із блокаторами каналів (MAO-B plus) – це новий клас антипаркінсонічних препаратів із додатковими механізмами дії через їхню властивість як блокаторів іонних каналів [59, 60].

Інгібітори MAO-B діють, підвищуючи біодоступність центральних моноамінів, зокрема дофаміну. MAO-B використовуються для полегшення симптомів шляхом зменшення деградації дофаміну, каталізованого моноаміноксидазою; таким чином, зберігається функціональний рівень дофаміну. Вони можуть бути дуже ефективними для покращення моторних і немоторних симптомів на ранніх стадіях ХП, що може відтермінувати потребу в леводопі [61]. Пом'якшуючий позитивний вплив інгібіторів MAO-B на моторні симптоми помітно більший при акінетичних/жорстких типах ХП порівняно з тремором-домінантним ХП [62].

Наразі інгібітори MAO-B – селегілін, сафінамід і расагілін – схвалені для лікування ХП. Але, окрім доведеного симптоматичного ефекту у моно- та комбінованих терапіях з леводопою, нейропротективний ефект цих препаратів неодноразово ставав предметом обговорень. Існують докази того,

що прийом інгібіторів МАО-В може сповільнювати прогресування хвороби, але дані досліджень суперечливі [63].

(R)-Гомобензилісні аміни є ключовими у структурі (R)-селегіліну, препараті, який широко використовується в клінічній практиці для зменшення симптомів ранньої стадії ХП. Фармакологічний ефект (R)-селегіліну полягає в тому, що він діє як селективний необоротний інгібітор МАО-В, уповільнюючи розщеплення певних природних речовин у мозку (наприклад, дофамін, норадреналін і серотонін) [64].

Селегілін схвалений як для моно, так і для комбінованої терапії. Симптоматичний ефект монотерапії можна оцінити як низький або помірний, але речовина отримує кращу оцінку у поєднанні з леводопою або карбідопою. У такому випадку селегілін демонструє, серед іншого, ефект згладжування леводопи і корисний для лікування акінезії після закінчення дози. Селегілін, зазвичай, призначають у дозі 5-10 мг (звичайна доза – 10 мг/шп), дається в одній або двох порціях; вищі дози не рекомендуються [65].

Найпоширенішим побічним ефектом селегіну є безсоння, яке особливо виникає, коли речовину вводять пізно вдень або ввечері. З цієї причини рекомендується введення ліків вранці або опівдні після прийому їжі. У поєднанні з леводопою можуть виникати стани сплутаності та галюцинації, а також дискінезії, викликані леводопою, можуть загострюватися. Селегілін може посилювати ортостатичну гіпотензію [65].

Сафінамід – це міжнародна назва активного інгредієнта препарату під торговою маркою Xadago® для лікування ХП. Сафінамід є похідним α -аміноамідів із унікальним механізмом дії, що включає селективне та оборотне інгібування МАО-В, залежне від застосування блокування Na-каналу та модуляцію каналу Ca, що призводить до модуляції аномального вивільнення глутамату, а також дофамінергічний і недофамінергічний режим дії, зокрема блокуючи напругозалежні натрієві канали. Сафінамід має подвійну дію, він модулює як дофамінергічну, так і глутаматергічну системи, що позитивно впливає на моторні та немоторні симптоми ХП [66].

Згідно повідомлень, сафінамід значно полегшує моторні флуктуації без збільшення проблемної дискінезії завдяки своєму унікальному подвійному механізму – він не тільки блокує фермент MAO-B, але й впливає на активність глутамату у мозку, що може забезпечити додаткові переваги для контролю рухів пацієнтам із ХП, порівняно з плацебо чи іншими препаратами [67].

Дослідження SYNAPSES (спостережливе, європейське, багатоцентрове ретроспективно-проспективне когортне дослідження) підтверджує хороший профіль безпеки сафінаміду навіть у спеціальних групах пацієнтів – моторні ускладнення та моторні показники покращуються, а клінічно значущі результати за шкалою UPDRS зберігаються в довгостроковій перспективі [68].

Перехід від расагіліну до сафінаміду демонструє покращення явищ зменшення «зносу», який визначається як повторюване, передбачуване погіршення симптомів паркінсонізму наприкінці прийому леводопи, доки наступна доза не досягне клінічного ефекту. У такій ситуації сафінамід може бути корисним для зниження загальної добової дози леводопи, покращення часу ВИМКНЕННЯ та ВКЛЮЧЕННЯ (OFF time – ON time) без проблемних дискінезій, а також бути більш ефективним за інші інгібітори MAO-B [69]. Тому сьогодні сафінамід схвалений лише для комбінованої терапії з леводопою, коли виникають моторні флуктуації [70].

У свою чергу, поєднання сафінаміду з інгібітором COMT опікапоном в одній капсулі є перспективною альтернативою в майбутньому лікуванні, яка спрощує медикаментозну терапію при ХП. Обидва препарати доповнюють один одного за способом застосування та ефективністю при моторних ускладненнях як доповнення до терапії леводопою [71].

Расагілін (N-пропаргіл-1-[R]-аміноїндан) – потужний, високоселективний і незворотний інгібітор моноаміноксидази типу В другого покоління і має у п'ять-десять разів сильніше інгібування MAO-B, ніж селегілін [72]. Пероральний расагілін (Azilect®) як монотерапія або як

додаток до леводопи є корисним варіантом для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів із ХП. Його біодоступність досягає приблизно 36%, і вона жодним чином не порушується при вживанні їжі. Расагілін вибірково досліджували як монотерапію або як ад'ювантну терапію до леводопи у пацієнтів із тремор-домінуючою ХП, і було виявлено, що він має значний вплив на зменшення тремору вже через 10 тижнів після початку лікування [73]. Як додаткова терапія до леводопи у пацієнтів із прогресуючою ХП, расагілін 0,5 або 1 мг/день суттєво зменшує загальний добовий час «відключення» [74]. Расагілін має симптоматичний спосіб лікування як на ранніх, так і на пізніх стадіях. Переносимість расагіліну класифікується як добра, а побічні реакції відповідають реакціям на селегілін [75].

Порівняно із монотерапією леводопою, комбінована терапія MAO-B та леводопи визначається значно ефективнішою: середня різниця становить 2,74 (1,26-4,18) за Єдиною шкалою оцінювання хвороби Паркінсона (UPDRS) III для селегіліну, 2,67 (1,45-3,87) для сафінамід, 2,2 (0,98-3,64) для зонісамід та 2,04 (1,24-2,87) для расагіліну. Суттєвих відмінностей між MAO-B не виявлено. За кумулятивними результатами рейтингу сафінамід 100 мг та расагілін 1 мг посіли перше місце у покращенні UPDRS III та UPDRS II відповідно. Зонісамід 100 мг посів перше місце у зменшенні часу «вимкнення». Щодо результатів безпеки, расагілін був пов'язаний із вищою частотою побічних ефектів, ніж плацебо та сафінамід. MAO-B plus мали вищу ймовірність бути безпечнішими агентами порівняно зі звичайними MAO-B [76].

Паралельне призначення інгібіторів MAO-B протипоказане в зв'язку з ризиком розвитку гіпертонічного кризу [77].

1.3.4. Антихолінергічні засоби

Антихолінергічні препарати (холінолітики, холіноблокатори) – препарати, які послаблюють, запобігають або припиняють взаємодію ацетилхоліну з холінорецепторами. Блокуючи холінорецептори, ці препарати виявляють дію, протилежну дії ацетилхоліну [78].

Антихолінергічні препарати класифікуються залежно від типу холінорецепторів, які вони блокують: М-холіноблокатори – міорелаксанти та Н-холіноблокатори – гангліоблокатори.

Антихолінергіки допустимі для симптоматичного лікування ХП і можуть використовуватися і як монотерапія, так і як частина комбінованих режимів. Стверджується, що вони мають кращий вплив на тремор і ефективніші за плацебо у покращенні моторної функції при ХП, але сила антитреморного ефекту антихолінергіків зазвичай нижча, ніж у леводопи [79]. Антихолінергічні препарати, включно з тригексифенідилом і бензтропіном, можуть розглядатися, якщо контроль тремору недостатній за допомогою ДА [80].

Зазвичай вважається, що вони пов'язані з менш сприятливим профілем побічних ефектів, ніж інші антипаркінсонічні препарати, особливо щодо прояву нейропсихіатричних та когнітивних побічних явищ, тому антихолінергіки застосовуються дуже рідко залежно від моторних симптомів, віку та багатьох інших факторів. Ці фактори обмежили використання антихолінергічних препаратів, оскільки вони були поширеною причиною невідповідності. К

рім того, показники результатів цих агентів значно різняться. У деяких дослідженнях було виявлено значне покращення тремору, тоді як інші показали слабку реакцію тремору, але з покращенням брадикінезії та жорсткості. Через потенційні побічні ефекти антихолінергіки слід застосовувати лише для молодих пацієнтів із тремором-домінантним типом ХП, які не покращилися за допомогою ДА. Якщо таке лікування призначено, важливо дотримуватись повільного зниження дози, оскільки швидке припинення може викликати різке загострення паркінсонізму [80].

1.3.5. Інші засоби, які застосовують при хворобі Паркінсона

Клозапін – це антипсихотичний засіб, який часто використовується при лікуванні шизофренії та психозу, викликаного ліками. Це був перший препарат, який виявився ефективним антипсихотиком при хворобі

Паркінсона, який не погіршував моторну функцію і міг покращити тремор [81]. Точний механізм, за допомогою якого він проявляє антитреморний ефект досьогодні ще не повністю вивчений, але його можна пояснити його антихолінергічними та антисеротонінергічними властивостями [82].

Сьогодні клозапін вважають унікальним препаратом для людей із ХП. Він має відмінний антитреморний ефект, підтверджений у дослідженнях. Оцінка тремору за Єдиною шкалою оцінки хвороби Паркінсона у пацієнтів покращилася на 1 бал, що є статистично та клінічно значущою перевагою клозапіну. Він особливо корисний при треморі спокою, який не реагує на леводопу [83].

Огляд безпеки атипівних антипсихотиків у лікуванні ХП показав, що клозапін безпечніший у використанні, ніж будь-який препарат, окрім пімавансерину. Але із-за можливості гранулоцитопенії потрібна система гемолітичного моніторингу, що потребує щотижневого аналізу крові протягом 6 місяців, потім двотижневих обстежень протягом 6 місяців, а потім щомісячних обстежень.

Седація є поширеним побічним ефектом клозапіну, який часто обмежує переносимість дози [83]. З іншого боку, седація часто є корисною, оскільки психотичні симптоми ХП зазвичай посилюються вночі, порушуючи сон пацієнта та доглядальників. Сон всю ніч може бути пов'язаний із кращим і швидшим антипсихотичним ефектом клозапіну [84].

Слиновиділення може посилюватися, але трапляється рідко, а також можлива ортостатична гіпотензія. Довгострокові дані свідчать, що препарат триває довше, ніж інші антипсихотики у лікуванні ХП. Тривалість прийому клозапіну порівняно з іншими антипсихотиками свідчить про значне покращення якості життя пацієнтів [84].

Пропранолол – це неселективний β -блокатор, який протидіє дії адреналіну та норадреналіну як на β_1 , так і на β_2 адренергічних рецепторах по всьому тілу, він також широко використовується для лікування ЕТ. Однак механізми *in vivo* схем, за допомогою яких пропранолол зменшує тремор,

залишаються неясними [85]. Результати досліджень свідчать, що пропранолол має загальний, контекстно-незалежний, зменшуючий тремор ефект, який може реалізовуватися на рівні первинної моторної кори. Він може покращити постуральну складову тремору при ХП і клінічно корисний у контексті пов'язаної тривоги та стресу, які посилюють тремор. Пропранолол суттєво знижував активність пов'язану з тремором у моторній корі незалежно від когнітивного навантаження (основний ефект) [86]. Однак ефективність зазвичай не підтримується, і значна частина пацієнтів зрештою припиняє прийом препарату через швидку толерантність, втрату початкової реакції та підвищений ризик ортостатичної гіпотонії [87].

Як і антихолінергічні засоби, бета-адреноблокатори слід поступово зменшувати зменшення, щоб запобігти симптомам відміни [88].

Недофамінергічні нейромедіатори, такі як аденозин, норадреналін, серотонін, глутамат і ацетилхолін, беруть участь у розвитку ХП і сприяють її симптомам. Тому недофамінергічні рецептори є ключовими мішенями для розробки нових препаратів для контролю моторних симптомів при ХП без потенційних побічних ефектів замісної дофамінової терапії [89].

Найперспективнішою галуззю досліджень недофамінергічних мішеней є зменшення моторних ускладнень ХП, спричинених традиційною дофаміновою замісною терапією, включно з моторними флуктуаціями та дискінезією, викликаною леводопою.

Продовжуються дослідження нових серотонінергічних та глутаматергічних засобів для покращення моторних коливань [89]. Застосування препаратів, наряду із сповільненням захворювання, може викликати цілу низку небажаних побічних проявів, серед яких шлунково-кишкові розлади, порушення сну, кардіальні прояви, розлади імпульсного контролю, синдром відміни [90-95].

Терапевтичні варіанти включають клоназепам, будіпін, зонісамід, амантадин і міртазапін, усі з яких демонструють різні ступені нетривалого

контролю тремору. Амантадин з подовженим вивільненням був схвалений для лікування дискінезії, індукованої леводопом [96].

Зуранолон – новий позитивний алостеричний модулятор рецепторів гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), покращує показники тремору на 40% при використанні як ад'ювантного засобу з дофамінергічною терапією [97].

Не очікується, що недофамінергічні препарати замінять дофамінергічні стратегії. Існують певні обмеження для цих нових терапій, такі як поточні доклінічні або ранні клінічні фази з невеликими вибірками, втім подальші дослідження цих препаратів можуть призвести до нових підходів із позитивними клінічними наслідками.

Майбутні медикаментозні методи мають бути спрямовані на вирішення запобігання прогресуванню моторних симптомів через нейропротективні стратегії, такі як генна терапія, імунотерапія, спрямована на альфа-синуклеїн, та нейровідновлювальні підходи, що сприяють нейрогенезу та синаптичній пластичності [21].

Ще одним напрямком у складній терапії цих розладів є додавання рослинних препаратів. Вивчалися психотропні та нейротропні властивості оригінального деалкоголізованого екстракту листя *Acorus calamus* (аїру звичайного) у дозах 1 і 5 мл/кг. Виявлено, що екстракт листя *Acorus calamus* має дозозалежний вплив на рухому, орієнтувальну-дослідницьку активність, а також на м'язовий тонус і координацію рухів експериментальних тварин [98].

Отримані дані свідчать про необхідність подальших поглиблених досліджень для створення на їх основі ефективних препаратів для корекції порушень функції нервової системи.

При сучасному зростанні психічних та неврологічних розладів, що виникають внаслідок постійного впливу стресових факторів та соціально-економічної напруженості, рослинні препарати можуть бути знахідкою у комплексній терапії цих розладів [98].

Висновки до розділу 1

1. Проведено огляд літературних джерел щодо етіології, патогенезу, клінічних ознак хвороби Паркінсона, у тому числі й при тремор-домінуючій формі захворювання.
2. Проведена оцінка немоторних та моторних симптомів у пацієнтів із різними клінічними формами хвороби Паркінсона, приділена увага дослідженню тремору, як обтяжуючого моторного симптому при тремор-домінуючій формі захворювання.
3. Розглянуто класифікацію, номенклатуру, механізми дії протитреморних препаратів, які застосовуються при комплексній терапії хвороби Паркінсона.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі дослідження для вивчення сучасного стану фармацевтичного ринку України у сегменті протипаркінсонічних засобів було опрацьовано дані Державного реєстру лікарських засобів [99]. У ході роботи проаналізовано 95 найменування протипаркінсонічних препаратів. Основну увагу було приділено засобам, спрямованим на купірування рухових розладів як провідного клінічного прояву хвороби Паркінсона.

Формування переліку досліджуваних антипаркінсонічних препаратів базувалося на положеннях Стандарту медичної допомоги «Діагностика та лікування хвороби Паркінсона», затвердженому наказом МОЗ України № 389 від 23 березня 2026 року [105] щодо лікування невідкладних станів та рухових порушень. Зокрема, було проаналізовано засоби, що мають доведену ефективність у купіруванні інвалідизуючого тремору та моторних флуктуацій.

Об'єктом дослідження слугували дані щодо випадків побічних реакцій (ПР) або відсутності ефективності (ВЕ) препаратів, які згідно з класифікацією АТС відносять до групи N04 «Протипаркінсонічні засоби» [100].

Відповідно до структури АТС, аналізу підлягали засоби наступних підгруп:

- N04A — Антихолінергічні засоби (N04AA — третинні аміни);
N04B — Допамінергічні засоби (N04BA — ДОФА та його похідні; N04BB — похідні адамантану; N04BC — агоністи допаміну; N04BD — інгібітори моноаміноксидази типу B) [8, 100].

Наявність протипаркінсонічних ліків у Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення визначали згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 березня 2026 року № 324 [106] та Національного

перелік основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 [107].

У дослідженні використовували дані щодо безпеки та ефективності як монокомпонентних, так і комбінованих засобів [101]. Для оцінки профілю безпеки було опрацьовано масив повідомлень про ПР та/або ВЕ за період 2020–2025 рр. Інформаційною базою слугували дані Державного експертного центру (ДЕЦ) МОЗ України та Автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду (АІСФ) [102].

Методологія дослідження базувалася на чинній нормативно-правовій базі України щодо регламенту здійснення фармаконагляду [102]:

1. Наказ МОЗ України № 898 від 27.12.2006 р. «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду» (зі змінами);
2. Наказ МОЗ України № 996 від 26.09.2016 р. «Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України».

Для систематизації даних за кожним випадком враховували торговельну назву лікарського засобу, клінічний перебіг реакції, її наслідки та верифікований ступінь причинно-наслідкового зв'язку. Типізацію небажаних явищ (серйозні/несерйозні; типи А, В, С, D) здійснювали відповідно до нормативної бази України та методичних рекомендацій ВООЗ.

Для верифікації отриманих результатів проведено компаративний аналіз вітчизняних даних із показниками глобальної бази ВООЗ (VigiBase) та системи EudraVigilance [103].

Зважаючи на те, що наразі в Україні діє Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), а впровадження МКХ-11 заплановано на січень 2027 року, для аналізу кодувань захворювання у картах-повідомленнях застосовували код G20: Хвороба Паркінсона [104].

Нами було проаналізовано випадки ПР/ВЕ протипаркінсонічних засобів за період 2020-2025 рр. які знаходяться у базі ДЕЦ МОЗ України. За період 2020-2025 рр. ДЕЦ МОЗ України отримав 116 404 карти повідомлення про ПР/ВЕ. Про випадки ПР/ВЕ препаратів групи N04 – Протипаркінсонічні

засоби за вказаний період було надіслано 49 карт-повідомлень,. Що становить 0,04% від усіх випадків ПР/ВЕ.

Для оцінки валідності рапортування про ПР препаратів в базах 103.

VigiAccess використовували критерій aROR (Adjusted Reporting Odds Ratio)/ 95% CI), який висвітлює взаємозв'язок між препаратом і певною побічною дією. Показник aROR > 1 свідчить про те, що про цю ПР повідомляють частіше саме для цього препарату.

При перевірці перекладу іноземних джерел застосовували ШІ (ChatGPT).

Висновки до розділу 2

1. Аналіз асортименту протипаркінсонічних засобів в Україні базується на інтеграції даних Державного реєстру, спеціалізованих довідкових систем («Компендіум») та актуальних державних програм реімбурсації, що дозволяє об'єктивно оцінити доступність 93 препаратів різних фармакологічних груп для населення станом на 2025 рік.

2. Ретроспективне дослідження побічних реакцій та випадків відсутності ефективності засобів груп N04A та N04B (за період 2020–2025 рр.) здійснювався із застосуванням багаторівневого аналізу: від опрацювання національних повідомлень у системі АІСФ до компаративного зіставлення з глобальними базами даних BOO3 (VigiBase) та EudraVigilance.

3. Науковий підхід до типізації небажаних явищ та кодування захворювань (код G20 за МКХ-10) повністю регламентований чинною нормативно-правовою базою МОЗ України та міжнародними стандартами.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ ЩОДО НАЯВНОСТІ ПРОТИПАРКІНСОНІЧНИХ ЗАСОБІВ

3.1. Аналіз асортименту антипаркінсонічних протитреморних засобів на фармацевтичному ринку України

Одним із завдань нашої роботи був аналіз номенклатури антипаркінсонічних протитреморних засобів на фармацевтичному ринку України. Дослідження проводили відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України [99].

Встановлено що станом на 20.12.2025 року у реєстрі міститься інформація про 14 897 лікарських засобів, серед яких вітчизняного виробництва – 4676, іноземного – 10 221. Нами було проведено пошук зареєстрованих препаратів із групи N04 «Протипаркінсонічні засоби».

Результати наведено в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Співвідношення протипаркінсонічних протитреморних засобів вітчизняного та іноземного виробництва на фармацевтичному ринку України

Підгрупа протипаркінсонічних засобів	Загальна кількість зареєстрованих препаратів	Вітчизняного виробництва	Іноземного виробництва
N04A антихолінергічні засоби	4	2	2
N04B — Допамінергічні засоби	91	31	60
Усього	95	33	62

Наразі в Україні налічується 95 протипаркінсонічних засобів, що становить 0,63% від усіх препаратів, зареєстрованих в Україні.

Встановлено, що 3,22% протипаркінсонічних засобів приходить на групу холінолітичних засобів (N04A А, третинні аміни), а 96,7% складають дофамінергічні засоби (код групи за класифікатором АТК –N04В, дофамінергічні засоби). Серед останніх 61 препарат відноситься до підгрупи агоністів дофамінових рецепторів (АДР), що складає 65,5% усіх протипаркінсонічних засобів, зареєстрованих на фармринку України (рис. 3.1.).

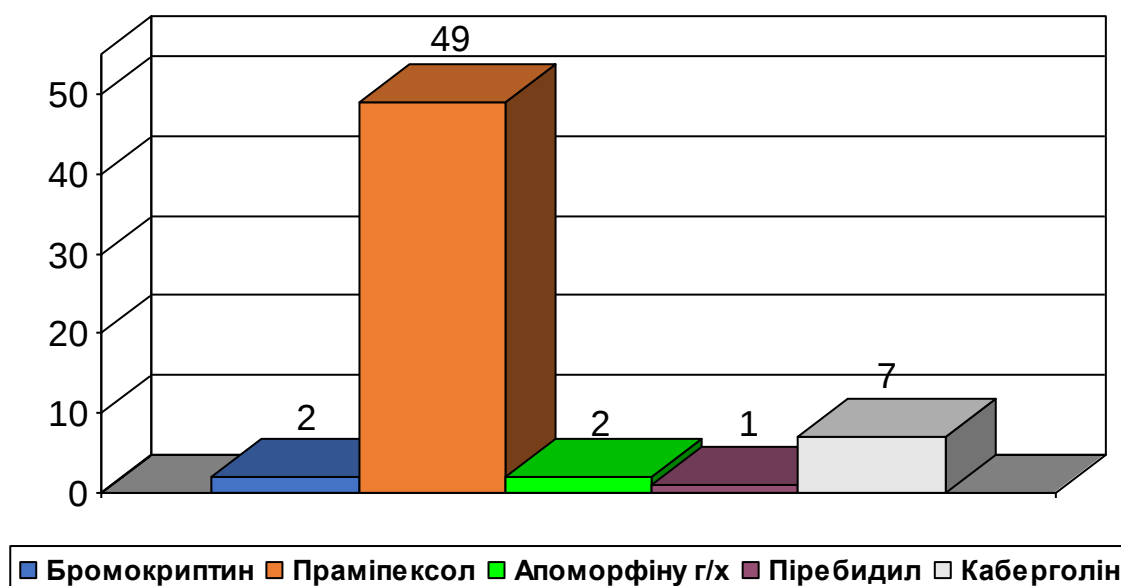


Рис 3.1. Перелік АДР, зареєстрованих на фармринку України (березень 2026 року).

Найбільша кількість препаратів із підгрупи АДР приходить на праміпексол (80,3%), найменша (1,63%) - на піребидил.

З підгрупи N04B A02 – леводопа з інгібітором декарбоксилази на фармацевтичному ринку України налічується 8 препаратів, з підгрупи N04B A03 Леводопа, інгібітор декарбоксилази та інгібітор катехол-О-метилтрансферази (COMT) – 8 препаратів; з підгрупи N04B В – похідні адамантану налічується 5 препаратів. З підгрупи N04B D – інгібітори

моноаміноксидази типу В наявні 8 препаратів разагіліну та 1 препарат селегіліну. Усього до цих підгруп входить 30 препаратів.

Тож на фармацевтичному ринку України присутні усі класи антитреморних протипаркінсонічних засобів.

3.2 Аналіз наявності антипаркінсонічних засобів відповідно до національних стандартів лікування хвороби Паркінсона, переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення та Національного переліку основних лікарських засобів

З 2026 року в Україні відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 389 від 23 березня 2026 року почав діяти оновлений стандарт медичної допомоги діагностика та лікування хвороби Паркінсона [105].

На основі ретельного аналізу національного Стандарту медичної допомоги «Діагностика та лікування хвороби Паркінсона» нами було виокремлено перелік лікарських засобів, які становлять основу фармакотерапії захворювання в Україні. Пріоритетну групу склали антитреморні засоби, а саме препарати леводопи, агоністи дофамінових рецепторів, інгібітори MAO-B та антихолінергічні засоби, застосування яких передбачено протоколом лікування (табл. 3.2).

У стандарті наявні посилання на застосування препаратів леводопи зі звичайним вивільненням в комбінації з блокаторами допадекарбоксілази (карбідopa або бенсеразид), праміпексола, ропінірола, апоморфіну, амантадину, селегіліну, разагіліну, а також антихолінергічних препаратів (без вказання саме яких чи конкретизації підгрупи). На наш погляд, було б доцільно у даному стандарті використовувати не загальну назву фармгрупи, а вказати непатентовані міжнародні назви конкретних антихолінергічних засобів. Фармакологічна група антихолінергічних засобів досить велика, ці засоби відрізняються за фармакокінетикою, фармакодинамікою, показаннями

для застосування [78, 100]. При лікуванні ХП використовують антихолінергічні препарати із групи N04AA — третинні аміни, а саме біперидену лактат та тригексифенідилу гідрохлорид, тож у стандарті доцільно було б вказати або цю підгрупу холінолітиків, або назви препаратів.

Аналіз оцінка наявності та асортименту антитреморних протипаркінсонічних засобів у Національному переліку основних лікарських засобів та Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення [106, 107] показав, що до протипаркінсонічних лікарських засобів, які підлягають реімбурсації входять лише препарати комбінації леводопа/карбідоба (7 препаратів), а в Національному переліку основних лікарських засобів у групі протипаркінсонічних засобів наявні Леводопа + Карбідоба (таблетки звичайної та пролонгованої дії) та біпериден (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Наявність антипаркінсонічних засобів у вітчизняних стандартах лікування хвороби Паркінсона, переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації та Національного переліку основних лікарських засобів

Препарат	Стандарт медичної допомоги «Діагностика та лікування ХП»	ЛЗ, які підлягають реімбурсації	Національний перелік основних лікарських засобів
леводопа /карбідоба	+	+	+
леводопи + бенсеразид	+	—	—
леводопа + карбідоба +	+	—	—

ентакапон			
праміпексолу дигідрохлориду	+	—	—
ропініролу гідрохлорид*	+	—	—
апоморфіну гідрохлориду гемігідрат	+	—	—
амантадину гідрохлориду	+	—	—
селегілін	+	—	—
тригексифенідилу гідрохлорид	+	—	—
біперидену гідрохлорид	+	—	+
Усього	10	2	2

Примітки:

1. + - препарат наявний;
2. — - препарат відсутній;
1. *- препарат відсутній на фармацевтичному ринку України.

Також слід зазначити, що в стандарт медичної допомоги щодо діагностики та лікування хвороби Паркінсона входить ропініролу гідрохлорид, який наразі не зареєстрований в Україні [99, 105].

Враховуючи вищенаведене, а також поширеність ХП, дані статистики, що прогнозованого збільшення пацієнтів з цією патологією, на наш погляд є доцільним розширення переліку протипаркінсонічних засобів, як для переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації так і у Національному переліку основних лікарських засобів.

Висновки до розділу 3

1. Асортимент протипаркінсонічних засобів (група N04) на фармацевтичному ринку України представлений 95 препаратами (0,63% від загальної кількості зареєстрованих в Україні ліків). Серед асортиментних позицій 96,7% препаратів відноситься до дофамінергічних засобів.
2. 62,5% препаратів протипаркінсонічних засобів, які наявні на фармацевтичному ринку України є препаратами іноземного виробництва, а наявні препарати пірибедилу, апоморфіну та селегіліну – виключно іноземного виробництва. В той же час препарати бромокриптину та комбіновані засоби на основі леводопа+ бенсеразид представлені виключно ЛЗ вітчизняного виробництва.
3. Виявлено певну диспропорцію між переліченими препаратами у Національному стандарті медичної допомоги «Діагностика та лікування хвороби Паркінсона» (10 міжнародних непатентованих назв препаратів або фіксованих комбінацій) , препаратами що входять до програми реімбурсації (1 фіксована комбінація комбінація леводопа/карбідопа) та Національного переліку основних лікарських засобів (комбінація леводопа/карбідопа та біпериден). Це створює певні фінансові перешкоди щодо фінансової доступності для пацієнтів засобів сучасної адитивної терапії ХА (інгібіторів МАО-В, КОМТ та АДР).
4. У Національному стандарті медичної допомоги «Діагностика та лікування хвороби Паркінсона» є рекомендації щодо застосування ропініролу, який наразі не зареєстрований в Україні.
5. На наш погляд, доцільно вказати міжнародні непатентовані назв препаратів із групи група N04AA в Стандарті медичної допомоги «Діагностика та лікування хвороби Паркінсона».

6. Враховуючи поширеність ХП, дані статистики, що прогнозованого збільшення пацієнтів з цією патологією, є доцільним розширення переліку протипаркінсонічних засобів як для переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації так і у Національному переліку основних лікарських засобів.

ФАРМАКОБЕЗПЕКА **ПРОТИПАРКІНСОНІЧНИХ**
ПРОТИТРЕМОРНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

За період 2020-2025 р.р. ДЕЦ МОЗ України отримав 49 карт повідомлення про ПР/ВЕ препаратів групи N04 – Протипаркінсонічні засоби (рис. 4.1).

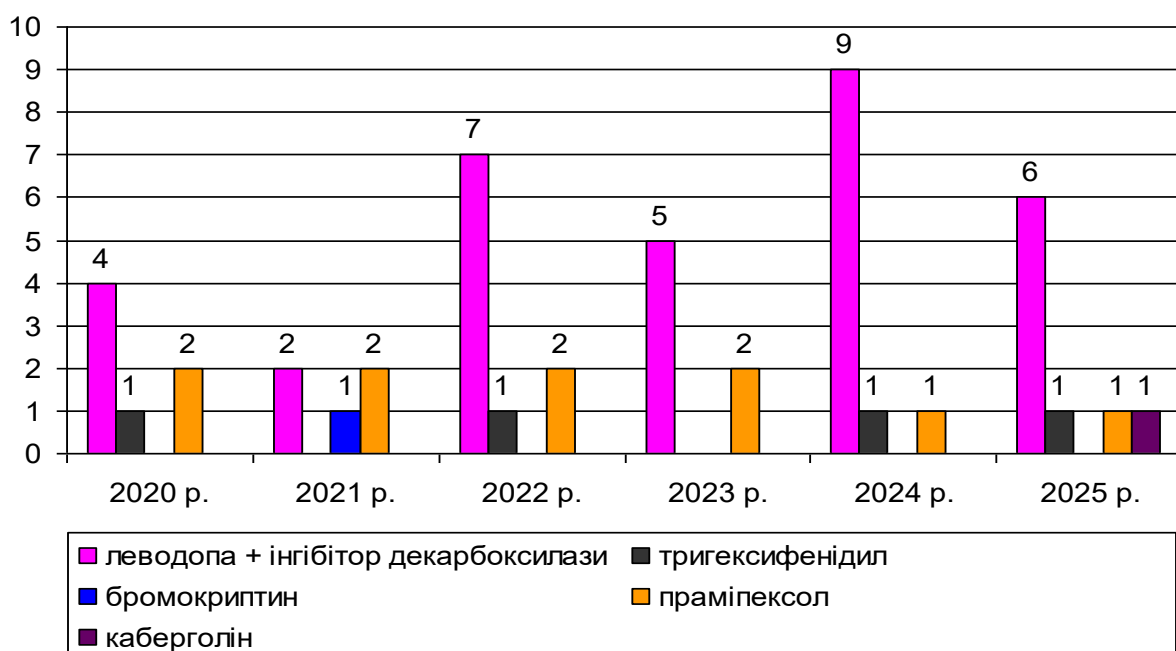


Рис. 4.1. Загальна динаміка надходження карт-повідомлень про ПР протипаркінсонічних засобів до ДЕЦ МОЗ України за 2020-2025 рр.

Найбільша кількість ПР препаратів цієї групи спостерігалась при застосуванні комбінованих препаратів леводопи з інгібіторами декарбоксилази, що серед усіх ПР групи N04 склало 67,3% (рис. 4.1).

На другому місці були препарати групи АДР – 24,5% усіх ПР препаратів групи N04. Серед препаратів АДР найбільша кількість ПР

стосувалась праміпексолу – 75% ПР АРР за даними ДЕЦ МОЗ України та 55% за даними бази Vigibase (рис.4.2).

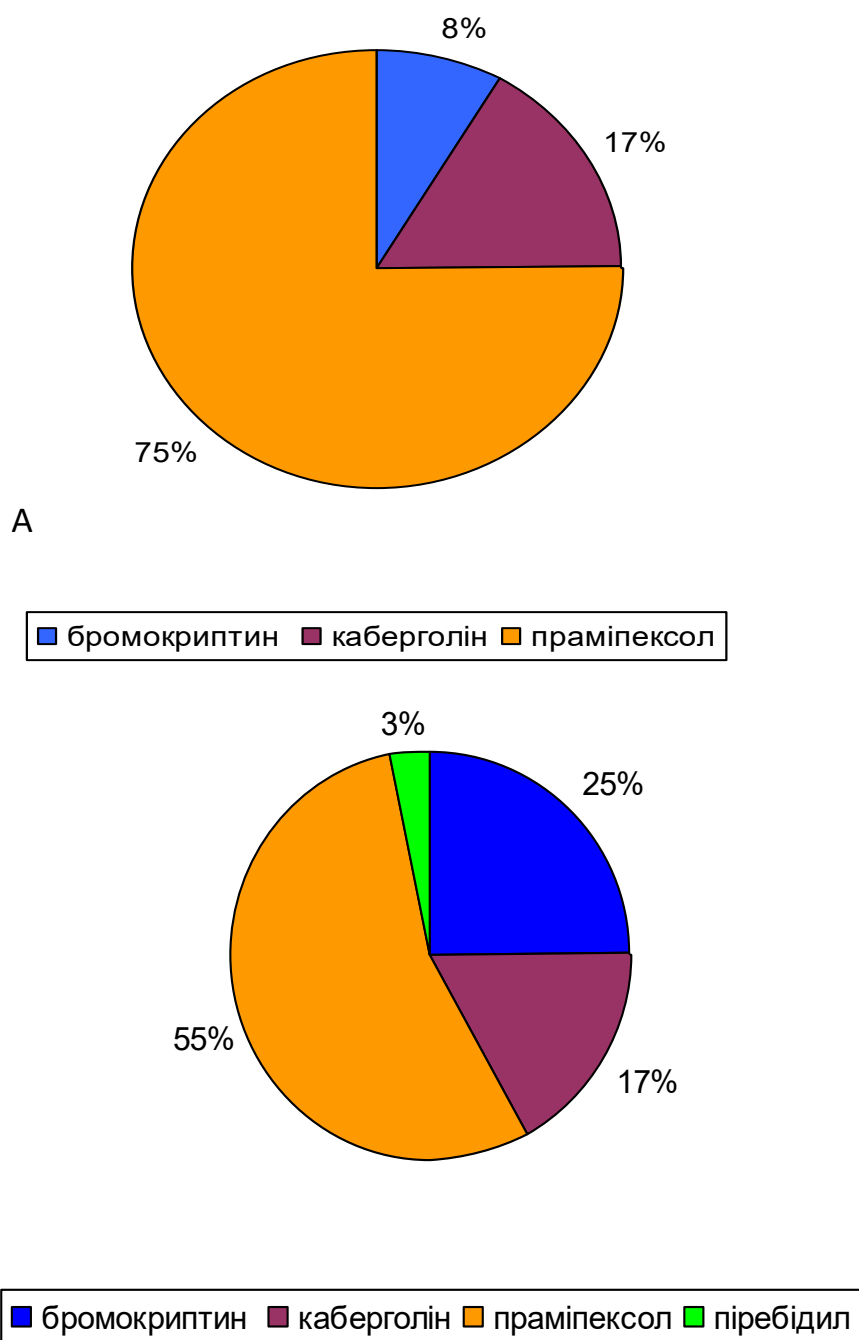


Рис. 4.2 Випадки побічних реакцій на групу АДР: А – база ДЕЦ МОЗ України, 2020-2025 р.р. ; Б – база Vigibase.

Враховуючи низку небажаних ефектів, які виникають на фоні лікування протипаркінсонічними препаратами [101], нижче наведено

матрицю небажаних реакцій (НР) для кожного класу (табл. 4.1.). Частота: +++ часта (>10%), ++ нечаста (1–10%), + дуже рідка (<1%), – не характерна.

Таблиця 4.1.

**Матриця небажаних ефектів протипаркінсонічних препаратів
(за даними ЕМА, FDA та мета-аналізів Cochrane, 2018–2023)**

Небажана дія	Леводопа	Агоністи ДОФА	ІКО М-Б	ІКО М-О	Амантадин	М-холінолітики	Оцінка тяжкості
Нудота / блювання	+++	++	+	+	+	+	Помірна–висока
Ортостатична гіпотензія	++	+++	+	+	+	+	Висока (падінь)
Галюцинації	++	+++	+	+	++	+	Висока
Дискінезії	+++	+	+	+	+	–	Висока
Імпульсивні розлади	+	+++	+	–	+	–	Висока (QoL)
Сонливість/раптовий сон	+	+++	+	+	+	+	Висока (водіння)
Когнітивні порушення	+	+	+	+	++	+++	Висока
Набряки гомілок	+	++	–	–	+	+	Помірн.
Фіброз (легеневий/клапанний)	–	++ (ерготам.)	–	–	–	–	Висока (ерготамін.)
Зміна кольору сечі	–	–	–	+++	–	–	Низька

Примітки:

1. Агоністи ДОФА — агоністи дофамінових рецепторів;
2. ерготам. — ерготамінові агоністи (каберголін, бромокриптин);
3. QoL — якість життя (Ferreira et al. (2013), Tolosa et al. (2021), Trenkwalder et al. (2023)).

4.2. Фармакобезпека агоністів дофамінових рецепторів

Агоністи дофамінових рецепторів займають стратегічне місце в лікувальних протоколах ХП, оскільки вони здатні безпосередньо стимулювати постсинаптичні дофамінові рецептори, нівелюючи дефіцит ендогенного нейромедіатора [53, 100, 108]. Близько 30–40% пацієнтів з ХП отримують лікування із застосуванням АДР, які ефективні навіть на ранніх стадіях захворювання, при розгорнутих стадіях, при ускладненнях захворювання [7, 31, 108]. Підвищена увага до безпеки АДР зумовлена їх широким використанням та спектром серйозних небажаних реакцій, а саме:

- Порушення контролю імпульсів (ігроманія, гіперсексуальність, компульсивне переїдання)
- Синдром дофамінової дисрегуляції
- Раптове засинання під час водіння транспортних засобів
- Серцево-судинні ускладнення (фіброз, ортостатична гіпотензія) [7, 93, 100].

АДР поділяються на дві основні підгрупи, що визначає їхній специфічний профіль токсичності:

1. Ерголінові (похідні ріжків): бромокриптин та ін. На сьогодні їх використання обмежене через ризик системного фіброзу.
2. Неерголінові препарати: праміпексол, ропінірол, ротиготин, апоморфін. Ці препарати мають більш селективну дію на D₂ та D₃ рецептори, що знижує частоту периферичних ускладнень [7, 57, 93, 100].

Найбільш специфічним та соціально значущим ризиком при застосуванні АДР є виникнення розладів імпульсного контролю (РІК). За різними джерелами, частота РІК у пацієнтів, що приймають АДР, становить від 14% до 24%, при дозах праміпексолу > 1,5 мг на добу – до 26%. Це зумовлено надмірною стимуляцією D₃-рецепторів у мезолімбічному шляху («системі винагороди») [7, 56, 93, 100, 101, 103].

Зазвичай РІК проявляються у вигляді патологічної ігроманії (гемблінгу), гіперсексуальності, компульсивного переїдання, шопінгу, а

також «пандінгу» (безцільне перебирання дрібних предметів). Факторами ризику розвитку РІК є:

- чоловіча стать;
- молодший вік дебюту ХП (< 60 років);
- особистісні риси (зокрема, схильність до пошуку нових вражень — *novelty seeking*);
- анамнестичні дані щодо зловживання алкоголем або азартних ігор;
- наявність депресії та прийом антидепресантів в анамнезі;
- висока добова доза АДР;
- одночасний прийом препаратів леводопи [100, 101, 103].

Окрім РІК, при використанні АДР можливі й інші побічні реакції, зумовлені стимуляцією периферичних дофамінових рецепторів та системним впливом. До них належить синдром дофамінової дисрегуляції (СДД) — компульсивне вживання дофамінергічних препаратів понад терапевтичну потребу, незважаючи на тяжкі дискінезії та психіатричні ускладнення. СДД є проявом адиктивної поведінки, спровокованої хронічною стимуляцією мезолімбічної системи [40, 100, 101, 103]. СДД клінічно проявляється: самостійним підвищенням дози понад призначену; продовженням прийому всупереч ускладненням; тяжкими дискінезіями в піку дії препарату; дисфорією та тривогою у 'виключеному' стані; маніакальними/гіпоманіакальними епізодами; патологічною прив'язаністю до режиму дозування [100].

Для встановлення СДД використовують діагностичні критерії (Evans 2009), які включають: надмірний прийом дофамінергічних препаратів, залежна поведінка щодо прийому ліків, психосоціальна дисфункція тощо [105].

Серед НР на фоні прийому АДР у 20-40% пацієнтів може виникнути психоз та галюцинації. У 51% пацієнтів на фоні лікування АДР мають синдром обструктивного апное сну та часто демонструють високі показники за Епвортською шкалою сонливості (ESS)>10. До 14% пацієнтів мають

епізоди раптового засинання (sleep attacks) або порушення сну [103]. І тим не менш, не зважаючи на високий профіль побічних реакцій, агоністи ДОФА рецепторів займають лідуючу позицію при лікуванні ХП, особливо тремор-домінуючих підтипів та змішаних форм

До серцево-судинних та легеневих ускладнень прийому АДР належать: ортостатична гіпотензія, кардіопатія, набряки, периферичний фіброз [100].

Шлунково-кишкові ПР на тлі прийому АДР включають у себе нудоту (40-50% випадків, особливо в перші тижні терапії), блювання (15-20% випадків та закрепи (10-15%) [100, 103]. За даними ДЕЦ МОЗ шлунково-кишкові прояви ПР АДР були 4 випадках (праміпексол).

Серед інших ПР АРД які були зафіксовані в Україні, найчастіше зустрічались головний біль, нудота, сухість у роті, порушення сну. За даними ДЕЦ МОЗ ці ПР було зафіксовано у 8 випадках (при використанні праміпексолу, бромокriptину). Порівняльний профіль безпеки основних АДР наведений у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2.

Порівняльний профіль безпеки основних АДР

Показник	Праміпексол	Ропінерол	Ротиготин	Каберголін
РІК	Високий (+++)	Високий (+++)	Помірний (++)	Помірний (++)
Нудота	Помірна (++)	Помірна (++)	Помірна (++)	Низька (+)
Ортостатична гіпотензія	Помірна (++)	Помірна (++)	Помірна (++)	Помірна (++)
Сонливість/засинання	Висока (+++)	Висока (+++)	Помірна (++)	Низька (+)
Психоз / галюцинації	Помірний (++)	Помірний (++)	Низький (+)	Низький (+)
Серцевий фіброз	Немає (–)	Немає (–)	Немає (–)	Є (++)
Аугментація при СНН	Висока (+++)	Висока (+++)	Помірна (++)	–
Ниркова корекція	Потрібна	Не потрібна	Не потрібна	Не потрібна

Складено автором на основі аналізу джерел літератури [11, 35, 40, 100].

Хворі на ХП часто мають коморбідні стани, що вимагають адаптації дозування препаратів. Особливої уваги потребують пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю, а також жінки репродуктивного віку [100]. Тож для роботи клінічного фармацевта надзвичайно важливим є проведення комплексної оцінки профілю безпеки агоністів дофамінових рецепторів (АДР) у різних популяціях пацієнтів (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Безпека АДР в особливих популяціях*

Фактори ризику	Застереження, тактика ведення
Вагітність	Категорія С (FDA): тератогенні дані на тваринах Уникати використання у І триместрі; зважувати ризик/користь Найбезпечніший: ротиготин (мін. системний вплив) Каберголін протипоказаний (допамінергічне пригнічення лактації) Моніторинг АТ при гіперпролактинемії
Похилий вік (>75р.)	Знижений кліренс → довший $T_{1/2}$ → акумуляція Вищий ризик когнітивних ускладнень та психозу ПКІ важче виявити через соціальну ізоляцію Ортостатична гіпотензія → ризик падінь Стартова доза 50% від дорослої, титрування повільніше
Ниркова /печінкова недостатність	Праміпексол: 80% ниркова екскреція → корекція при СКФ <50 Ропінірол: переважно печінковий метаболізм (CYP1A2) Ротиготин: мінімальна ниркова/печінкова залежність Каберголін: 100% біліарна екскреція → небезпечний при ПН При СКФ <30: уникати праміпексолу (або ½ дози)

*Складено автором на основі аналізу джерел літератури [11, 52, 100, 101].

4. 3. Фармакобезпека препаратів леводопи з інгібіторами декарбоксилази при лікуванні хвороби Паркінсона

Леводопа залишається «золотим стандартом» терапії хвороби ХП, а її комбінації з інгібіторами периферичної ДОФА-декарбоксилази (карбідopa, бенсеразид) сприяють підвищенню біодоступності та зменшенню периферичних побічних ефектів [56]. Серед побічних реакцій (ПР) препаратів цієї групи виділяють як моторні ускладнення (дискінезії, що є найпоширенішими, дистонія, нейропатія, феномен «on-off»), так і немоторні прояви (нудота, блювання, сонливість, галюцинації, делірій, гіпотензія тощо). ПР найчастіше реєструються у пацієнтів віком ≥ 65 років.

Дані щодо дискінезій (переважно для лікарських форм без пролонгованого вивільнення), феномену «on-off», нудоти, блювання, сонливості, та артеріальної гіпотензії зафіксовані в базах Державного експертного центру (ДЕЦ) МОЗ України (21 повідомлення). Іншими ПР були головний біль запаморочення (11 повідомлень). Слід зазначити, що ризик дискінезій та нудоти більший у жінок.

Ортостатична гіпотензія при прийомі агоністів дофаміну та леводопи є провідною причиною падінь і переломів у пацієнтів з ХП похилого віку [57]. Ризик збільшується при одночасному прийомі антигіпертензивних препаратів, тож для попередження ПР слід ретельно моніторувати показники артеріального тиску [100, 101].

За даними баз Vigibase для даної підгрупи найчастіше зустрічаються дискінезії (aROR ≈ 1.31), дистонія (aROR ≈ 1.41), нудота/блювання (aROR ≈ 2.08) [103]. Серед нових даних щодо ПР препаратів цієї групи зафіксовано Vigibase дані про виникнення судом (внаслідок дефіциту B6) та дані щодо ймовірності збільшення числа інфекцій сечовивідних шляхів [102].

Таким чином, незважаючи на значну кількість повідомлень про ПР, aROR значно менша, ніж для агоністів дофаміну

4. 4. Фармакобезпека препаратів центральних холінолітиків при лікуванні хвороби Паркінсона

За даними карт-повідомлень про ПР при застосуванні тригексифенідилу найчастіше зустрічається сухість у ротовій порожнині, порушення акомодатції, головний біль (4 карти-повідомлення). Через запаморочення та порушення акомодатції (нечіткість зору) у літніх людей збільшується ризик падіння (aROR становить близько 1.6 – 1.9). Ці ПР обумовлені впливом препаратів тригексифенідилу на центральні Н-холінорецептори, а також периферичні М-холінорецептори [100]. Біпериден відрізняється за механізмом дії – він конкурентно зв'язується як з периферичними так і центральними М₁ холінорецепторами [100]. Ця селективність сприяє зменшенню проявів специфічних ПР відносно тригексифенідилу.

У пацієнтів старших груп (>65 років) Vigibase фіксує збільшення повідомлень про психічні розлади (галюцинації та дезорієнтація у 3 рази вища, ніж у більш молодих пацієнтів) при застосуванні тригексифенідилу [103].

За даними інших фармаконаглядових баз (аналогічних EudraVigilance/Vigibase), для тригексифенідилу виявлено значущі сигнали непропорційності (aROR >>1) підвищених ризиків тяжких нейропсихіатричних ускладнень.

Найбільша кількість повідомлень Vigibase при застосуванні тригексифенідилу стосувалась розладів ЦНС (22%) - сонливості, тремору та головного болю та розладів ШКТ – 15% (сухість у роті, закреп, нудота) [78, 103]. Аналогічна тенденція спостерігалась і для біперидена.

За даними Vigibase, холінолітики мають найвищий IC (Information Component — показник ВООЗ) для закритокутової глаукоми (IC 025 > 1.5) [103], що вимагає обов'язкового офтальмологічного контролю перед початком терапії.

4.5. Практичні рекомендації щодо мінімізації ризиків побічних реакцій антитреморних протипаркінсонічних засобів

Система фармаконагляду, включаючи активне повідомлення про НР, є важливим елементом клінічної практики та сприяє підвищенню безпечності лікування на популяційному рівні. Особливої обережності потребують вразливі групи: пацієнти похилого віку, хворі з когнітивними порушеннями, пацієнти з нирковою та печінковою дисфункцією, тож при використанні різних класів протипаркінсонічних препаратів, клінічному фармацевту слід приділити особливу увагу особливим категоріям пацієнтів (табл. 4.4.).

Таблиця 4.4.

Застосування різних класів протипаркінсонічних препаратів у вразливих популяціях

Препарат	Вагітність (категорія FDA)	Лактація	Ниркова недостатність	Печінкова недостатність
Леводопа/Карб ідопа	C (тератогенність у тварин)	Протипоказана (пригнічення лактації)	Корекція дози при ШКФ <30	Обережно (помірна)
Праміпексол	C	Протипоказана	Значна корекція: ШКФ 30–50 → макс. 1,5 мг/д; <30 → макс. 0,75 мг/д	Обережно
Ропінірол	C	Протипоказана	ШКФ <30: уникати	Важка: уникати
Расагілін	C	Немає даних	Корекція не потрібна	Легка: 0,5 мг/д; помірна–важка: протипоказа

				ний
Толкапон	C	Протипоказана	ШКФ <25: уникати	Будь-яка: протипоказаний
Амантадин	C	Протипоказана	ШКФ <15: уникати; 15–30: ↓ дозу	Немає даних (обережно)
Бензтропін	C	Уникати	Без корекції	Без корекції

Примітка: МоСА — Монреальська когнітивна шкала; QUIP-RS — шкала імпульсивно-компульсивних розладів; ESS — шкала сонливості Епворта; ЕхоКГ — ехокардіографія; АЛТ/АСТ — аланін-/аспартатамінотрансфераза; ЕМА — Європейське агентство з лікарських засобів. (мл/хв/1,73 м²). Категорії FDA: C — ризик не виключений (відповідно до офіційних інструкцій (SmPC EMA/FDA)).

Поліфармація є загальноприйнятою реальністю у хворих на ХП, особливо у літніх пацієнтів. Нижче наведено найбільш небезпечні взаємодії різних класів препаратів при лікуванні хвороби Паркінсона (табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Клінічно значущі лікарські взаємодії при фармакотерапії хвороби Паркінсона

Препарат ХП	Взаємодіючий агент	Клінічний наслідок	Рівень ризику	Тактика
Леводопа	Антипсихотики (типові D2-блокатори)	Блокада терапевтичного ефекту; посилення паркінсонізму	Критичний	Уникати; застосовувати клозапін/кветіапін
ІКОМ-Б (сегілін)	Трициклічні антидепресанти, СІЗЗС, меперидин	Серотоніновий синдром (потенційно летальний)	Критичний	Абсолютно протипоказано
Леводопа	Пероральне залізо, антациди	Хелатування → ↓ абсорбція леводопи на 50–70%	Високий	Інтервал ≥2 год між прийомами

Агоністи Д	Антагоністи D2 (метоклопрамід)	Антагонізм → ↓ ефективність, посилення флуктуацій	Високий	Замінити на домперидон
ІКОМ-О (толкапон)	Варфарин	↑ INR за рахунок інгібування CYP2C9	Помірний	Моніторинг INR частіше
Амантадин	Тримоксазол (ко-тримоксазол)	Накопичення амантадину (↓ ниркова екскреція) → токсичність	Високий	Уникати комбінації
М-холінолітики	Антигістамінні, антидепресанти (ТЦА)	Сумаційний холінолітичний ефект → делірій у літніх	Критичний (літні)	Уникати; оцінка за Beers Criteria

Примітка: ТЦА — трициклічні антидепресанти; СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; INR — міжнародне нормалізоване відношення; CYP2C9 — ізофермент цитохрому Р450 (Lexicomp Drug Interactions, Stockley's Drug Interactions (2023); рекомендації NMS за Svenningsson et al. (2012)).

Регулярний структурований моніторинг є наріжним каменем фармакобезпеки при тривалій терапії ХП. Нижче наведено мінімально необхідний перелік параметрів спостереження (таблю 4.13).

При застосуванні АДР необхідно детальний моніторинг НПР (табл.4.14).

Таблиця 4.6.

**Протокол моніторингу безпеки протипаркінсонічних препаратів
(адаптовано з MDS Evidence-Based Medicine Review, 2022; EMA SmPC)**

Препарат / клас	Параметри моніторингу	Частота контролю	Рівень доказовості
Леводопа	Оцінка дискінезій (UPDRS IV), АТ (орт. проба), когнітивний	Кожні 3–6 міс	A (MDS Guidelines)

	скринінг (MoCA)		
Агоністи дофаміну	ІКР-скринінг (QUIP-RS), ехокардіографія (ерготам.), АТ ортостатичний, сонливість (ESS)	Кожні 3 міс; ЕхоКГ 1×/рік	А
ІКОМ-Б (сегілін)	Серотонінергічні взаємодії, АТ, психотичні симптоми	Кожні 3–6 міс	В
ІКОМ-О (толкапон)	АЛТ, АСТ (гепатотоксичність), колір сечі	1 раз на 2 тижні (перші 6 міс), потім щомісяця	А (обов'язково за ЕМА)
Амантадин	Когнітивний статус, ліведо ретикуляріс, набряки, ЕКГ (подовження QT)	Кожні 6 міс; ЕКГ при дозуванні >300 мг/д	В
М-холінолітики	MMSE/MoCA, внутрішньоочний тиск, залишкова сеча (УЗД), ЧСС	Кожні 3–6 міс	В

Примітка: UPDRS — Уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона; MoCA — Монреальська когнітивна шкала; QUIP-RS — шкала імпульсивно-компульсивних розладів; ESS — шкала сонливості Епворта; ЕхоКГ — ехокардіографія; АЛТ/АСТ — аланін-/аспартатамінотрансфераза; ЕМА — Європейське агентство з лікарських засобів.

Різка відміна протипаркінсонічних препаратів — особливо леводопи та агоністів дофаміну — може спровокувати стан, відомий як «синдром відміни дофамінергічних препаратів» (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS) або, у важких випадках, акінетичний криз із гіпертермією, м'язовою ригідністю та порушенням свідомості, що нагадує злоякісний нейролептичний синдром [50, 100].

Смертність при акінетичному кризі досягає 4–16% за відсутності своєчасного лікування. Тому будь-яка планова відміна терапії або вимушена перерва (хірургічне втручання, дисфагія) потребує переходу на альтернативні

форми введення: пластир ротиготин (трансдермальний агоніст), апоморфін підшкірно або інтраєюнальний леводопа-гель. Пацієнтам та їхнім родичам необхідно надати інформацію про заборону самостійного припинення прийому препаратів [100].

Висновки до розділу 4

1. Проаналізовано ефективність, фармакобезпечний профіль використання основних протипаркінсонічних, в тому числі і протитреморних, препаратів, що застосовуються для лікування ХП.
2. Серед більш безпечних у напрямку лікування тремору у пацієнтів різних вікових груп та різних стадій розвитку ХП є агоністи дофамінових рецепторів, серед яких неерголінові похідні витіснили ерголінові завдяки відсутності ризику серозного фіброзу та кращій кардіобезпечності.
3. Встановлено, що найбільша питома вага повідомлень про побічні реакції (ПР) серед протипаркінсонічних засобів (група N04) припадає на комбіновані препарати леводопи з інгібіторами декарбоксилази. Це зумовлено як статусом леводопи як «золотого стандарту» лікування, так і широким колом моторних (дискінезії, феномен «on-off») та немоторних ускладнень, що потребують постійного клінічного моніторингу.
4. Аналіз фармакобезпеки агоністів дофамінових рецепторів (АДР) свідчить про значну частоту виникнення специфічних нейропсихіатричних порушень. Частота розладів імпульсного контролю (РІК) становить від 14% до 24%, зі зростанням до 26% при підвищенні добової дози праміпексолу понад 1,5 мг, що корелює з високими показниками дипропорційності у базі Vigibase та потребує обов'язкового скринінгу пацієнтів. Пацієнти віком ≥ 75 років становлять групу найвищого ризику через вікові зміни фармакокінетики (зниження ниркового кліренсу та активності ферментів CYP).
5. Антихолінергічні засоби (зокрема тригексифенідил) демонструють високі показники aROR (1,6–1,9) щодо випадків падінь та травматизму, що обмежує їх застосування згідно з критеріями Бірса.

АЛГОРИТМ ВИБОРУ ПРОТИПАРКІНСОНІЧНОЇ ТЕРАПІЇ З УРАХУВАННЯМ ПРОФІЛЮ БЕЗПЕЧНОСТІ

Стратегія фармакотерапії при ХП полягає в оптимізації співвідношення «ефективність — ризик». Рішення приймається на основі комплексного аналізу профілю пацієнта, зокрема його віку, супутніх захворювань, когнітивної сфери та можливої психотичної симптоматики.

1. Після неврологічної оцінки тяжкості пацієнта, з урахуванням індивідуального профілю, пацієнтам і 65 років з нормальним когнітивним статусом, перевагу у лікуванні необхідно віддавати агоністам дофаміну (праміпексол/ропінірол) в комбінації або без з ІКОМ-Б, що знижує ризик розвитку дискінезій. Через 6-12 місяців – повторний моніторинг з використанням валідних шкал. При наявності флуктуації /феномену wearing-off – додаємо ІКОМ-О або ІКОМ-Б.

2. У пацієнтів старше 65 років з ХП та з або без когнітивного зниження перевагу у лікуванні необхідно віддавати препаратам леводопи в мінімально ефективних дозах, уникати холінолітиків. Через 6-12 місяців - оцінка ефекту дії препарату, оцінка безпеки з використанням валідних шкал (UPDRS, QUIP-RS, MoCA, AT). При наявності нейропсихіатричних ускладнень – застосувати антипсихотики. Оскільки більшість антипсихотиків блокують дофамінові рецептори і катастрофічно посилюють паркінсонізм, єдиними схваленими для застосування при ХП-психозі є клозапін (але потребує моніторингу нейтрофілів) та пімавансерин (антагоніст 5-HT_{2A/2C}, не блокує D₂). Призначення типових антипсихотиків (галоперидол, хлорпромазин) при ХП є грубою лікарською помилкою, що може призвести до необоротного погіршення рухових функцій і навіть летального наслідку. Атипіві антипсихотики, що мають суттєвий D₂-блокуючий потенціал (рисперидон, оланзапін), також протипоказані або застосовуються з крайньою обережністю.

3. «Червоні прапорці» у фармакотерапії - ситуації, які потребують негайного клінічного втручання: раптова відміна леводопи або АДР (ризик акінетичного кризу); призначення типових антипсихотиків або метоклопраміду (посилення паркінсонізму); комбінація ІКОМ-Б із СІЗС/меперидином (ризик серотонінового синдрому); прийом толкапону без моніторингу АЛТ (ризик фульмінантної гепатотоксичності); призначення холінолітиків пацієнтам >65 р. із когнітивним зниженням (ризик делірію).

ВИСНОВКИ

Фармакобезпека протитреморних препаратів при лікуванні ХП є комплексною клінічною проблемою, що потребує постійної уваги з боку лікарів, систем охорони здоров'я та регуляторних органів.

1. Асортимент протипаркінсонічних засобів (група N04) представлений 95 препаратами, де переважну більшість (96,7%) становлять дофамінергічні засоби. Понад 62,5% ЛЗ є імпорними, при цьому спостерігається сегментарна спеціалізація: препарати пірибедилу та селегіліну представлені виключно іноземними виробниками, тоді як бромокриптин та комбінації леводопа/бенсеразид — вітчизняними.
2. Виявлено суттєву диспропорцію між Національним стандартом лікування ХП (10 МНН) та переліками, що забезпечують державне відшкодування (Реімбурсація та Нацперелік включають лише 1–2 МНН). Це створює економічні бар'єри для доступу пацієнтів до сучасної адитивної терапії, що обґрунтовує необхідність розширення цих переліків.
3. Найбільша питома вага повідомлень про ПР припадає на комбіновані препарати леводопи, що зумовлено як частотою їх призначення, так і розвитком складних моторних флуктуацій і дискінезій та немоторних ускладнень, які потребують безперервного клінічного та фармакологічного моніторингу. Оптимальна стратегія полягає у відстрочці її початку та використанні ад'ювантних засобів.
4. Терапія неерголіновими агоністами дофамінових рецепторів (АДР), попри їхню вищу кардіобезпечність, асоційована з високим ризиком розладів імпульсного контролю (14–26%), що вимагає систематичного скринінгу за QUIP-RS. Ризик прямо корелює з дозою праміпексолу (понад 1,5 мг/добу) та наявністю вікових змін фармакокінетики у пацієнтів ≥ 75 років, що підтверджується даними бази VigiBase.
5. Використання холінолітиків (зокрема тригексифенідилу) демонструє високий статистичний зв'язок із випадками травматизму та падінь (aROR 1,6–1,9), що відповідає обмеженням критеріїв Бірса.

6. Регулярний структурований моніторинг із використанням валідованих шкал та лабораторних показників є обов'язковою умовою безпечної терапії ХП. На основі виявлених закономірностей нами розроблено рекомендації щодо оптимізації вибору препаратів та впровадження скринінгу для мінімізації ПР антипаркінсонічних засобів у пацієнтів різних вікових групах.

СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic / E. R. Dorsey et al. *J. Parkinsons Dis.* 2018. Vol. 8(1). P. S3–S8. DOI: 10.3233/JPD-181474.
2. Rajan S., Kaas B. Parkinson's Disease: Risk Factor Modification and Prevention. *Semin Neurol.* 2022. Vol. 42(5). P. 626–638. DOI: 10.1055/s-0042-1758780.
3. Colonna M., Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annu Rev. Immunol.* 2017. Vol. 26(35). P. 441–468. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358.
4. Armstrong M. J., Okun M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2020. Vol. 323(6). P. 548–560. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.
5. Red flags phenotyping: A systematic review on clinical features in atypical parkinsonian disorders. / R. Bhidayasiri et al. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019. Vol. 59. P. 82–92. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.10.009.
6. Abusrir A. H., Elsekaily W., Bohlega S. Tremor in Parkinson's Disease: From Pathophysiology to Advanced Therapies. *Tremor Other. Hyperkinet Mov (N Y).* 2022. Vol. 12. P. 29. DOI: 10.5334/tohm.712.
7. Pharmacological Treatment of Tremor in Parkinson's Disease Revisited / W. Pirker. *J. Parkinsons Dis.* 2023. Vol. 13(2). P. 127–144. DOI: 10.3233/JPD-225060.
8. The Management of Parkinson's Disease: An Overview of the Current Advancements in Drug Delivery Systems / R. A Hauser et al. *Pharmaceutics.* 2023. Vol. 15(5). P. 1503. DOI: 10.3390/pharmaceutics15051503.
9. Clinical Use of On-Demand Therapies for Patients with Parkinson's Disease and OFF Periods / R. Pahwa et al. *Neurol Ther.* 2023. Vol. 12(4). P. 1033–1049. DOI: 10.1007/s40120-023-00486-5.
10. Bloem B. R., Okun M. S., Klein C. Parkinson's disease. *Lancet.* 2021. Vol. 397(10291). P. 2284–2303. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X.

11. Хвороба Паркінсона : Настанова 00798 / S. Kaakkola. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3579> (дата звернення: 20.03.2026).
12. Chapman M. People with Parkinson's tremor asked to take part in survey. *Parkinson's a bionews community*. 2024. URL: <https://parkinsonsnewstoday.com/news/parkinsons-tremor-patients-needed-survey-symptom-burden/> (Date of access: 20.03.2026).
13. Internal tremor in people with Parkinson's Disease: Demographic characteristics and comorbid symptoms / L. M. Chahine et al. *Clin. Park. Relat. Disord.* 2023. Vol. 7(9). P. 100229. DOI: 10.1016/j.prdoa.2023.100229.
14. Burden of tremor in Parkinson's disease: A survey study / R. A. Hauser et al. *J. Parkinsons Dis.* 2025. Vol.15(3). P. 541–551. DOI: 10.1177/1877718X251329328.
15. Distal Upper Limb Tremor during Walking in Parkinson's Disease / M. Costanzo et al. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2023. Vol. 10(8). P. 1198–1202. DOI: 10.1002/mdc3.13814.
16. Deuschl G., Bain P., Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov. Disord.* 1998. Vol. 3. P. 2–23. DOI: 10.1002/mds.870131303.
17. Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society / K. R. Bhatia et al. *Mov. Disord.* 2018. Vol. 33(1). P. 75–87. DOI: 10.1002/mds.27121.
18. Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification / A. Gironell et al. *Parkinsons Dis.* 2018. Vol. 2018(1). P. 4327597. DOI: 10.1155/2018/4327597.
19. Захворювання екстрапірамідної нервової системи (діагностика, клініка, лікування) : навч. посіб. для підготовки лікарів-інтернів спец.

- «Неврологія», «Загальна (сімейна) практика», лікарів неврологів, сімейних лікарів / О. А. Козьолкін та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2023. 113 с.
20. Accelerometric Classification of Resting and Postural Tremor Amplitude / C. van der Linden et al. *Sensors (Basel)*. 2023. Vol. 3(20). P. 8621. DOI: 10.3390/s23208621.
 21. The nature of postural tremor in Parkinson disease / M. F. Dirkx et al. *Neurology*. 2018 Vol. 90(13). P. e1095-e1103. DOI: 10.1212/WNL.00000000000005215.
 22. Kobayashi M. Tremor. *Brain Nerve*. 2023. Vol. 75 (1). P. 37–44. Japanese. DOI: 10.11477/mf.1416202277.
 23. Gupta H. V. Re-Emergent Kinetic Tremor in Parkinson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019. Vol. 9. DOI: 10.7916/tohm.v0.660.
 24. Louis E. D., Bain P. G. Problems and controversies in tremor classification. *J. Neurol. Sci*. 2022. Vol. 435. P. 120204. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120204.
 25. Bellows S. T., Jankovic J. Phenotypic Features of Isolated Essential Tremor, Essential Tremor Plus, and Essential Tremor-Parkinson's Disease in a Movement Disorders Clinic. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2021. Vol. 11. P. 12. DOI: 10.5334/tohm.581.
 26. van den Berg KRE. Changes in Action Tremor in Parkinson's Disease over Time: Clinical and Neuroimaging Correlates / K. R. E. van den Berg et al. *Mov. Disord*. 2025. Vol. 40(2). P. 292–304. DOI: 10.1002/mds.30081.
 27. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results / C. G. Goetz et al. *Mov. Disord*. 2008. Vol. 23(15). P. 2129–2170. DOI: 10.1002/mds.22340.
 28. The Clinical Profile of Tremor in Parkinson's Disease / J. Pasquini et al. *Mov. Disord. Clin. Pract*. 2023. Vol. 10(10). P. 1496–1506. DOI: 10.1002/mdc3.13845.

29. Високопродуктивні методи та інформаційні технології моделювання та ідентифікації параметрів аномальних рухів під дією зворотних когнітивних впливів / М. Р. Петрик та ін. *Прикладні питання математичного моделювання*. 2022. № 5(1). С. 72–81. [DOI: 10.32782/mathematical-modelling/2022-5-1-9](https://doi.org/10.32782/mathematical-modelling/2022-5-1-9).
30. Спосіб цифрового вимірювання параметрів аномальних неврологічних рухів верхніх кінцівок у пацієнтів з проявами тремору : пат. 159209 Україна. 2025. Трав 7.
31. Козьолкін О. А., Мєдведкова С. О., Дронова А. О. Клініко-параклінічне обстеження неврологічного хворого : навч. посіб. для підготовки лікарів-інтернів первинної та вторинної спеціалізації спец. «Неврологія», «Загальна (сімейна) практика», лікарів неврологів, лікарів педіатрів. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. 110 с.
32. Toward objective monitoring of Parkinson's disease motor symptoms using a wearable device: wearability and performance evaluation of PDMonitor® / A. Antonini et al. *Front Neurol*. 2023. Vol. 14. P. 1080752. DOI: 10.3389/fneur.2023.1080752.
33. Kirigami-Inspired Stretchable Piezoelectret Sensor for Analysis and Assessment of Parkinson's Tremor / Q. Xie et al. *Adv. Healthc. Mater*. 2025. Vol. 14(1). P. e2402010. DOI: 10.1002/adhm.202402010.
34. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how / R. M. A. de Bie et al. *Lancet Neurol*. 2020. Vol. 19(5). P. 452–461. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30036-3.
35. Striatal Dopaminergic Function and Motor Slowing in Essential Tremor Plus / A. M. Kuusela *Mov. Disord. Clin. Pract*. 2025. Vol. 12(4). P. 464–474. DOI: 10.1002/mdc3.14317.
36. Dopamine controls Parkinson's tremor by inhibiting the cerebellar thalamus / M. F. Dirkx et al. *Brain*. 2017. Vol. 140(3). P. 721–734. DOI: 10.1093/brain/aww331.

37. Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2022 Update / K. McFarthing et al. *J. Parkinsons Dis.* 2022. Vol. 12(4). P. 1073–1082. DOI: 10.3233/JPD-229002.
38. Clinical benefit of MAO-B and COMT inhibition in Parkinson's disease: practical considerations / M. Regensburger et al. *J. Neural. Transm (Vienna)*. 2023. Vol. 130(6). P. 847–861. DOI: 10.1007/s00702-023-02623-8.
39. An Adaptable Phase-Tracking System for Parkinsonian Rest Tremor: Design and In-Clinic Feasibility / B. S. Arruda et al. *IEEE J. Transl. Eng. Health. Med.* 2025. Vol. 13. P. 507–516. DOI: 10.1109/JTEHM.2025.3625144.
40. Guideline Subcommittee of the AAN. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson Disease practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee / T. Pringsheim et al. *Neurology*. 2021. Vol. 97(20). P. 942–957. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012868.
41. Леводопа. Довідник лікарських засобів. URL: <https://allmed.pro/drugs/levodopa> (дата звернення: 15.01.2026).
42. LeWitt P. A. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov. Disord.* 2015. Vol. 30(1). P. 64–72. DOI: 10.1002/mds.26082.
43. Predictive Value of Perivascular Space Network and Choroid Plexus for Levodopa Responsiveness in Parkinson's Disease / Z. Chen et al. *Eur. J. Neurol.* 2025. Vol. 32(7). P. e70290. DOI: 10.1111/ene.70290.
44. Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease / H. Zach et al. *Neurology*. 2020. Vol. 95(11). P. e1461–e1470. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010316.
45. Beckers M., Bloem B. R., Verbeek M. M. Mechanisms of peripheral levodopa resistance in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022. Vol. 8(1). P. 56. DOI: 10.1038/s41531-022-00321-y.
46. Peripheral decarboxylase inhibitors paradoxically induce aromatic L-amino acid decarboxylase / A. van Rumund et al. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021. Vol. 7(1). P. 29. DOI: 10.1038/s41531-021-00172-z.

47. Long Term Response to Levodopa in Parkinson's Disease / H. V Gupta et al. *J. Parkinsons Dis.* 2019. Vol. 9(3). P. 525–529. DOI: 10.3233/JPD-191633.
48. Reichmann H. Real-world considerations regarding the use of the combination of levodopa, carbidopa, and entacapone (Stalevo®) in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2023. Vol. 30(2). P. 15–20. DOI: 10.1111/ene.15992.
49. The Catechol O-Methyltransferase inhibitor entacapone in the treatment of Parkinson's disease: Personal Reflections on a First-in-Class Drug Development Programme 40 Years On / P. T. Männistö et al. *Neurol. Ther.* 2024. Vol. 13(4). P. 1039–1054. DOI: 10.1007/s40120-024-00629-2.
50. Купко Н. Використання комбінації леводопи, карбідопи та ентакапону за хвороби Паркінсона в умовах реальної клінічної практики. *НейроNews: психоневрологія та нейропсихіатрія*. 2024. № 1. С. 32–35. URL: https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2024/1/nn24_spec_32-35.pdf (дата звернення: 15.01.2026).
51. Мадопар® (Madopar®). *Компендіум*. URL: <https://compendium.com.ua/info/55566/madopar/> (дата звернення: 15.01.2026).
52. Vasenina E. E., Gankina O. A., Levin O. S. Dopamine receptor agonists: standard and non-standard applications in medicine. *Meditinskiy Sovet*. 2022. Vol. 16(2). P. 86–93. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-86-93.
53. Dopamine agonists versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease for the potential risks of motor complications: A network meta-analysis / Q. Zhang et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2023. Vol. 954. P. 175884. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.1758.
54. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease / A. Ramirez-Zamora et al. *Neurology*. 2012. Vol. 96(6). P. 261–270.
55. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations / F. Carbone et al. *CNS Drugs*. 2019. Vol. 33(9). P. 905–918. DOI: 10.1007/s40263-019-00661-z.

56. DIGPD Study Group. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease / J. C. Corvol et al. *Neurology*. 2018. Vol. 91(3). P. e189–e201. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005816.
57. Constructing a Personalized Treatment Rule for Initial Therapy in Early Parkinson's Disease / Z. P. Brehm et al. *Pharmacotherapy*. 2026. Vol. 46(1). P. e70069. DOI: 10.1002/phar.70069.
58. Monoamine Oxidase-B (MAO-B) Inhibitors in the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease / Z. Özdemir et. *Curr. Med. Chem.* 2021. Vol. 28(29). P. 6045–6065. DOI: 10.2174/0929867328666210203204710.
59. Tan Y. Y., Jenner P., Chen S. D. Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. *J. Parkinsons Dis.* 2022. Vol. 12(2). P. 477–493. DOI: 10.3233/JPD-212976.
60. Effects of MAO-B Inhibitors on Cognition in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Network Meta-Analysis / S. M. Lee et al. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2026. Vol. 12. DOI: 10.1002/mdc3.70520.
61. Krishna R., Ali M., Moustafa A. A. Effects of combined MAO-B inhibitors and levodopa vs. monotherapy in Parkinson's disease. *Front Aging. Neurosci.* 2014. Vol. 6. P. 180. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00180.
62. Prescription Pattern of Monoamine Oxidase B Inhibitors Combined with Levodopa: A Retrospective Observational Analysis of Italian Healthcare Administrative Databases / G. Ronconi et al. *Drugs Real. World Outcomes*. 2022. Vol. 9(3). P. 391–401. DOI: 10.1007/s40801-022-00308-4.
63. The Role of Monoamine Oxidase B Inhibitors in the Treatment of Parkinson's Disease - An Update / Z. X. Chew et al. *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets*. 2023. Vol. 22(3). P. 329–352. DOI: 10.2174/1871527321666211231100255.
64. Moore J. J., Saadabadi A. Selegiline. 2023. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252350/> (Date of access: 15.01.2026).

65. Chemoenzymatic Synthesis of Selegiline: An Imine Reductase-Catalyzed Approach / Y. Hu et al. *Molecules*. 2024. Vol. 29(6). P. 1328. DOI: 10.3390/molecules29061328.
66. Parkinson-Krankheit (PD): EU-Kommission erteilt Zulassung für Xadago® (Safinamid) für Parkinson-Patienten im mittleren bis späten Erkrankungsstadium. URL: <https://www.pharma-zeitung.de/parkinson-krankheit-pd-eu-kommission-erteilt-zulas.7200.php> (Date of access: 15.01.2026).
67. Сафінамід у клінічній практиці: іспанське багатоцентрове когортне дослідження. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2020. 5 берез. URL: <https://health-ua.com/news/neurology/50194-safnamd-uklnchnj-praktitc--spanske-bagatotcentrove-kogortne-doslzhennya> (дата звернення: 15.01.2026).
68. SYNAPSES Study Investigators Group. A European Observational Study to Evaluate the Safety and the Effectiveness of Safinamide in Routine Clinical Practice: The SYNAPSES Trial / G. Abbruzzese et al. *J. Parkinsons Dis.* 2022. Vol. 12(1). P. 473. DOI: 10.3233/JPD-219007.
69. Switching from Rasagiline to Safinamide as an Add-On Therapy Regimen in Patients with Levodopa: A Literature Review / A. P. Sanchez et al. *Brain Sci.* 2023. Vol. 13(2). P. 276. DOI: 10.3390/brainsci13020276.
70. Jost W. H. A critical appraisal of MAO-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2022. Vol. 129(5-6). P. 723–736. DOI: 10.1007/s00702-022-02465-w.
71. Müller T. Safinamide in the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis. Manag.* 2020. Vol. 10(4). P. 195–204. DOI: 10.2217/nmt-2020-0017.
72. Расагилін (Rasagiline): Показання, дозування, побічні ефекти. *MedOboz*. URL: <https://health.oboz.ua/substance/razagilin.htm> (дата звернення: 15.01.2026).

73. Lew M. F. Rasagiline treatment effects on parkinsonian tremor. *Int. J. Neurosci.* 2013. Vol. 123(12). P. 859–865. DOI: 10.3109/00207454.2013.812085.
74. Rasagiline combined with levodopa therapy versus levodopa monotherapy for patients with Parkinson's disease: a systematic review / D. Q. Jiang et al. *Neurol. Sci.* 2020. Vol. 41(1). P. 101–109. DOI: 10.1007/s10072-019-04050-8.
75. Keating G. M., Lyseng-Williamson K. A., Hoy S. M. Rasagiline: a guide to its use in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2012. Vol. 26(9). P. 781–785. DOI: 10.2165/11207570-000000000-00000.
76. Efficacy of rasagiline and selegiline in Parkinson's disease: a head-to-head 3-year retrospective case-control study / E. Cereda et al. *J. Neurol.* 2017. Vol. 264(6). P. 1254–1263. DOI: 10.1007/s00415-017-8523-y.
77. Comparative efficacy and safety of monoamine oxidase type B inhibitors plus channel blockers and monoamine oxidase type B inhibitors as adjuvant therapy to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials / R. Yan et al. *Eur. J. Neurol.* 2023. Vol. 30(4). P. 1118–1134. DOI: 10.1111/ene.15651.
78. Антихолінергічні препарати. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2832/anticholinergichni-preparati> (дата звернення: 15.01.2026).
79. Jankovic J., Tan E. K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. Vol. 91(8). P. 795–808. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322338.
80. Impact of anticholinergic drugs withdrawal on motor function in patients with Parkinson's disease / Y. Saeedi et al. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2021. Vol. 202. P. 106480. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106480.
81. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340(10). P. 757–63. DOI: 10.1056/NEJM199903113401003.

82. Yaw T. K., Fox S. H., Lang A. E. Clozapine in Parkinsonian Rest Tremor: A Review of Outcomes, Adverse Reactions, and Possible Mechanisms of Action. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2015. Vol. 3(2). P. 116–124. DOI: 10.1002/mdc3.12266.
83. Friedman J. H. Clozapine Is Severely Underused in Parkinson's Disease Patients. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2022. Vol. 9(8). P. 1021–1024. DOI: 10.1002/mdc3.13582.
84. Friedman J. H., Hershkowitz D. Clozapine Use in a Movement Disorder Clinic. *Clin. Neuropharmacol.* 2022. Vol. 45(4). P. 95–98. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000510.
85. Propranolol Modulates Cerebellar Circuit Activity and Reduces Tremor / J. Zhou et al. *Cells*. 2022. Vol. 11(23). P. 3889. DOI: 10.3390/cells11233889.
86. Propranolol Reduces Parkinson's Tremor and Inhibits Tremor-Related Activity in the Motor Cortex: A Placebo-Controlled Crossover Trial / A. van der Heide et al. *Ann. Neurol.* 2025. Vol. 97(4). P. 741–752. DOI: 10.1002/ana.27159.
87. McAinsh J., Cruickshank J. M. Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacol. Ther.* 1990. Vol. 46(2). P. 163–197. DOI: 10.1016/0163-7258(90)90092-g.
88. Luong Kv., Nguyen L. T. The role of β -adrenergic blockers in Parkinson's disease: possible genetic and cell-signaling mechanisms. *Am. J. Alzheimers Dis. Other. Dement.* 2013. Vol. 28(4). P. 306–317. DOI: 10.1177/1533317513488919.
89. An Update on Nondopaminergic Treatments for Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease / X. Z. Jing et al. *Curr Neuropharmacol.* 2023. Vol. 21(8). P. 1806–1826. DOI: 10.2174/1570159X20666220222150811.
90. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease / P. J. García-Ruiz et al. *Mov. Disord.* 2014. Vol. 29(2). P. 140–149.

91. Unexpected levodopa-induced sleep attacks with dopamine-agonist therapy in Parkinson disease / C. Scaglione et al. *Neurology*. 2005. Vol. 65(4). P. 560–563.
92. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease / R. Zanettini et al. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356(1). P. 39–46.
93. Differential effects of dopamine agonists on impulse control disorders in Parkinson's disease / J. C. Corvol et al. *Mov. Disord.* 2018. Vol. 33(9). P. 1440–1447.
94. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review / K. Seppi et al. *Mov. Disord.* 2019. Vol. 34(2). P. 180–198. DOI: 10.1002/mds.27602.
95. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's and Huntington's disease: early data and future trials / A. H. Schapira et al. *Lancet*. 2021. Vol. 384(9942). P. 545–555.
96. Friedman J. H. Amantadine for Refractory Tremor in Parkinson Disease and Other Indications: A Chart Review With Long-Term Follow-up. *Clin Neuropharmacol.* 2023. Vol. 46 (5). P. 169–170. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000562.
97. Zuranolone as an oral adjunct to treatment of Parkinsonian tremor: A phase 2, open-label study / A. Bullock et al. *J. Neurol. Sci.* 2021. Vol. 421. P. 117277. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117277.
98. Experimental study of neurotropic properties of dealcoholized extract of Acorus leaf / L. V. Derymedvid et al. *PhOL*. 2021. Vol. 2. P. 663–671. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/25819> (Date of access: 15.01.2026).
99. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 15.01.2026).
100. Компендіум. Довідник лікарських препаратів. URL: <https://compendium.com.ua/uk> (дата звернення: 15.01.2026).

101. Побічні дії лікарських засобів / В. Г. Лизогуб та ін. ; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. Київ, 2013. 137 с.
102. Фармаконагляд. *Державний експертний центр МОЗ України*. URL: <https://www.dec.gov.ua> (дата звернення: 15.01.2026).
103. VigiAccess. Collaborating Centre for Drug Monitoring. *World Health Organization*. URL: <https://www.vigiaccess.org/> (Date of access: 15.01.2026).
104. Про затвердження Операційного плану переходу України на Міжнародну статистичну класифікацію хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я одинадцятого перегляду на 2025-2026 роки : Наказ МОЗ України від 23.04.2025 р. № 703. URL: <https://moz.gov.ua/> (дата звернення: 09.04.2026).
105. Наказ МОЗ України від 23.03.2026 № 389 "Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Діагностика та лікування хвороби Паркінсона» URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-23-03-2026-389-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-diaagnostika-ta-likuvannya-hvorobi-parkinsona> (дата звернення: 09.04.2026).
106. Перелік лікарських засобів та Перелік медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 05 березня 2026 року Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 березня 2026 року № 324. URL: [https://moz.gov.ua/storage/uploads/3e68627c-a824-412a-955a-23c88f49d8ce/Перелік-ЛЗ-\(1\).pdf](https://moz.gov.ua/storage/uploads/3e68627c-a824-412a-955a-23c88f49d8ce/Перелік-ЛЗ-(1).pdf) (дата звернення: 04.14.2026).
107. Національний перелік основних лікарських засобів. Затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431) затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-n#n15> (дата звернення: 04.14.2026).

- 108.Боровець С. А. Дослідження стану фармацевтичного забезпечення пацієнтів з хворобою Паркінсона в Україні. 2026. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/pdf> (дата звернення: 09.04.2026).

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXXII МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

15–17 квітня 2026 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2026

УДК 615.1

Редакційна колегія: проф. Кухтенко О. С., проф. Рубан О. А., доц.
Буряк М. В.

Укладачі: Комісаренко М. А., Сурікова І. О., Боднар Л. А.,

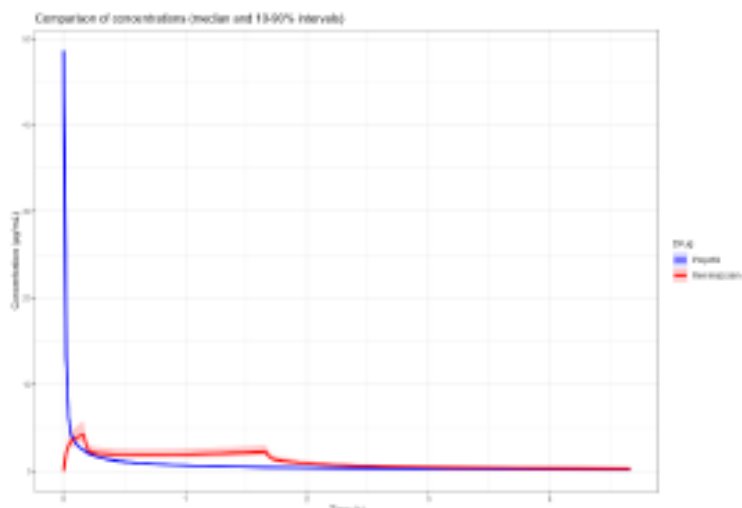
Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали
XXXII міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та
студентів (15-17 квітня 2026 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2026. – 453 с.

Збірка містить матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів, які представлені за пріоритетними напрямками науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету. Розглянуто теоретичні та практичні аспекти синтезу біологічно активних сполук і створення на їх основі лікарських субстанцій; стандартизації ліків, фармацевтичного та хіміко-технологічного аналізу; вивчення рослинної сировини та створення фітопрепаратів; сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури; біотехнології у фармації; досягнень сучасної фармацевтичної мікробіології та імунології; доклінічних досліджень нових лікарських засобів; фармацевтичної опіки рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів; доказової медицини; сучасної фармакотерапії, соціально-економічних досліджень у фармації, маркетингового менеджменту та фармакоекономіки на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів; управління якістю у галузі створення, виробництва й обігу лікарських засобів; суспільствознавства; фундаментальних та мовних наук.

УДК 615.1

© НФаУ, 2026

XXXII Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»



Conclusions. Body weight is a significant covariate for remimazolam pharmacokinetics and should be taken into account in calculations. Remimazolam provides significantly faster recovery of consciousness compared to propofol, confirming its advantage for ambulatory anaesthesia. Patient age influences the onset rate of the effect, which should be considered when dosing in the elderly.

PHARMACOVIGILANCE ISSUES OF DOPAMINE RECEPTOR AGONISTS IN THE PHARMACOTHERAPY OF PARKINSON'S DISEASE

Kalynovych N.

Scientific supervisor: Derymedvid L.V.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

nazarkalinovic@gmail.com

Introduction. Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder, the pathogenesis of which is associated with degeneration of dopaminergic neurons not only in the substantia nigra but also in the gastrointestinal tract, olfactory bulbs, and the vagus nerve system (the "gut-brain axis"). The global prevalence of PD has increased from 2.5 million in 1990 to 6.1 million today. Population aging and unfavorable environmental factors contribute to further growth, making PD one of the leading neurodegenerative diseases.

A wide range of pharmacological agents is used in PD treatment. Levodopa combined with peripheral dopa-decarboxylase inhibitors (carbidopa, benserazide) remains the gold standard of PD pharmacotherapy. However, long-term use is limited by motor fluctuations and levodopa-induced dyskinesias.

Dopamine receptor agonists (DRAs) are effective in early stages but require monitoring for behavioral disorders (impulsivity, psychosis). MAO-B and COMT inhibitors prolong the action of endogenous and exogenous dopamine, reducing "off" periods. Anticholinergics and amantadine affect rigidity and bradykinesia.

Aim. To analyze pharmacovigilance issues associated with dopamine receptor agonists (DRAs) in the pharmacological management of Parkinson's disease.

Materials and methods. A bibliosemantic and analytical review of scientific sources (PubMed, Scopus, Cochrane Library) on the use of DRAs in PD was conducted.

Results and discussion. Dopamine receptor agonists occupy a strategic position in treatment protocols, as they directly stimulate postsynaptic dopamine receptors, compensating for endogenous dopamine deficiency. Despite their high therapeutic efficacy, DRAs are associated with a wide range of adverse drug reactions (ADRs). Within the framework of personalized medicine, analyzing their safety profile is crucial for ensuring patient quality of life and treatment adherence.

DRAs are divided into two main subgroups with distinct toxicity profiles:

1. Ergot-derived (ergoline): (e.g., bromocriptine). Their use is currently limited due to the risk of systemic fibrosis.
2. Non-ergoline (pramipexole, ropinirole, rotigotine, apomorphine). These agents are more selective for D2 and D3 receptors, reducing peripheral adverse effects.

Currently, 54 DRA-based medicinal products are registered in Ukraine, including bromocriptine (2), pramipexole (49), apomorphine hydrochloride hemihydrate (2), and piribedil (1).

A pharmacokinetic advantage of non-ergoline DRAs is their longer half-life compared to levodopa, providing tonic receptor stimulation and reducing motor fluctuations. However, metabolism (including cytochrome P450 involvement for some agents) creates a risk of drug-drug interactions.

The most specific and socially significant risk associated with the use of dopamine receptor agonists (DRAs) is the development of impulse control disorders (ICDs). According to various sources, the prevalence of ICDs among patients receiving DRAs ranges from 14% to 24%. This is attributed to excessive stimulation of D3 receptors within the mesolimbic pathway (the "reward system").

ICDs typically manifest as pathological gambling, hypersexuality, compulsive eating, compulsive shopping, and "punding" (repetitive, purposeless behaviors). Identified risk factors include male sex, younger age, and a history of substance abuse.

Ergot-derived DRAs are characterized by interaction with 5-HT_{2B} serotonin receptors, which stimulates fibroblast proliferation. This may lead to the development of valvular heart disease, as well as pleural and retroperitoneal fibrosis. Due to these risks, ergoline DRAs are considered second-line therapy and require mandatory echocardiographic evaluation prior to treatment initiation and every 6–12 months during therapy in patients with Parkinson's disease.

In addition, DRAs are associated with other adverse drug reactions (ADRs) related to peripheral dopamine receptor stimulation and systemic effects. Orthostatic hypotension may occur as a result of vasodilation and inhibition of norepinephrine release, necessitating careful blood pressure monitoring, particularly in elderly patients with comorbid cardiovascular conditions.

Nausea and vomiting are the most common ADRs at the beginning of therapy, caused by activation of the chemoreceptor trigger zone. Peripheral edema is more frequently observed with pramipexole and ropinirole, likely due to local vasodilation and increased capillary permeability.

According to data from the European pharmacovigilance system EudraVigilance (EMA) and the global database VigiBase (WHO), women more frequently report compulsive eating and peripheral edema, whereas men more commonly report pathological gambling.

A particularly specific adverse effect of this drug group is the occurrence of sudden sleep episodes. Patients may experience uncontrollable daytime sleepiness, posing significant risks, especially while driving.

XXXII Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

According to data from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), non-ergoline DRAs (such as pramipexole and ropinirole) are more frequently associated with sudden sleep episodes than ergoline agents, likely due to their high selectivity for D3 receptors.

Considering the above, the following principles should be adhered in order to ensure safe pharmacotherapy of Parkinson's disease:

1. Gradual dose titration: applying the "start low, go slow" approach to minimize early ADRs (e.g., nausea, hypotension).
2. Thorough patient history assessment: identifying predisposition to addictive behaviors.
3. Family involvement: as patients often lack insight into behavioral changes (ICDs), monitoring by relatives is essential.
4. Adverse event monitoring: serious ADRs should be reported using standardized pharmacovigilance reporting forms, which constitute the basis of the national pharmacovigilance system.

Conclusions. Dopamine receptor agonists are a highly effective therapeutic option in the management of Parkinson's disease, allowing postponement of levodopa initiation and reduction of motor symptoms.

However, their use requires a high level of clinical vigilance regarding neuropsychiatric and somatic risks. Individualized drug selection, monitoring of cognitive status, and active pharmacovigilance are essential to ensure safe and effective long-term treatment of Parkinson's disease.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIDIARRHEAL DRUGS WITH SYMPTOMATIC ACTION

Shchokina K.G.

University of Medicine and Social Sciences, Kharkiv, Ukraine

acya@ukr.net

Introduction. Diarrhea is a leading cause of death and illness worldwide, causing approximately 2.2 billion cases annually. Infectious diarrhea is the second leading cause of death in children under 5. Although mortality from diarrhea has declined in recent decades, it remains a serious global health problem.

Diarrhea is a symptom of many diseases, both infectious (dysentery, cholera, enteritis, sepsis and others), and non-infectious (intoxication, achylia, chronic pancreatitis, neurological disorders and others). Treatment of acute diarrhea is based on pathogenetic, rehydration and symptomatic therapy aimed at restoring pathophysiological mechanisms. For the treatment of diarrhea, drugs of various pharmacological groups are used: astringents, adsorbents, agents that change intestinal motility, in case of infectious diarrhea – antibacterial drugs, problems with diarrhea, cases of diarrhea caused by an imbalance of intestinal microflora – regulators of intestinal microflora etc.

The most well-known regulator of gastrointestinal motor activity is loperamide. Racecadotril is a new antidiarrheal drug with symptomatic action that directly suppresses the processes of hypersecretion of water and electrolytes in the intestines, induced by the pathogenic influence of viruses and bacterial toxins.



СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

Kalynovych N.

Scientific supervisor: Derymedvid L.V.

брав(ла) участь у роботі

XXXII Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Ректор
Національного фармацевтичного
університету



Олександр КУХТЕНКО

15-17 квітня 2026 р., м. Харків, м. Ужгород

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ • МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ ІМЕНІ П. В. ВОЛОШИНА НАМН УКРАЇНИ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ НЕВРОЛОГІВ, ПСИХІАТРІВ І НАРКОЛОГІВ УКРАЇНИ» • ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

СЕРТИФІКАТ №

учасника науково-практичної конференції підтверджує, що

ПІБ

брав(ла) участь у роботі науково-практичної конференції
**«НЕВРОЛОГІЯ ХХІ СТОЛІТТЯ:
СУЧАСНІ ВИКЛИКИ ТА ЕФЕКТИВНІ РІШЕННЯ»**
26-27 березня 2026 року, м. Харків

у ролі _____

учасника, доповідача з усною доповіддю, доповідача зі стендовою доповіддю

Спеціальності за якими проводилося навчання: Громадське здоров'я, Дитяча неврологія, Дитяча психіатрія, Ерготерапія, Загальна практика - сімейна медицина, Клінічна психологія, Медична психологія, Наркологія, Неврологія, Нейрохірургія, Організація і управління охороною здоров'я, Психіатрія, Психотерапія, Судова психіатрія, Терапія мови і мовлення, Фізична та реабілітаційна медицина, Фізична терапія, Функціональна діагностика

Кількість балів:

доповідач з усною доповіддю - 25 балів
доповідач зі стендовою доповіддю - 15 балів
учасник - 20 балів

Директор
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
імені П.В. Волошина НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

І.В. Лінський

Президент
ГО «Асоціація неврологів, психіатрів
і наркологів України»,
доктор медичних наук, професор

Н.О. Марута

Провайдер № 2416 - ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної академії медичних наук України»
медичний форум внесено до переліку заходів БПР 2026 року
https://inpn.org.ua/anpnu