

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



ABSTRACT

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(1\):1-13](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(1):1-13)

Olha Chyniak

<https://orcid.org/0000-0002-6008-1039>

Department of Neurosurgery and Neurology, Medical institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine

Olga Dubenko

<https://orcid.org/0000-0002-4911-5613>

Department of Neurology and Neurosurgery, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Olexander Potapov

<https://orcid.org/0000-0002-9683-3685>

Department of Neurosurgery and Neurology, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine

Anastasia Shulga

5th-year student, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine

Anastasia Kotsyuba

5th-year student, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine

PARKINSON'S DISEASE — OVERVIEW OF MODERN TREATMENT METHODS

Introduction. Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative neurological disease with a slowly progressive course. In particular, it manifests as a movement disorder that includes rest tremor, rigidity, bradykinesia, and postural instability. Movement disorder in patients with PD mainly occurs due to the selective loss of pigmented dopaminergic neurons of the compact area of the substantia nigra, as a result of the depletion of dopamine in the striatum. The pathogenetic feature of this disease is the presence of intraneuronal aggregates and inclusions of α -synuclein. To date, there are no proven treatments for Parkinson's disease, but a number of medications exist offering benefits in terms of controlling movement disorders. Although they can significantly improve motor function, they can also lead to problematic side effects, especially as the disease progresses.

Materials and methods. To analyze the main directions of modern methods of Parkinson's disease treatment and to conduct a profound review and analysis of literature research data on the modern methods of Parkinson's disease treatment over the past 10 years.

The results. It has been established that modern treatment methods are based mainly on exogenous administration of drugs with dopaminergic activity and inhibitors of endogenous dopamine metabolism. Although levodopa has been used in the treatment of Parkinson's disease since its inception, numerous experimental therapeutic and neurosurgical approaches are now being investigated. These include drugs aiming at the inhibition and degradation of α -synuclein aggregation, which is considered the driving force of neurodegeneration in Parkinson's disease. They raise expectations that a disease-modifying agent will be discovered in the short-term future. Thus, in combination with a number of regenerative and neurosurgical approaches, including stem cell and gene therapy and deep brain stimulation, significant progress will be made in the treatment of Parkinson's disease in the coming years and a number of new effective options will become available.

Keywords: Parkinson's disease, treatment, levodopa, Sinemet, α -synuclein, deep brain stimulation, immunotherapy.

Corresponding author: Olha Chyniak, Department of Neurosurgery and Neurology, Sumy State University, Sumy, Ukraine
e-mail: o.chinyak@med.sumdu.edu.ua

РЕЗЮМЕ

Ольга Чиняк

<https://orcid.org/0000-0002-6008-1039>

Кафедра нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна

Ольга Дубенко

<https://orcid.org/0000-0002-4911-5613>

Кафедра неврології та нейрохірургії, ХМАПО, м. Харків, Україна

Олександр Потапов

<https://orcid.org/0000-0002-9683-3685>

Кафедра нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна

Анастасія Шульга

студентка 5-го курсу МІ СумДУ, м. Суми, Україна

Анастасія Коцюба

студентка 5-го курсу МІ СумДУ, м. Суми, Україна

ХВОРОБА ПАРКІНСОНА — ОГЛЯД СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

Вступ. Хвороба Паркінсона (ХП) — нейродегенеративне неврологічне захворювання, з повільно прогресуючим характером перебігу. Зокрема, проявляється руховим розладом, який включає тремор спокою, ригідність, брадикінезію та постуральну нестабільність. Руховий розлад у хворих з ХП в основному відбувається через селективну втрату пігментованих дофамінергічних нейронів компактної ділянки чорної субстанції, як наслідок виснаження дофаміну в смугастому тілі. Патогенетичною ознакою даного захворювання є наявність внутрішньонейронних агрегатів, включень α -синуклеїну. На сьогоднішній день перевірених методів лікування хвороби Паркінсона не існує, але є ряд препаратів, які дають переваги з точки зору контролю рухових розладів. Незважаючи на те, що вони можуть значно покращити рухову функцію, також й призвести до проблемних побічних ефектів, особливо в міру прогресування захворювання.

Матеріали та методи. Проаналізувати основні напрямки сучасних методів лікування хвороби Паркінсона та провести широкий збір і аналіз літературних даних досліджень щодо питання сучасних методів лікування хвороби Паркінсона за останніх 10 років.

Результати. Встановлено, що сучасні методи лікування засновані в основному на екзогенному прийомі медикаментів з дофамінергічною активністю та інгібіторів метаболізму ендogenous дофаміну. Попри те, що з моменту використання леводопи в лікуванні хвороби Паркінсона, нині досліджуються багаточисленні експериментальні терапевтичні та нейрохірургічні підходи. До них відносяться препарати, основною ціллю яких є інгібування та деградація агрегації α -синуклеїну, які вважаються рушійною силою при нейродегенерації хвороби Паркінсона. Саме вони дають надію, що агент, який модифікує захворювання, буде виявлено у короткостроковій перспективі. Так, у поєднанні з низкою регенеративних та нейрохірургічних підходів, включаючи стовбурові клітини і генну терапію та глибоку стимуляцію мозку, в терапії хвороби Паркінсона найближчими роками, буде досягнуто значного прогресу та стане доступний ряд нових ефективних варіантів.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, лікування, левадопа, синемет, α -синуклеїн, глибока стимуляція мозку, імунотерапія.

Автор, відповідальний за листування: Ольга Чиняк, кафедра нейрохірургії та неврології, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
e-mail: o.chinyak@med.sumdu.edu.ua

How to cite / Як цитувати статтю: Chyniak O, Dubenko O, Potapov O, Shulga A, Kotsyuba A. [Parkinson's disease — overview of modern treatment methods]. *EUMJ*. 2023;11(1):1-13

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(1\):1-13](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(1):1-13)

INTRODUCTION / ВСТУП

Хвороба Паркінсона (ХП) — це нейродегенеративне захворювання, яке найчастіше проявляється генералізованим уповільненням рухів (брадикінезією) і, принаймні, одним іншим симптомом у вигляді тремору спокою, ригідності та порушенням постурального балансу, що призводить до порушення ходи та падінь. Іншими супутніми симптомами є когнітивні порушення, втрата нюху, порушення сну, розлади настрою, надлишкове слиновиділення, запори та надмірні періодичні рухи кінцівок уві сні [1].

Встановлено, що ХП зазвичай розвивається у віці від 55 до 65 років і зустрічається у 1–2 % людей віком від 60 років, збільшуючись до 3,5 % у віці 85–89 років [2]. Захворювання пов'язане із селективним виснаженням або втратою дофамінергічних нейронів у чорній субстанції та наявністю тілець Леві. Гістологічно характеризується внутрішньонейрональними включеннями альфа-синуклеїну в тілах нейронів (тельця Леві) та у відростках нейронів (нейрити Леві). Відмінною рисою будь-якого нейродегенеративного захворювання є селективна втрата нейронів, а втрата при ХП в основному в компактній частині чорної субстанції. Проте вже багато років відомо, що тільця Леві при ХП розповсюджуються далеко за межі чорної субстанції. Ґрунтуючись на розподілі патології альфа-синуклеїну, нейрональна патологія виникає рано в дорсальному моторному ядрі блукаючого нерва в довгастому мозку і передньому нюховому ядрі нюхової цибулини [3]. У міру прогресування захворювання, уражаються нейрони блакитної плями моста, а в подальшому пігментовані дофамінергічні нейрони чорної субстанції. На пізніших стадіях патологія поширюється на базальні відділи переднього мозку, мигдалеподібне тіло та медіальні структури скроневих часток з ураженням кори головного мозку. Більшість випадків є ідіопатичними, близько 10 % випадків мають генетичну причину та частіше спостерігаються у молодих людей [4]. LRRK2 мутації є відносно поширеними генетичними причинами сімейної та спорадичної хвороби Паркінсона [5]. Розлад має повільний, але прогресуючий перебіг. Тремор часто є першим симптомом, який пізніше може асоціюватися з брадикінезією та ригідністю. Постуральна нестабільність зазвичай проявляється на пізніх стадіях захворювання та серйозно впливає на якість життя. Також має значення наявність ве-

гетативних симптомів, які у деяких пацієнтів можуть передувати руховим симптомам. Діагноз у більшості пацієнтів ґрунтується на анамнезі та клінічній картині.

В даний час не існує перевірених методів лікування хвороби Паркінсона, але наявні ряд препаратів дають переваги з точки зору контролю рухових порушень. Незважаючи на те, що вони можуть значно покращити рухову функцію, також й призвести до проблемних побічних ефектів, особливо при прогресуванні захворювання. У цій статті ми зосередимося на препаратах, які нині використовуються для лікування ХП, включаючи обговорення їхнього механізму дії, клінічної користі та побічних ефектів. Також розглянемо деякі цікаві нові терапевтичні та нейрохірургічні підходи, які зараз перебувають у стадії вивчення.

Мета дослідження. Проаналізувати літературні джерела, щодо питання сучасних методів лікування хвороби Паркінсона.

Матеріали та методи. Було проведено широкий збір та аналіз літературних даних досліджень щодо питання сучасних методів лікування хвороби Паркінсона за останніх 10 років.

Результати дослідження та їх обговорення. В даний час не існує перевірених методів лікування ХП, а медикаментозне лікування переважно зосереджено на контролі моторних розладів. Основним золотим стандартом сучасного симптоматичного лікування ХП є препарати на основі леводопи, які призначаються для заміни дофаміну у виснаженому стріатумі. Дофамін сам не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і не може використовуватися для лікування ХП. Навпаки, леводопа, попередник дофаміну, здатна проникати через гематоенцефалічний бар'єр і може застосовуватися як терапія. Після поглинання та проходження через гематоенцефалічний бар'єр перетворюється на нейротрансмітер дофамін під дією ДОФА-декарбоксілази, переважно у пресинаптичних закінченнях дофамінергічних нейронів смугастого тіла. Вироблений дофамін відповідає за терапевтичну ефективність препарату при ХП та після вивільнення він транспортується назад у дофамінергічні закінчення за механізмом пресинаптичного захоплення, або метаболізується під дією моноаміноксидази (МАО) і катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) [6]. Звичайна практика, коли пацієнти починають з низької дози леводопи, при цьому доза титрується в залежності від реакції пацієнта на лікування, збалансованої з урахуванням

побічних ефектів. Більшості пацієнтів потрібна доза в діапазоні 150–1000 мг на день, розділена на декілька прийомів [7]. Збільшення дози призводить до підвищеного ризику проблемних побічних ефектів. Як правило, клінічний ефект леводопи помічається швидко і може тривати кілька годин, особливо на ранніх стадіях захворювання поліпшення тремору, ригідності та брадикаїнезії може бути майже повним. На ранній стадії ХП тривалість сприятливих ефектів леводопи може перевищувати тривалість знаходження препарату в плазмі, що свідчить про те, що нігостріарна система дофаміну зберігає певну здатність кумулювати та вивільняти дофамін. Основним обмеженням тривалої терапії леводопою є те, що ця очевидна буферна здат-

ність з часом втрачається, і руховий стан пацієнта може різко коливатися з кожною дозою леводопи. Леводопа, хоч і ефективна, але має значні побічні ефекти, особливо на пізніх стадіях захворювання. Деякі з них пов'язані з результатом перетворення леводопи на дофамін поза ЦНС (периферичне перетворення) під дією ДОФА–декарбоксілази [8]. Загальною проблемою є розвиток феномена «знос»; кожна доза леводопи ефективно покращує рухливість протягом періоду часу, але ригідність й акінезія швидко повертаються між прийомами. Побічні ефекти мінімізуються при призначенні леводопи у поєднанні з периферичним інгібітором ДОФА–декарбоксілази (Таблиця 1).

Таблиця 1 — Комбінації препаратів леводопи для лікування хвороби Паркінсона

Препарат	Доступні дозування	Початкове дозування
Карбідоба/леводопа («Синемет»)	10/100 мг 25/100 мг 50/250 мг	25/100 мг 2 або 3 р/добу
Карбідоба/леводопа («Левоком», «Наком»)	25/250 мг	25/100 мг 1 або 2 р/добу
Карбідоба/леводопа («Конфундус»)	25/250 мг	12,5 мг/125 мг 1 або 2 р/добу
Карбідоба/леводопа («Паркопан»)	10/100 мг 25/100 мг 25/250 мг	25/100 мг 2 або 3 р/добу
Карбідоба/леводопа («Левоком ретард Асіно»)	25/100 мг	100 мг/25 мг 1 або 2 р/добу
Карбідоба/леводопа («Дуодоба гель»)	5/20 мг	Загальна ранкова доза 5–10 мл (100–200 мг леводопи)
Карбідоба/леводопа з контрольованим вивільненням («Синемет CR»)	50/250 мг	50/250 мг 2 р/добу
Карбідоба/леводопа/ентакапон («Сталево»)	12,5/50/250 мг 25/100/250 мг 37,5/150/250 мг 50/200/200 мг	12,5/50/250 мг
Карбідоба/леводопа/ентакапон («Конфундус Тріо»)	100/25/200 мг 37,5/150/200 мг 50/200/200 мг	50/12,5/200 мг 100/25/200 мг, 150/37,5/200 мг або 200/50/200 мг

Тривале використання леводопи може призвести до серйозних рухових ускладнень, включаючи дискінезії та серйозні моторні флуктуації, які серйозно погіршують якість життя [9]. У більшості пацієнтів, які отримували леводопу, через 5 років лікування виникають рухові флуктуації, дискінезії чи інші ускладнення. Оскільки вони впершу чергу пов'язані з дозою та тривалістю лікування леводопою, більшість паркінлогів виступають за терапевтичні стратегії, спрямовані на перенесення початку терапії леводопою,

для запобігання появи моторних ускладнень, пов'язаних з прийомом леводопи. Однією з найпоширеніших проблем у пацієнтів, які приймають леводопу, є відстрочений початок відповіді після прийому дози леводопи. Затримка у досягненні стану «включено» або повна відсутність відповіді становила понад 60 % щоденного часу «вимкнення» серед пацієнтів із прогресуючою хворобою Паркінсона [10]. Існують різні типи леводопа–індукованих дискінезій, такі як «дискінезії пікової дози», «двофазні дискінезії» та

дискінезії «зношування». У молодих пацієнтів із хворобою Паркінсона, особливо ймовірний розвиток дискінезій, спричинених леводопою. Певні генетичні форми ХП, такі як PARK2 та PARK8, пов'язані з більш високим ризиком рухових ускладнень, пов'язаних із прийомом леводопи [11]. За винятком кумулятивної дози та тривалості лікування леводопою, існують інші чинники ризику, які слід враховувати перед початком терапії леводопою. Крім рухових флуктуацій і нудоти, частим та тривожним побічним ефектом при лікуванні леводопою є індукція галюцинацій та сплутаності свідомості, які часто зустрічаються у людей похилого віку та в осіб з раніше існуючою когнітивною дисфункцією. Наявність цих ефектів часто обмежує можливість адекватного лікування симптомів паркінсонізму. Останнім часом у таких пацієнтів застосовують атипичні нейролептики, такі як кветіапін та клозапін. [12]. Кветіапін схожий за структурою на клозапін, потужний антагоніст 5-HT₂-рецепторів серотоніну з помірним антагонізмом щодо D₂-рецепторів допаміну. Має також антагоністичну активність щодо α 1- і α 2-адренорецепторів, 5-HT_{1A}-, D₁-, H₁-рецепторів головного мозку. Кветіапін показаний для лікування шизофренії та біполярного розладу; тим не менш, він зазвичай використовується не за прямим призначенням для лікування психозу при паркінсонізмі. Для пацієнтів дозу титрують від 12,5 мг на ніч до 50–150 мг на день. Клозапін використовується для лікування психозів при ХП без погіршення рухових ознак паркінсонізму. Діє на кілька класів рецепторів та має спорідненість до серотонінергічних, холінергічних, адренергічних і гістамінергічних рецепторів на додаток до дофамінергічних рецепторів. Клозапін ефективний при лікуванні тремору спокою та постурального тремору при ХП. Однак точний механізм дії, що лежить в основі антитреморного ефекту препарату, залишається незрозумілим. Комбінована антитреморна та антипсихотична дія клозапіну може бути особливо корисною у клінічній практиці, у пацієнтів з ХП з індивідуалізуючим тремором, у яких посилення дофамінергічних препаратів викликає або загострює психотичні симптоми. Призначають в початковій дозі 25 мг 2 рази на добу, поступово підвищуючи до 300–400 мг/добу 2–3 рази на добу.

Існує три стратегії, розроблені для покращення дискінезій, спричинених леводопою: 1) зниження дози леводопи; 2) використання пре-

паратів, які, полегшують дискінезії, та 3) хірургічне втручання. Повідомлялося, що кілька препаратів, включаючи амантадин, покращують дискінезії, спричинені леводопою, без необхідності зниження дози леводопи [13]. Інші препарати з антидискінетичним ефектом включають флуоксетин, пропранолол, агоніст канабіноїдних рецепторів набілон та фіпамезол. Деякі з нових протиепілептичних препаратів досліджуються як потенційні засоби лікування леводопоїндуктованих дискінезій. Апоморфін (апокін) — швидкодіючий дофамінергічний агоніст, водорозчинний дофамін для внутрішньовенного, підшкірного, під'язикового або інтраназального введення [14]. Призначається як рятувальна терапія для гострого переривчастого лікування епізодів «вимкнення» у пацієнтів з флуктуючою відповіддю на дофамінергічну терапію. Слід зауважити, що апоморфін має високу еметогенність, тому може викликати подовження інтервалу QT, реакції в місці ін'єкції, галюцинації, дискінезію та аномальну поведінку.

Стратегії, розроблені для згладжування терапевтичних концентрацій моторних коливань, пов'язаних з леводопою, зазвичай покращуються за рахунок збільшення частоти прийому леводопи. Препарат леводопи з повільним вивільненням, як «Синемет CR» пропонує можливість згладжування клінічних коливань за рахунок повільного вивільнення леводопи зі спеціальної матриці [15]. На додаток до продовження часу «включення», згладжування реакції «зношування» та зменшення загальної кількості доз і таблеток. «Синемет CR» також допомагає полегшити нічну ригідність та дозволяє пацієнтам проводити ночі більш спокійно та мати кращу рухливість у нічний час доби. Потенційні недоліки «Синемет CR» у порівнянні зі стандартними препаратами включають відстрочену або погану відповідь після ранкової дози (відсутність «ранкового поштовху»), а також загострення та пролонгацію дискінезій пікової дози.

Інша стратегія для продовження відповіді на дофамін використовує пригнічення КОМТ препаратами, такими як ентакапон («Комтан») [16]. Ентакапон через короткий період напіввиведення вимагає частого прийому (по 200 мг до 8 разів на добу). Більшість пацієнтів приймають ентакапон з кожною дозою леводопи. Ентакапон пролонгує доступність леводопи в плазмі, таким чином, зменшуючи її периферичне O-метилування в мозку та уповільнюючи швидкість її виведення, при цьому не впливаючи на

максимальну концентрацію леводопи в плазмі або на час досягнення максимальної концентрації. Таким чином, пацієнти отримують користь від додавання ентакапону до лікування леводопою. За винятком нудоти та підвищеної дискінезії, препарат зазвичай добре переноситься.

Толкапон («Тасмар»), ще один інгібітор КОМТ [17]. КОМТ переносить метильну групу від донора S-аденозил-1-метіоніну, утворюючи фармакологічно неактивні сполуки 3-O-метилдопу (з леводопи) та 3-O-метокситирамін (з дофаміну). Толкапон має відносно велику тривалість дії (два або три рази на добу) та діє як шляхом центрального, так і периферичного інгібування КОМТ. Він значно скорочує час «вимкнення» в середньому на 40 % і збільшує загальний час «включення» приблизно на 25 % при всіх рівнях дози. Відповідно до поточних рекомендацій FDA (1998р.) перед початком лікування препаратом слід проводити моніторинг сироваткової аланінамінотрансферази (АЛАТ) та аспартатамінотрансферази (АСАТ) [18]. Дані ферменти слід контролювати кожні два тижні протягом першого року та кожні 4 тижні протягом наступних 6 місяців, а надалі кожних 8 тижнів. Толкапон слід застосовувати з особливою обережністю, через ризик потенційно смертель-

ної гострої фульмінантної печінкової недостатності. Зазвичай використовують у пацієнтів, які приймають леводопу/карбідопу, мають коливання симптомів та не реагують задовільно на інші додаткові методи лікування. Теоретично інгібітори КОМТ мають перевагу перед «Синемет CR» у тому, що вони не затримують всмоктування леводопи й, хоча вони підвищують концентрацію леводопи в плазмі, вони не збільшують час досягнення пікової концентрації або максимальної концентрації леводопи. Фармакологічною дією інгібіторів КОМТ є подовження часу «включення» без помітного збільшення дискінезії.

В 2003 р. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) схвалило потрібні комбіновані таблетки «Сталево R», які містять у своєму складі карбідопу, леводопу та ентакапон. Незважаючи на те, що карбідопу зменшує побічні ефекти леводопи, ентакапон продовжує час дії леводопи в головному мозку (до 10 % довше) [19].

Щоб відстрочити або запобігти ускладненням, викликаним прийомом леводопи, багато паркінсонологів рекомендують використовувати агоністи дофаміну (АД) (Таблиця 2), як початкову або ранню форму дофамінергічної терапії.

Таблиця 2 — Агоністи дофаміну для лікування хвороби Паркінсона

Препарат	Доступні дозування	Початкове дозування	Цільове дозування
Апоморфін HCl («Апокін»)	0,02–0,06 мл	0,02 мл у періоди «вимикання»	3–6 мг 3 р/добу
Трансдермальна система Ротиготин («Н'юпро»)	2/4/6 мг кожні 24 години	1 пластир (2 мг)/добу	4–6 мг 1 р/добу
Праміпексол («Мірапекс»)	0,125/0,25/0,5/1/1,5 мг	0,125 мг 3 р/добу	1,5–4,5 мг/добу
«Праміпекс XR»	0,75/1,5 мг	0,375 мг 1 раз на добу	4,5 мг/добу
Ропінірол	0,25/0,5/1/2/3/4/5 мг	0,25 мг 2 р/добу	0,25 мг 1 р/добу
Пірибедил («Проноран»)	50 мг	50 мг 1 р/добу	150–250 мг/добу
Перголід («Пракипекс», «Пермакс»)	50/250 мг	50 мг 3 р/добу	100–150 мг/добу

При використанні монотерапії агоністи дофаміну забезпечують лише помірне поліпшення симптомів паркінсонізму, але його може бути достатньо, щоб відстрочити введення леводопи на кілька місяців або років. АД безпосередньо активують рецептори, мінаючи пресинаптичний синтез дофаміну. На відміну від леводопи

агоністи дофамінових рецепторів не вимагають ферментативного перетворення на активний метаболіт, не мають потенційно токсичних метаболітів, не конкурують з іншими речовинами за активний транспорт у кров та через гематоенцефалічний бар'єр та не залежать від функціональних можливостей нігростріарних нейронів.

Крім того, препарати, що вибірково впливають на певні дофамінові рецептори, можуть мати більш обмежені побічні ефекти, ніж леводопа. Експериментальні та клінічні дослідження надали докази того, що активація рецепторів D2 важлива для опосередкування корисних антипаркінсонічних ефектів АД, але одночасна стимуляція D1 та D2 необхідна для отримання оптимальних фізіологічних та поведінкових ефектів [20]. На противагу, від традиційних агоністів дофамінових рецепторів, бромокриптин («Парлодел»), перголід («Пермакс»), праміпексол («Мирапекс») і ропінірол («Рекіп») не є ерголінами, тому мають менший ризик ускладнень, таких як виразкова хвороба та еритромелалгія. Бромокриптин є сильним агоністом дофамінових рецепторів класу D2. Доступний у вигляді таблеток по 2,5 мг та капсул по 5 мг та використовується разом з карбідопою/леводопою («Синемет») для зменшення симптомів та покращення побічних реакцій, пов'язаних із тривалою терапією леводопою. Бромокриптин доступний, але він не такий ефективний, як інші агоністи дофаміну на ранніх стадіях хвороби Паркінсона, а також відносно ефективний на пізніх стадіях хвороби для зменшення рухових флюктуацій, спричинених леводопою.

Було показано, що праміпексол є безпечним та ефективним препаратом при використанні як монотерапія на ранніх стадіях ХП та при ХП легкого та середнього ступеня тяжкості [21]. На додаток до позитивного впливу на клінічні симптоми хвороби Паркінсона та зменшення кількості леводопи (зниження добової дози леводопи на 25 %), праміпексол може чинити нейропротекторну дію та підвищувати нейротрофічну активність у мезенцефальних дофамінергічних культурах. Однак, праміпексол часто може викликати дозозалежні та ідіосинкразичні периферичні набряки. Крім того, через можливе ураження клапанів серця агоністи дофаміну був практично виключений з медичної практики. Також нещодавно проведено дослідження іншого агоніста дофаміну ропініролу продемонструвало його ефективність при ХП, зокрема на ранніх стадіях хвороби [22]. Обидва вище згадані препарати мають селективну активність щодо сайтів класу D2 (зокрема, щодо білків-рецепторів D2 і D3) і незначну активність щодо сайтів класу D1. Період дії агоністів дофаміну (від 8 до 24 годин) часто є тривалішим, ніж у леводопи (від 6 до 8 годин), та особливо ефективні при лікуванні феноменів «включен-

ня/вимкнення». У клінічній практиці для досягнення оптимальної відповіді можуть призначатися дози до 24 мг. Для досягнення клінічно значущих підтримуючих доз ропініролу і праміпексолу потрібно тривалий період часу, до декількох тижнів. Також варто зауважити побічні ефекти препаратів, вони можуть викликати галюциноз або сплутаність свідомості, як при застосуванні леводопи, та посилювати ортостатичну гіпотензію. У даному дослідженні вивчалися потенційні синергетичні ефекти комбінованої терапії агоністами дофаміну [23]. У відкритому дослідженні Стокки та ін. було виявлено, що додавання Каберголіна до інших агоністів дофаміну значно покращувало показники шкали UPDRS та моторні флюктуації. Тому подвійна терапія агоністами дофаміну може бути корисною у пацієнтів з ХП із застосуванням леводопи або без неї [24]. Препарат нового високоселективного агоніста D2 дофаміну, Ротиготин («Н'юпро R»), на трансдермальній системі на основі силікону, був схвалений FDA у 2007 р. для лікування ранніх та прогресуючих форм ХП [25]. Ротиготин доступний у вигляді пластирів по 2 мг, 4 мг та 6 мг на день.

На додаток до дофамінергічних препаратів недофамінергічні препарати, такі як антихолінергічні препарати та амантадин («Симметрел»), може забезпечувати полегшення симптомів на ранніх етапах антипаркінсонічної терапії, а також зменшувати прояви моторних флюктуацій та дискінезій, спричинені леводопою. Як правило, діє шляхом інгібування рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA)-глутамату та холінергічних мускаринових рецепторів, тим самим збільшуючи вивільнення дофаміну та блокуючи зворотне захоплення дофаміну. Деякі антихолінергічні препарати, такі як тригексифенідил HCl («Артан»), бензтропін мезилат («Когентин»), дифенгідрамін («Бенадріл») особливо ефективні у молодих пацієнтів, яких насамперед турбує тремор. Всі вони мають помірну антипаркінсонічну активність при лікуванні ранньої хвороби Паркінсона або як доповнення до дофамінергічної терапії. Хоча медикаменти мають гарну ефективність, їхня корисність обмежена антихолінергічними побічними ефектами, такими як сплутаність свідомості, когнітивні порушення, сухість у роті, закрепи, затримика сечовипускання. Також часто використовуються трициклічні препарати, не тільки через їхню антидепресивну дію, але й через їх антихолінергічні властивості. Міртазапін («Ремерон R») —

новий антидепресант, який посилює норадренергічну та серотонінергічну передачу і діє як пресинаптичний антагоніст альфа-2, 5HT₂ та 5HT₃ рецепторів, покращує тремор спокою та забезпечує помірну користь у пацієнтів з ХП з моторними ускладненнями, пов'язаними з леводопою [26]. Для отримання оптимального клінічного ефекту дозу титрують від 15 до 45 мг на добу.

Найбільш важливим принципом лікування ХП є терапія націлена на найбільш індивідуалізовані симптоми. Вибране лікування має бути засновано на науковому обґрунтуванні та спрямоване не лише на контроль симптомів, а й на уповільнення прогресування захворювання. Хворі молодого віку потребують дофамінергічної терапії протягом більш тривалого часу і мають більш підвищений ризик розвитку ускладнень леводопи, стратегії економії леводопи, такі як використання селективних інгібіторів моноаміноксидази В (МАО-В) (Таблиця 3). МАО-В є одним із основних ферментів, що беруть участь у розщепленні дофаміну, тому зниження

активності цього ферменту призводить до підвищення дофамінергічної активності у стріатумі, опосередкованої ендogenousним дофаміном [27]. Застосування МАО-В полегшує рухові розлади у пацієнтів з ХП, і, як і агоністи дофаміну, їх можна використовувати як початковий варіант лікування, для відстрочення потреби в терапії леводопою. Інгібітори МАО-В також можна використовувати у поєднанні з препаратами на основі леводопи, для зниження дози леводопи. Зазвичай використовуються інгібітори МАО-В, що включають селегілін («Ельдеприл», «Зелапар») і разагілін («Азагілін», «Азілект», «Сагілія», «Разатард»). Рекомендована доза селегіліну становить 5–10 мг на добу, а розагіліну — 0,5–1 мг один раз на добу. Інгібітори МАО-В зазвичай добре переносяться, при цьому побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту є найбільш поширеною проблемою. Інші побічні ефекти включають біль у суглобах, депресію, втому, сухість у роті, безсоння, запаморочення, сплутаність свідомості, нічні кошмари, галюцинації, головний біль.

Таблиця 3 — Селективні інгібітори моноаміноксидази В для лікування хвороби Паркінсона

Препарат	Доступні дозування	Початкове дозування	Цільове дозування
Селегілін Гексал	5/10 мг	5 – 10 мг 1р/добу	10 мг 1 р/добу
Селегілін (Ельдеприл)	5 мг	5 мг	10 мг 1 р/добу
Селегілін (Сеган)	5 мг	5 мг	10 мг 1 р/добу
Селегілін (Юмекс)	5 мг	5 мг	10 мг 1 р/добу
Разагілін (Азагілін)	1 мг	1 мг	1 мг 1 р/добу з або без леводопи
Разагілін (Сагілія)	1 мг	1 мг	1 мг 1 р/добу з або без леводопи
Разагілін (Азілект)	1 мг	1 мг	1 мг 1 р/добу з або без леводопи
Разагілін (Разатард)	1 мг	1 мг	1 мг 1 р/добу з або без леводопи

Деякі симптоми ХП, такі як дизартрія, дисфагія, завмирання та інші «осьові» симптоми зазвичай не реагують на дофамінергічну терапію і можуть бути опосередковані недофамінергічними системами. У той час як нейропротекторні стратегії уповільнюють або зупиняють прогрес захворювання, ці стратегії необхідно застосовувати на ранній стадії.

Одним із підходів до більш фізіологічної доставки дофаміну є використання інтестинального гелю леводопи («Дуодопа R», Німеччина/Норвегія), який призводить до більш перед-

бачуваного вивільнення дофаміну, ніж це можливо при прийомі пероральних препаратів. Дозова доза інтестинального гелю «Дуодопи R» складається з трьох підібраних індивідуальних доз: дози ранкової болюсної, підтримуючої наступної дози та дози додаткової болюсної. Препарат може бути корисним для зменшення рухових побічних ефектів дофамінергічного лікування. Однак в даний час є дуже коштовним методом для широкого застосування та має багато ускладнень з боку органів и систем та ускладнень пов'язаних с пристроєм, а також

власне хірургічне втручання (ендоскопічна гастростомія). Крім того, як і у випадку з апоморфіновими помпами, пацієнти прикріплюються до пристрою, який необхідно носити весь час.

Таким чином, незважаючи на те, що існують ефективні варіанти лікування рухових ознак ХП, вони пов'язані зі значними проблемами, і жоден з них не здатний сповільнити прогресування захворювання або покращити немоторні індивідуалізуючі ознаки. Тому, існує потреба у пошуку нових методів цілеспрямованого та фізіологічного відновлення стріарного дофаміну, а також у виявленні методів лікування, здатних запобігти поточній нейродегенерації та прогресуванню захворювання. Декілька перспективних підходів в даний час вивчаються в доклінічних дослідженнях і клінічних випробуваннях.

Сучасний підхід до регенеративного лікування багатьох рухових симптомів ХП включає відновлення дофамінергічного тонуусу смугастого тіла. Це може бути досягнуто за рахунок адресної доставки клітин, які продукують дофамін, або використання вірусних векторів для експресії специфічних генів у стріатумі. До них відносяться вектори, що доставляють гени, які кодуєть ферменти, відповідальні за вироблення дофаміну, — ароматичну амінодекарбоксілазу (AADC), тирозингідроксилазу та циклогідролазу-1. Було показано, що вектори аденоасоційованого вірусу (AAV), які несуть AADC, призводять до стійкої експресії трансгену з подальшим тривалим перетворенням леводопи на дофамін у нелюдських приматів [28]. Вектори AAV є векторами, що не інтегруються, тому не несуть ризику інсерційного мутагенезу, який може виникнути при інтеграції вірусних векторів. Проте, основним недоліком AAV є те, що потенційний розмір генетичного вантажу відносно обмежений, в такому разі доставити можна ген тільки одного з ферментів шляху синтезу дофаміну. Навпаки, лентивірусні вектори являють собою інтегруючі вірусні вектори, які володіють здатністю переносити набагато більший генетичний вантаж, ніж AAV, — вони використовувалися в випробуваннях доставки вірусних генів «Промавін» (Великобританія) — лентивірусний препарат, що містили гени AADC, а також тирозингідроксилазу [29].

Використання тканинних трансплантатів вентрального середнього мозку плода людини у людей надало доказ концепції того, що такі клітинні підходи можуть бути ефективними при лікуванні багатьох критичних ознак ХП. Голов-

ним чином це відновлюване джерело клітин, які продукують дофамін, мають особливість інтегруватися в головний мозок та поширювати аксонні зв'язки на достатню відстань, для іннервації всього смугастого тіла. Нейрони, отримані зі стовбурових клітин, які в даний час пропонують як найбільш ймовірний підхід до надання клінічно корисної та масштабованої клітинної терапії ХП. Альтернативним джерелом стовбурових клітин, на даний час розглядаються мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку (МСК). Це мультипотентні клітини, які можуть бути диференційовані в позитивні тирозингідроксилази клітини [30]. Однак диференціювання в дофамінергічні нейрони є складним завданням, і про це було опубліковано лише кілька повідомлень [31].

Основною проблемою використання стовбурових клітин для лікування ХП є потенційне утворення пухлин, через надмірне розростання трансплантату або наявність мутацій в онкогенах або генах-супресорах пухлин у пересаджених клітинах. Хоча пухлини спостерігалися в деяких ранніх доклінічних випробуваннях трансплантатів, отриманих з ембріональних стовбурових клітин, проте не спостерігалися при покращених протоколах диференціювання [32]. Надійне дослідження безпеки та ретельне спостереження матимуть життєво важливе значення для забезпечення того, щоб ризик утворення пухлини був незначним.

Накопичення та аномальна агрегація α -синуклеїну є патологічною ознакою ХП. Хоча його роль до кінця не вивчено, він може відігравати центральну ключову роль у патогенезі ХП. Потенційні патогенетичні механізми α -синуклеїну включають дисфункцію везикулярного транспорту, порушення в системі лізосома-аутофагія, мітохондріальну дисфункцію та окислювальний стрес. В даний час було досліджено та вивчено ряд експериментальних підходів на предмет здатності потенційно впливати на патогенні процеси ХП шляхом підвищення або зниження експресії α -синуклеїну. Ймовірно може бути досягнуто за допомогою нових агентів та технологій, РНК-інтерференції антисмислових олігонуклеотидів та екзогенного введення молекул синтетичної рибонуклеїнової кислоти (РНК) для запуску селективного посттранскрипційного мовчання гена α -синуклеїну за допомогою деградації матричної РНК (мРНК). Однак, однією з наявних проблем з придушенням продукції α -синуклеїну є можливість виникнен-

ня негативних наслідків, таких як втрата нормальної його фізіологічної функції. Хоча засновані РНК підходи зменшують трансляцію гена-синуклеїну, альтернативною метою може бути зниження транскрипції гена-синуклеїну. Нещодавно агоністи β 2-адренергічних рецепторів (агоністи β 2), включаючи кленбутерол, були пов'язані зі зниженням експресії гена α -синуклеїну [33]. Було показано, що кленбутерол використовувався для лікування астми та знижував експресію α -синуклеїну на 35 % у клітинній лінії нейроblastоми та в нейронах кори головного мозку щурів [33]. Крім того, він здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр, що є необхідною вимогою для будь-якого із запропонованих підходів до лікування. Іншим альтернативним напрямком α -синуклеїна є підвищення його кліренсу. Потенційно це може бути досягнуто за рахунок збільшення внутрішньоклітинної деградації α -синуклеїну через шляхи аутофагії та убіквілін-протеасомну систему, або шляхом використання імунної терапії для виведення позаклітинного α -синуклеїну.

Активна та пасивна імунотерапія була досліджена як засіб для деградації позаклітинного α -синуклеїну. Було показано, що вона знижує агрегацію α -синуклеїну та запобігає поведінковим порушенням [34]. Нещодавно було завершено фазу I клінічних випробувань активної імунотерапевтичної вакцини (AFFITOPE PD03A, AFFiRiS). Також було випробувано підхід пасивної імунотерапії з використанням гуманізованих моноклональних антитіл проти α -синуклеїну (PRX001). Компанія «Prothena» провела клінічне дослідження, яке продемонструвало зниження рівня α -синуклеїну на 96,5 % у здорових добровольців [35]. Пропонований механізм обговорюваної імунотерапії полягав в кліренсі позаклітинного-синуклеїну. Система лізосома-аутофагія відіграє важливу роль у кліренсі α -синуклеїну за допомогою як шаперон-опосередкованої аутофагії, так і макроаутофагії. Таким чином, посилення активності в цій системі може знизити рівні α -синуклеїну та його схильність до накопичення та агрегації. Ряд ліків було досліджено як потенційні засоби, за допомогою яких можна активувати аутофагію. рапаміцин («Сиролімум», «Рапамун R») — імунодепресант та індуктор макроаутофагії, знижував накопичення α -синуклеїну в моделі мутації GBA1 *in vitro* [36]. Було запропоновано кілька сполук для збільшення активності аутофагії, що

включають трегалозу дисахарид і трициклічний антидепресант норттриптілін, які знаходяться на розгляді для включення в клінічні випробування [37]. Особливий інтерес представляє трегалоза. Трегалоза є природним дисахаридом, її здатність знижувати агрегацію білків виникає через активність шаперонів або за рахунок зв'язування та стабілізації аномальних білків, також було показано, що вона діє через mTOR-незалежний шлях для посилення аутофагії [38].

Інші варіанти нейрохірургічного лікування ХП включають глибоку стимуляцію мозку (ГСМ), яка може бути дуже ефективною при контролі рухових розладів при ХП [39]. ГСМ включає хірургічну імплантацію електродів, які стимулюють підкіркові структури зокрема бліду кулю (палідотомія) та субталамічне ядро. Встановлено, що пацієнти зі стимуляцією субталамічного ядра потребують нижчих доз дофамінергічних препаратів. Також ГСМ зазвичай знижує симптоми (тремор, брадикінезію, ригідність), флюктуації та дискінезії, тоді як порушення ходи, рівноваги та мови покращує з меншою мірою [40]. Пацієнтам ГСМ слід проводити тільки в тому випадку, якщо адекватні випробування препаратів для лікування хвороби Паркінсона (леводопа/карбидопа, агоністи дофаміну, інгібітори MAO-B та амантадин) не мали успіху. Глибока стимуляція таламуса (таламотомія) також розглядалась як варіант у пацієнтів з переважанням інвалідизуючого тремору та коли стимуляція субталамічного ядра не може бути виконана [41, 42]. Хоча ГСМ є безпечним підходом до лікування, існують інші потенційно проблематичні побічні ефекти, які можуть включати мовну дисфункцію та психічний розлад, а також загальні ризики, пов'язані з нейрохірургічною процедурою.

Таким чином, сучасні варіанти лікування ХП обмежені симптоматичними заходами, переважно у вигляді дофамінергічних препаратів, імунотерапією та глибокою стимуляцією мозку. Принаймні вони можуть принести значну симптоматичну користь, але й також спричиняють тривожні побічні ефекти, які можуть погіршити якість життя пацієнтів. Крім того, жоден із них не впливає на перебіг хвороби. Тому, існує необхідність розробки методів лікування, здатних цілеспрямовано, фізіологічно, відновлювати дофамінергічний тонус у стріатумі, а також у виявленні препаратів, які можуть запобігти або уповільнити поточну нейродегенерацію.

CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

Сучасні методи лікування хвороби Паркінсона призначені для відновлення дофамінергічної активності у виснаженому дофаміном смугастому тілі з подальшим поліпшенням моторних симптомів. На жаль, є брак фармакологічних препаратів для лікування немоторних симптомів, які, часто є найбільш інвалідизуючими аспектами хвороби. На теперішній час бракує наявних загально визнаних методів лікування, здатних уповільнити, зупинити чи змінити перебіг хвороби. Зазвичай медикаменти засновані на екзогенному введенні сполук з дофамінергічною активністю (леводопа, агоністи дофаміну) та препаратів, які інгібують метаболізм ендogenous дофаміну (КОМТ, інгібітори MAO-B). Хоча леводопа може викликати серйозні побічні ефекти, переважній більшості пацієнтів зрештою потрібне лікування даним препаратом. Важливо відзначити, що не існує стандартного режиму лікування ХП, при цьому до кожного

пацієнта застосовується індивідуальний підхід, враховуючи тяжкість симптомів, їх характер та побічні ефекти.

Незважаючи на те, що з моменту появи леводопи в області лікування хвороби Паркінсона відбулося кілька великих розробок, нині досліджуються численні експериментальні терапевтичні та нейрохірургічні підходи. До них відносяться препарати, спеціально націлені на патологію α -синуклеїну, які вважаються рушійною силою нейродегенерації при хворобі Паркінсона. Вони дають надію, що агент, який модифікує захворювання, буде виявлений у короткостроковій та середньостроковій перспективі. У поєднанні з низкою регенеративних та нейрохірургічних підходів, включаючи стовбурові клітини і генну терапію та глибоку стимуляцію мозку, в терапії хвороби Паркінсона найближчими роками буде досягнуто значного прогресу та стане доступний ряд нових ефективних варіантів.

CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори зробили істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kalia LV, Lang AE: Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).
2. Keener AM, Bordelon YM. Parkinsonism. *Semin Neurol*. 2016;36(4):330–4. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585097>.
3. Campbell MC, Myers PS, Weigand AJ, Foster ER, Cairns NJ, Jackson JJ, Lessov-Schlaggar CN, Perlmutter JS. Parkinson disease clinical subtypes: key features & clinical milestones. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(8):1272–1283. <https://doi.org/10.1002/acn3.51102>.
4. Tang Y, Xiao X, Xie H, Wan CM, Meng L, Liu ZH, Liao WH, Tang BS, Guo JF. Altered Functional Brain Connectomes between Sporadic and Familial Parkinson's Patients. *Front Neuroanat*. 2017;11:99. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00099>.
5. Kluss J, Mamais A, Cookson M. LRRK2 links genetic and sporadic Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans*. 2019; 47(2): 651–661. <https://doi.org/10.1042/BST20180462>.
6. Huot P, Johnston TH, Koprich JB, et al.: The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Pharmacol Rev*. 2013;65(1):171–222. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005678>.
7. Mayo Clinic. 2018. Available from. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/levodopa-oral-route/proper-use/drg-20064498>.
8. Nord M. Linköping: Linköping University Electronic Press. Levodopa pharmacokinetics—from stomach to brain: A study on patients with Parkinson's disease. 2017;1–72. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch7>.
9. Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med*. 2016;89(1):37–47. PMID: 27505015.

10. Williams–Gray CH, Mason SL, Evans JR, et al.: The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10–year outlook in an incident population–based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2013;84(11):1258–64. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>.
11. Konovalova E et al. Mutations in the Parkinson's Disease–Associated PARK2 Gene Are Accompanied by Imbalance in Programmed Cell Death Systems. *Acta Naturae.* 2015;7(4):146–149. PMID: PMC4717261.
12. Lauren K et al. Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments. *Mol Neurodegener.* 2022;17(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00524-0>.
13. Kim HJ, Mason S, Foltynie T, et al.: Motor complications in Parkinson's disease: 13–year follow–up of the CamPaIGN cohort. *Mov Disord.* 2020;35(1):185–90. <https://doi.org/10.1002/mds.27882>.
14. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. *CNS Drugs.* 2019;33(9):905–918. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00661-z>.
15. Oertel WH. Recent advances in treating Parkinson's disease. *F1000Res.* 2017;6:260. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10100.1>.
16. Scott NW, Macleod AD, Counsell CE. Motor complications in an incident Parkinson's disease cohort. *Eur J Neurol.* 2016;23: 304–12. <https://doi.org/10.1111/ene.12751>.
17. Zhang PL, Wang YX, Chen Y, Zhang CH, Li CH. The efficacy of homemade tolcapone in the treatment of patients with Parkinson's disease. *Exp Ther Med.* 2018;15(1):127–130. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5377>.
18. Artusi CA, Sarro L, Imbalzano G, Fabbri M, Lopiano L. Safety and efficacy of tolcapone in Parkinson's disease: systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(6):817–829. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03081-x>.
19. Liao X, Wu N, Liu D, Shuai B, Li S, Li K. Levodopa/carbidopa/entacapone for the treatment of early Parkinson's disease: a meta–analysis. *Neurol Sci.* 2020;41(8):2045–2054. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04303-x>.
20. Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini–review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med.* 2016;89(1):37–47. PMID: 27505015; PMID: PMC4797835.
21. Stathis P, Konitsiotis S, Antonini A. Dopamine agonists early monotherapy for the delay of development of levodopa–induced dyskinesias. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(2):207–13. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1001747>.
22. Zhu J, Chen M. The effect and safety of ropinirole in the treatment of Parkinson disease: A systematic review and meta–analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(46):e27653. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027653>.
23. Nyholm D, Jost WH. Levodopa–entacapone–carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: real–world experience and practical guidance. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864221108018. <https://doi.org/10.1177/17562864221108018>.
24. Ruan X, Lin F, Wu D, Chen L, Weng H, Yu J, Wang Y, Chen Y, Chen X, Ye Q, Meng F, Cai G. Comparative Efficacy and Safety of Dopamine Agonists in Advanced Parkinson's Disease With Motor Fluctuations: A Systematic Review and Network Meta–Analysis of Double–Blind Randomized Controlled Trials. *Front Neurosci.* 2021;15:728083. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.728083>.
25. Frampton JE. Rotigotine Transdermal Patch: A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2019;33(7):707–718. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00646-y>.
26. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Tsuno N, Ozone M, Nakayama K. Mirtazapine improves visual hallucinations in Parkinson's disease: a case report. *Psychogeriatrics.* 2013;13(2):103–7. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2012.00432.x>.
27. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2020;323(6):548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>.
28. Ntetsika T, Papatoma PE, Markaki I. Novel targeted therapies for Parkinson's disease. *Mol Med.* 2021;27(1):17. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00279-2>.
29. Palfi et al. Long–term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector–based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open–label, phase 1/2 trial. *Lancet.* 2014;383(9923):1138–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61939-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61939-X).
30. Brot S, Thamrin NP, Bonnet ML, Francheteau M, Patrigeon M, Belnoue L, Gaillard A. Long–Term Evaluation of Intranigral Transplantation of Human iPSC–Derived Dopamine Neurons in a Parkinson's Disease Mouse Model. *Cells.* 2022;11(10):1596. <https://doi.org/10.3390/cells11101596>.
31. Amanda MT, Stephanie J, Heflin, Arlene A. Hirano, Nicholas C. Brecha, and Vadim Y. Arshavsky. Dopamine–dependent sensitization of rod bipolar cells by gaba is conveyed through wide–field amacrine cells. *J. of Neuroscience.* 2018; 38(3):723–732.
32. Ásgrímsdóttir ES and Arenas E. Midbrain Dopaminergic Neuron Development at the Single Cell Level: In vivo and in Stem Cells. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8:463. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00463>

33. Mittal S, Bjørnevik K, Im DS, Flierl A, Dong X, Locascio JJ, Abo KM, Long E, Jin M, Xu B, Xiang YK, Rochet JC, Engeland A, Rizzu P, Heutink P, Bartels T, Selkoe DJ, Caldarone BJ, Glicksman MA, Khurana V, Schüle B, Park DS, Riise T, Scherzer CR. β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science*. 2017;357(6354):891–898. <https://doi:10.1126/science.aaf3934>.
34. George S, Brundin P. Immunotherapy in Parkinson's Disease: Micromanaging Alpha-Synuclein Aggregation. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(3):413–24. <https://doi:10.3233/JPD-150630>.
35. Decressac M, Mattsson B, Weikop P, Lundblad M, Jakobsson J, Björklund A. TFEB-mediated autophagy rescues midbrain dopamine neurons from α -synuclein toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(19):E1817–26. <https://doi:10.1073/pnas.1305623110>.
36. Smith L, Schapira AHV. GBA Variants and Parkinson Disease: Mechanisms and Treatments. *Cells*. 2022;11(8):1261. <https://doi:10.3390/cells11081261>.
37. Khalifeh M, Barreto GE, Sahebkar A. Trehalose as a promising therapeutic candidate for the treatment of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2019;176(9):1173–1189. <https://doi:10.1111/bph.14623>.
38. Karen Castillo, Melissa Nassif, Vicente Valenzuela, Fabiola Rojas, Soledad Matus, Gabriela Mercado, Felipe A. Court, Brigitte van Zundert & Claudio Hetz (2013) Trehalose delays the progression of amyotrophic lateral sclerosis by enhancing autophagy in motoneurons, *Autophagy*, 9:9, 1308–1320. <https://doi:10.4161/auto.25188>
39. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(4):374–80. <https://doi:10.1097/WCO.0b013e3283632d08c>.
40. Hacker ML, DeLong MR, Turchan M, Heusinkveld LE, Ostrem JL, Molinari AL, Currie AD, Konrad PE, Davis TL, Phibbs FT, Hedera P, Cannard KR, Drye LT, Sternberg AL, Shade DM, Tonascia J, Charles D. Effects of deep brain stimulation on rest tremor progression in early stage Parkinson disease. *Neurology*. 2018;91(5):e463–e471. <https://doi:10.1212/WNL.000000000000590>.
41. Okun MS. Deep-brain stimulation—entering the era of human neural-network modulation. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1369–73. <https://doi:10.1056/NEJMp1408779>.
42. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India*. 2019;67(4):968–978. <https://doi:10.4103/0028-3886.266268>.

Received 05.01.2023

Accepted 07.02.2023

Одержано 05.01.2023

Затверджено до друку 07.02.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Ольга Сергіївна Чиняк – асистент, кафедра нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна

Ольга Євгенівна Дубенко – доктор медичних наук, професор, кафедра неврології та нейрохірургії, ХМАПО, м. Харків, Україна

Олександр Олександрович Потапов – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна

Анастасія Шульга – студентка 5-го курсу МІ СумДУ, вул. Санаторна, 31, м. Суми, Україна, 40018

Анастасія Коцюба – студентка 5-го курсу МІ СумДУ, вул. Санаторна, 31, м. Суми, Україна, 40018