

# Современная стратегия и перспективы фармакологической терапии болезни Паркинсона

А. В. Куцак, Н. М. Бучакчийская

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

## Ключевые слова:

болезнь Паркинсона, этиология, лечение, фармакологическая терапия.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 94–99

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91724

E-mail: avk-zp@mail.ru

**Цель работы** – анализ специализированной научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на фармакологическую терапию болезни Паркинсона (БП).

БП – это хроническое, нейродегенеративное, неуклонно прогрессирующее заболевание ЦНС, преимущественно связанное с дегенерацией дофамин-продуцирующих нейронов головного мозга, проявляющееся двигательными и недвигательными нарушениями и приводящее к стойкой инвалидизации. Длительность жизни пациентов с БП при условии адекватного лечения можно приблизить к той, что есть в общей популяции. В то же время с увеличением продолжительности жизни больных изменяется и течение заболевания. И, как результат, на первое место в клинической картине выходят уже недвигательные нарушения и двигательные осложнения, вызванные как дальнейшей дегенерацией дофаминергических нейронов, так и побочными эффектами фармакологической терапии, своевременная и рациональная коррекция которых улучшает течение болезни и качество жизни пациентов. С возрастом частота БП в популяции возрастает, а, учитывая мировую тенденцию к увеличению продолжительности человеческой жизни, это заболевание представляет большую медико-социальную проблему. И необходимость дальнейшей разработки методов фармакотерапии всё более актуальна. В обзоре представлены современные рекомендации по фармакологической терапии БП. Акцентируется внимание на необходимости наличия доказательной базы при оценке эффективности какой-либо лечебной тактики. Представлены данные о ведущих разработках фармакологических препаратов.

**Выводы.** Существующие современные лечебные тактики фармакологической терапии БП, несмотря на то, что являются достаточно успешными в нивелировании проявлений заболевания, не останавливают болезнь, и являются, по сути, симптоматическим лечением. Все клинические разработки связаны с появлением новых лекарственных препаратов, относящихся к группам симптоматической терапии БП с лучшим профилем биодоступности и переносимости или же с оптимизацией режима дозирования и/или способа доставки существующих средств симптоматической терапии. Средств для патогенетической терапии БП, которые имеют убедительную доказательную базу, на сегодняшний день нет. Проводится ряд клинических исследований веществ, которые, возможно, воздействуя на патогенетические механизмы развития БП, помогут в дальнейшем если не остановить, то хотя бы приостановить течение заболевания.

## Ключові слова:

хвороба Паркінсона, етіологія, лікування, фармакологічна терапія.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 94–99

## Сучасна стратегія та перспективи фармакологічної терапії хвороби Паркінсона

А. В. Куцак, Н. М. Бучакчийська

**Мета роботи** – аналіз спеціалізованої наукової літератури для узагальнення даних про сучасні погляди на фармакологічну терапію хвороби Паркінсона (ХП).

ХП – це хронічне, нейродегенеративне, неухильно прогресуюче захворювання центральної нервової системи, котре переважно пов'язане з дегенерацією дофамін-продукуючих нейронів головного мозку, що виявляється руховими та неруховими порушеннями й призводить до стійкої інвалідизації. Тривалість життя пацієнтів із БП за умов адекватного лікування можна наблизити до тієї, що є в загальній популяції. Водночас зі збільшенням тривалості життя хворих змінюється й перебіг захворювання. І, як результат, на перше місце в клінічній картині виходять уже нерухові порушення та рухові ускладнення, що викликані як подальшою дегенерацією дофамінергічних нейронів, так і побічними ефектами фармакологічної терапії. Своєчасна та раціональна корекція покращує перебіг хвороби, якість життя пацієнтів. З віком частота ХП у популяції збільшується, а з огляду на світову тенденцію до збільшення тривалості людського життя це захворювання становить велику медико-соціальну проблему, і необхідність дальшої розробки методів фармакотерапії є все актуальнішою. В огляді представлені сучасні рекомендації щодо фармакологічної терапії ХП. Акцентовано увагу на наявності доказової бази для оцінювання ефективності будь-якої лікувальної тактики. Представлені дані про розроблення фармакологічних препаратів, що провадяться нині.

**Висновки.** Сучасні лікувальні тактики фармакологічної терапії ХП, незважаючи на їхню ефективність щодо нівелювання проявів захворювання, не зупиняють хвороби, і є, по суті, симптоматичним лікуванням. Усі клінічні розробки пов'язані з появою нових лікарських препаратів, що належать до груп симптоматичної терапії ХП із кращим профілем біодоступності та стерпності, чи оптимізацією режиму дозування і/або способу доставки наявних засобів симптоматичної терапії. Засобів для патогенетичної терапії ХП, які мають переконливу доказову базу, на тепер немає. Здійснюється низка клінічних досліджень речовин, які, можливо, впливаючи на патогенетичні механізми розвитку БП, допоможуть надалі якщо не зупинити, то хоча б зупинити перебіг захворювання.

## Key words:

Parkinson disease, treatment, drug therapy.

Запорожський медичний журнал 2017; 19 (1), 94–99

## Modern strategy and prospects in pharmacological treatment of Parkinson's disease

A. V. Kutsak, N. M. Buchakchyiska

**Aim** – to analyze scientific literature to summarize data about contemporary views on the pharmacological therapy of Parkinson's disease (PD).

PD is a chronic, neurodegenerative steadily progressive disease of the central nervous system, primarily associated with the degeneration of dopamine-producing neurons in the cerebral pulp, manifested by motor and non-motor disorders and leading to permanent disability. The duration of patient's life with PD, provided with adequate treatment, can be closer to the one of the general population. At the same

time, the course of the disease may change with the increase of life expectancy of the patients. And as the result, in the clinical picture, non-motor disorders and motor complications caused by a further degeneration of dopaminergic neurons and adverse reactions of pharmacological therapy, come out in the first place. The apropos and rational correction of which improves the course of the disease and patients' quality of life. Within the age PD frequency in the population is increasing; taking into account the global trend to an increase in the duration of human life, this disease performs even bigger medical and social problem. And the need for further development of pharmacotherapy practices becomes more relevant. This review presents the current recommendations for the pharmacological treatment of PD. The attention is directed to the need for evidence when assessing the effectiveness of any treatment strategy. The data on the ongoing development of pharmaceuticals.

**Conclusions.** At this time the existing therapeutic tactics in the pharmacological therapy of BP, despite the fact that they are quite successful in leveling manifestations of the disease, do not stop the disease, and are in fact symptomatic treatment. All successful clinical development, for the time being, are the emergence of new drugs belonging to the group of BP symptomatic therapy with the best bioavailability and tolerability profile, or it is the optimization of dosing regimens and / or the method of existing funds delivery for the symptomatic treatment. For the moment being, there are no funds for pathogenetic PD therapy, which have a strong evidence base. The number of clinical studies of substances, apparently affecting the pathogenetic mechanisms of the development of PD, may in future if not stop but at least suspend the course of the disease, are being held.

По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10–15 лет расходы на лечение и реабилитацию неврологических и психических заболеваний выйдут на первое место, опередив сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Отмечается увеличение заболеваемости БП у пожилых людей: в возрастной группе старше 60 лет заболеваемость составляет 1%, а старше 85 лет – 2,6–4%. Учитывая мировую тенденцию к увеличению продолжительности человеческой жизни, это заболевание представляет большую медико-социальную проблему.

## Цель работы

Анализ специализированной научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на фармакологическую терапию болезни Паркинсона.

Уменьшение количества дофаминергических нейронов с закономерным снижением продукции нейромедиатора дофамина и дисрегуляцией стриатума приводит к возникновению классических двигательных нарушений БП в виде сочетания гипокинезии, тремора покоя, ригидности и постуральной неустойчивости [1]. Кроме этого, при БП могут поражаться обонятельные луковицы, норадренергические нейроны, серотонинергические нейроны, вегетативные ядра ствола, кора больших полушарий, что может приводить к целому ряду так называемых недвигательных симптомов в виде снижения обоняния, депрессии, деменции, вегетативных расстройств и так далее.

Несмотря на значительные положительные результаты в терапии БП в последние десятилетия, до настоящего времени заболевание неизлечимо. Пожизненная терапия с неизбежным снижением эффективности лекарственных средств, закономерным повышением дозы и возникновением дозозависимых побочных эффектов, которые уже сами требуют коррекции, ставит перед клиницистом непростую задачу выбора оптимальной стратегии лечения.

В последние несколько десятилетий активно исследовались возможности нейропротекции (дофаминергических нейронов) как возможность патогенетического лечения, что позволило бы если не остановить, то хотя бы замедлить темпы прогрессирования болезни.

Проводились работы, оценивающие потенциальную нейропротекторную эффективность различных групп препаратов.

Изучение влияния коэнзима Q10 в суточной дозировке 300, 600, 1200 мг в многоцентровом, двойном слепом,

плацебо контролируемом, рандомизированном в параллельных группах исследовании с участием 80 пациентов из клиник двигательных расстройств с ранней стадией БП продолжалось в течение 16 месяцев или до тех пор, пока наступившая инвалидизация не требовала применения леводопы (класс достоверности I) [2]. Согласно результатам, коэнзим Q10 был безопасен и хорошо переносился в дозировке до 1200 мг, замедлял прогрессирующее ухудшение функций при БП, но эти результаты требуют подтверждения в более крупном исследовании.

Двойное слепое, плацебо контролируемое, рандомизированное исследование оценивало эффект леводопы в дозировках 150, 300 и 600 мг/день или плацебо у 361 пациента с БП через 40 недель лечения и 2 недели после отмены препарата (класс I) [3]. Клинические данные свидетельствовали о том, что леводопа вероятно замедляет прогрессирование БП либо оказывает пролонгированное действие на симптомы болезни. В отличие от этого данные нейровизуализации свидетельствовали о том, что или леводопа ускоряет гибель nigrostriальных нервных окончаний, или её фармакологические эффекты связаны с модификацией дофаминового транспорта. По результатам исследования потенциальные долгосрочные эффекты леводопы при БП остаются неопределёнными.

Многоцентровое в параллельных группах, двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование эффективности терапии леводопой по сравнению с прамипексолом (АДР) у 301 пациента из 22 клиник двигательных расстройств в США и Канаде с ранней стадией БП (класс I) [4]. По результатам исследования у пациентов, начавших лечение с прамипексола, количество двигательных осложнений было меньше, чем у пациентов, начавших лечение с леводопы. Однако в этом исследовании многие пациенты, получавшие лечение прамипексолом, принимали и леводопу, а количество пациентов, принимавших только прамипексол, не позволяет сделать убедительные выводы.

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое с отсроченным началом исследование у 404 пациентов с БП из 32 клиник двигательных расстройств в США и Канаде, получавших разагилин (ингибитор MAO-B) 1 мг/день, 2 мг/день или плацебо на протяжении 6 месяцев с последующим приёмом разагилина 2 мг/день на протяжении следующих 6 месяцев (класс I) [5]. Задачей исследования было сравнение эффекта раннего и позднего начала приёма разагилина на прогрессирование двигательных нарушений у пациентов с БП. В группе пациентов, принимающих разагилин все 12

месяцев, снижение функциональных возможностей из-за двигательных нарушений было меньше, чем в группе сравнения. Несмотря на обнадеживающие данные, различия в функциональных возможностях между двумя группами, возможно, вызваны симптоматическим эффектом разагилина в группе больных, получавших его на протяжении 12 месяцев, что требует дальнейшего исследования.

Контролируемое клиническое исследование пациентов с БП, принимавших амантадин [6]. Проводился долгосрочный (10 лет) анализ возможного нейропротекторного эффекта амантадина в группе пациентов с БП, которые получали терапию амантадином, и в группе без терапии амантадином, для оценки использовались стандартные кривые выживаемости. Согласно результатам, показатели выживаемости лучше в группе пациентов, принимающих амантадин, что может свидетельствовать о возможных нейропротекторных свойствах амантадина. Однако, учитывая, что эти исследования не были рандомизированными и слепыми, они соответствуют низкому классу достоверности IV, что требует дальнейших исследований.

Комитет по стандартам качества Американской академии неврологии в своих рекомендациях отмечает, что имеется недостаточно доказательств для того, чтобы подтвердить или отвергнуть использование коэнзима Q10, прамипексола, ропинирола, разагилина, амантадина, селегилина, а также леводопы в качестве нейропротективного средства [7].

На сегодняшний день не существует лекарственных препаратов, которые останавливают нейродегенеративный процесс, и терапия БП носит симптоматический или заместительный характер. Симптоматическая терапия направлена на восполнение дефицита дофамина, восстановление стимуляции дофаминовых рецепторов и связанных с этим нарушений работы синапса, а также снижение избыточной активности холинергической и глутаматергической систем.

В дофаминовом синапсе при БП происходит ряд реакций, коррекция нарушений которых и составляет основу симптоматической терапии:

1. Нарушение синтеза дофамина (ключевой элемент патогенеза болезни, и заместительная дофаминергическая терапия наиболее эффективна): применяются препараты леводопы. Так как дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, используется его предшественник – дезоксифенилаланин (ДОФА), левовращающий изомер (Л-ДОФА) которого гораздо более активен. Л-ДОФА проникает через гематоэнцефалический барьер, превращается в дофамин и восполняет дефицит дофамина в мозге.

2. Уменьшение выхода дофамина в синоптическую щель и взаимодействие с дофаминовыми рецепторами: применяются агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) (прямая стимуляция рецепторов дофамина).

3. Разрушение дофамина в синоптической щели с помощью фермента моноаминоксидазы типа В (МАО-В): применяются ингибиторы МАО-В (уменьшают распад дофамина в синапсах с увеличением обратного захвата дофамина нейроном).

4. Разрушение леводопы до прохождения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с помощью фермента катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ): применяются ингибиторы КОМТ (препятствуют метилированию леводопы в желудочно-кишечном тракте и кровеносном русле, сохраняя её высокую концентрацию до переноса в головной мозг,

применяются только совместно с леводопосодержащими препаратами).

5. Преждевременное превращение (декарбоксилирование) леводопы в дофамин на этапе до прохождения ГЭБ периферической декарбоксилазой (что делает невозможным попадание дофамина в мозг и приводит к ряду нежелательных явлений на периферии): применяются ингибиторы периферического декарбокслирования только совместно с содержащими леводопу препаратами.

6. Препараты, подавляющие избыточную холинергическую активность: применяются холинолитики (препараты, блокирующие ацетилхолин). Нейромедиатор ацетилхолин является антагонистом дофамина (блокирует его выделение, а также оказывает эффекты, противоположные действиям дофамина).

7. Препараты, снижающие активность глутаматергической системы, – амантадины. Они стимулируют синтез дофамина с его выделением в синоптическую щель и угнетают обратный захват, а также обладают центральным холинолитическим действием.

В настоящее время не существует единой схемы лечения БП.

В европейских странах большинство клиницистов ориентируются на рекомендации по фармакологическому лечению БП, разработанные Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) и Европейской секцией Общества двигательных расстройств (MDS-ES) 2013 года [8].

Рекомендации охватывают ключевые моменты в лечении БП: лечение ранее не леченной БП, лечение БП без двигательных осложнений, лечение двигательных осложнений БП и лечение недвигательных осложнений БП (табл. 1–3).

Рекомендации основаны на принципах доказательной медицины, в основе которой лежит проверка эффективности и безопасности лечебных методов в клинических исследованиях. Общепринятой является рейтинговая система оценки, уровни доказательности результатов научных исследований обозначаются римскими цифрами (I–IV), уровни доказательности принятых рекомендаций буквами латинского алфавита (A, B, C, D). По мере увеличения значений уровень доказательности снижается.

Стратегия терапии во многом зависит от особенностей пациента (возраст), стадии болезни, преобладающих симптомов, ожидаемых эффектов, сопутствующих заболеваний и характеристик препарата (эффективность, удобство применения, нежелательные эффекты, противопоказания при наличии сопутствующих заболеваний, ценовая политика).

Учитывая то, что ингибиторы декарбоксилазы и ингибиторы КОМТ не применяются без леводопы, фармакологическая терапия базируется на 5 основных группах препаратов: препараты леводопы, АДР, ингибиторы МАО-Б, а также холинолитики и амантадины.

Принципиальное значение при выборе группы препаратов имеет двигательный дефицит и возраст больного. Любое средство из лекарственных групп, рекомендованных для пациентов с БП данного возраста и тяжести болезни, может быть выбрано для начала лечения. Терапию необходимо начинать, когда болезнь затрудняет ежедневную активность и/или ограничивает трудовую деятельность пациента. Начинают лечение с подбора одного препарата с титрацией дозы до оптимально эффективной. Впослед-

ствии переходят на комбинированную терапию по мере прогрессирования болезни и недостаточной эффективности монотерапии [9].

Через несколько лет у подавляющего большинства пациентов развиваются двигательные осложнения БП: колебания эффекта (моторные флуктуации) и избыточные движения (дискинезии). Это преимущественно связано с неуклонной дегенерацией nigrostriальных нейронов и побочными эффектами дофаминергической терапии.

С каждым годом приёма леводопы распространённость моторных флуктуаций увеличивается в среднем на 10 % (О. С. Левин, 2006; F Stocchi et al., 2010).

Исследования по разработке новых подходов к лечению и новых лекарственных препаратов не прекращаются и в настоящее время.

Активно исследуются различные формы леводопы. Разработана новая ингаляционная форма леводопы-карбидопы CVT-301 для немедленного купирования симптомов «выключения» [10], которая отличается хорошей переносимостью и отсутствием негативных эффектов со стороны кардиоваскулярной и дыхательной систем.

Закончена 2а стадия клинического исследования ND0612, в котором использовалось непрерывное 8-часовое подкожное введение леводопы-карбидопы через помпу [11]. Подкожное введение леводопы-карбидопы обеспечивает более постоянную концентрацию препарата и приводит к снижению выраженности лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций, а также значительно улучшает качество сна пациентов.

Закончилось исследование препарата IPX066 (леводопа-карбидопа постепенного высвобождения) у пациентов с развёрнутыми стадиями БП, имеющими выраженные лекарственные дискинезии [12]. Препарат улучшает двигательную активность, уменьшает время «выключения» при отсутствии нарастания дискинезии.

Продолжаются исследования по применению интестинального геля леводопы-карбидопы при БП, а также коррекции основных причин прерывания подобного лечения (проблемы по уходу за помпой или постоянная зависимость от других людей; незначительный эффект или его непостоянство; нежелательные эффекты; развитие деменции или поведенческих расстройств) [13].

Применение технологии мини-помпы при введении апоморфина позволяет эффективно уменьшить частоту и продолжительность периодов «выключения». Непрерывная инфузия позволяет пациентам с БП оставаться в состоянии «включения» и поддерживать функциональную независимость [14, 15].

Разработана сублингвальная форма с апоморфом (APL-130277) в виде растворимой плёнки-полоски [16]. APL-130277 удобен в использовании, его возможно повторно применять при эпизодах внезапного «выключения». Отмечается, что концентрация апоморфина в крови сопоставима при сублингвальной и подкожной формах введения, но продолжительность действия сублингвальной формы больше, а количество побочных эффектов меньше.

Очень перспективным является исследование эффективности агонистов серотониновых рецепторов как новое направление медикаментозной коррекции леводопа-индуцированных дискинезий. Применение агонистов 5-HT<sub>1A</sub>- и 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов в эксперименте на животных приводит к значительному снижению леводопа-индуцированных

**Таблица 1.** Практические рекомендации по лечению ранней стадии ранее не леченной БП (EFNS2013)

<p><b>Выбор препарата зависит от его влияния на улучшение двигательных расстройств (лучше с леводопой) с учётом риска развития двигательных осложнений (чаще встречаются у молодых пациентов, отдаляются приёмом АДР) и психоневрологических осложнений (более распространены у пожилых пациентов и больных с когнитивным снижением, чаще возникают при приёме АДР)</b></p> <p>Возможны следующие варианты лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ингибитор МАО-В (селегилин, разагилин) (уровень А) – оральные или трансдермальные агонисты дофамина;</li> <li>– АДР (прамипексол, пирибедил, ропинирол и ротигодин) (уровень А). Начальное лечение с АДР может быть рекомендовано для молодых пациентов (уровень D). Производные спорыньи не рекомендуются использовать в качестве первой линии терапии из-за риска фиброзных реакций;</li> <li>– леводопа является наиболее эффективным симптоматическим препаратом (уровень А). Препараты с контролируемым высвобождением или добавлением энтакапона не эффективны для задержки двигательных осложнений (уровень А);</li> <li>– амантадины или антихолинергические препараты (уровень В).</li> </ul>
---

**Таблица 2.** Практические рекомендации по коррекции первоначальной терапии у больных без двигательных осложнений (EFNS2013)

<p><b>Пациенты не принимают дофаминергические препараты.</b></p> <p>Если пациент принимает ингибитор МАО-В, антихолинергетик, амантадин или их комбинации, в дальнейшем, возможно, придётся добавить леводопу или АДР (уровень D).</p>
<p><b>Пациенты принимают дофаминергические препараты.</b></p> <p>При приёме АДР: увеличение дозы (уровень D); переключение между препаратами АДР (уровень C); добавление леводопы (уровень D).</p> <p>При приёме леводопы: увеличение дозы (уровень D); добавление препарата АДР (уровень D); добавление препарата ингибитора COMT (уровень D).</p>
<p><b>Пациенты с выраженным тремором.</b></p> <p>Если значительный тремор сохраняется: антихолинергические препараты (уровень D); клозапин (уровень В); бета-блокаторы (пропранолол); глубокая стимуляция мозга.</p>

дискинезий. Закончилось двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование элтопризина, агониста 5-HT<sub>1A/B</sub>-рецепторов, у пациентов с БП [17]. Получены достоверные результаты большего влияния элтопризина на дискинезию пика дозы по сравнению с группой плацебо.

Закончились два крупных многонациональных, многоцентровых, двойных слепых, плацебо контролируемых в параллельных группах исследования (BIPARK I и II) эффективности нового ингибитора КОМТ опикапона (в дозе 25 мг, 50 мг и плацебо) у пациентов, получающих леводопу, с двигательными осложнениями при БП [18]. Результаты: опикапон в дозе 50 мг 1 раз в сутки значительно уменьшает двигательные осложнения у пациентов с БП.

На экспериментальной модели паркинсонизма у обезьян установлена способность нейротрофического фактора РYM50028, форма для орального приёма, модифицировать течение паркинсонизма, а также улучшать ответ на приём препаратов леводопы [19].

Открыто новое соединение – 3,5-дифенилпиразол (anle138b), выборочно ингибирующее агрегацию α-синуклина [20]. В исследовании у мышей с трансгенной моделью паркинсонизма это соединение уменьшало выраженность двигательных расстройств и отдаляло время их появления, что перспективно для разработки универсальных методов патогенетической терапии нейродегенеративных заболеваний, связанных с патологическим накоплением в нейронах конформационно изменённых белков.

Исследование влияния коротких интерферирующих РНК (siRNA), стереотаксически доставляемых в стриатум в составе углеродных нанотрубок, на модели паркинсонизма у крыс показало значительный терапевтический эффект

**Таблица 3.** Практические рекомендации по лечению двигательных осложнений при БП (EFNS2013)

Двигательные флюктуации
<p>Феномен изнашивания (акинезия конца дозы, предсказуемый феномен включения-выключения):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– коррекция дозы леводопы: регулировка частоты дозирования может уменьшить феномен изнашивания (уровень D);</li> <li>– добавление COMT или MAO-B ингибиторов: нет никаких рекомендаций, какой препарат следует назначить первым – обычно время выключения уменьшается на 1–1,5 ч/сут. Единственное прямое сравнение (уровень А) показало, что нет никакой разницы между энтакапоном и разагилином. Толкапон, хотя и более эффективен, чем энтакапон, является гепатотоксичным и рекомендуется, только если другие препараты не эффективны;</li> <li>– добавление АДР. К терапии первой линии относятся препараты – не производные спорыньи. АДР уменьшают время выключения. Не один препарат не доказал превосходства, может быть эффективна замена одного АДР на другой (уровень В/С);</li> <li>– препараты леводопы CR: могут уменьшить феномен изнашивания (уровень С) и ночную акинезию (уровень D);</li> <li>– дополнительный приём амантадинов или антихолинергических средств (у более молодых пациентов) может улучшить симптомы (уровень D).</li> </ul>
Тяжёлые двигательные флюктуации
<ul style="list-style-type: none"> <li>– подкожное введение апоморфина в виде инъектора (уровень А) или помпы (уровень С);</li> <li>– энтеральное введение леводопы/карбидопы в виде энтерального геля через гастростому (уровень С).</li> </ul>
Непредсказуемые периоды (включения-выключения)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– эффективна глубокая стимуляция гипоталамического ядра (уровень А);</li> <li>– должна быть эффективна стратегия, описанная для коррекции дискинезии и феномена изнашивания (уровень D);</li> <li>– при задержке периода включения эффективны дисперсные формы леводопы и подкожное введение апоморфина (уровень С);</li> <li>– приём леводопы нощацк – за 1 час до или после еды (уровень D).</li> </ul>
Дискинезии
<ul style="list-style-type: none"> <li>– снижение дозы леводопы при риске увеличения периодов выключения, которые могут быть компенсированы за счёт увеличения количества доз или добавления АДР (уровень С);</li> <li>– отмена или уменьшение дозы препаратов ингибиторов MAO-B или КОМТ (уровень D) при риске увеличения периодов выключения;</li> <li>– добавление препаратов амантадина (уровень А) (200–400 мг/сут);</li> <li>– добавление атипичных антипсихотических препаратов клозапина (уровень С) или кветиапина (уровень С). Приём клозапина связан с потенциально серьёзными неблагоприятными явлениями (агранулоцитоз, миокардит) (уровень D);</li> <li>– непрерывное подкожное введение апоморфина позволяет снизить дозу леводопы (уровень С);</li> <li>– энтеральное введение леводопы (уровень С).</li> </ul>

против антиапоптозного гена *BCL2* [21]. Результаты демонстрируют возможности нового поколения препаратов в лечении неврологических заболеваний с помощью точечного «выключения» генов-мишеней посредством siRNA.

При рациональном использовании существующая симптоматическая терапия может в достаточной мере компенсировать физическую активность и качество жизни пациентов с БП, а также приблизить их продолжительность жизни к средней в популяции.

Как правило, большинство удачных экспериментальных работ по лечению БП в настоящее время преимущественно основываются на оптимизации приёма и способа доставки существующего для симптоматического лечения препарата. Поиск революционно новых лекарственных молекул, способных останавливать или хотя бы задерживать прогрессирование БП, к сожалению, пока не принёс результата и является важнейшей текущей задачей неврологии.

## Выводы

1. Существующие в настоящее время лечебные тактики в фармакологической терапии БП, несмотря на то, что являются достаточно успешными в нивелировании проявлений заболевания, не останавливают болезни и являются, по сути, симптоматическим лечением.

2. Все успешные клинические разработки – это появление новых лекарственных препаратов, относящихся к группам симптоматической терапии БП с лучшим профилем

биодоступности и переносимости, или же это оптимизация режима дозирования и/или способа доставки существующих для симптоматической терапии средств.

3. Средств для патогенетической терапии БП, которые имеют убедительную доказательную базу, в настоящее время нет. Проводится ряд клинических исследований веществ, которые, возможно, воздействуя на патогенетические механизмы развития БП, помогут в дальнейшем если не остановить, то хотя бы замедлить течение заболевания.

4. Поиск веществ, оказывающих нейропротекторное влияние и замедляющих прогрессирование болезни, является важнейшей задачей современной неврологии.

## Список литературы

- [1] Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence / K. Wirdefeldt, H.O. Adami, P. Cole et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 26(Suppl. 1). – S1–58.
- [2] Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline / C.W. Shults, D. Oakes, K. Kieburtz et al. // *Arch. Neurol.* – 2002. – Vol. 59. – P. 1541–1550.
- [3] Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2498–2508.
- [4] Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 1653–1661.
- [5] Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease // *Arch. Neurol.* – 2004. – Vol. 61. – P. 561–566.
- [6] Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease / R.J. Uitti, A.H. Rajput, J.E. Ahlskog et al. // *Neurology.* – 1996. – Vol. 46. – P. 1551–1556.
- [7] Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson's disease report of the quality standard subcommittee of the American academy of neurology / O. Suchowersky, G. Gronseth, J. Perlmutter et al. // *Международный неврологический журнал.* – 2010. – №6(36). – С. 63–71.
- [8] Ferreira JJ, Katzenschlager R et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease // *Eur J Neurol.* – 2013. – Vol. 20(1). – P. 5–15.
- [9] Евтушенко С.К. Современные вопросы диагностики и фармакотерапии болезни Паркинсона и ее фенокопии (лекция) [Электронный ресурс] / С.К. Евтушенко // *Міжнародний неврологічний журнал.* – 2015. – №8. – С. 60–72. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2015\\_8\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2015_8_10).
- [10] A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease / P.A. LeWitt, R.A. Hauser, D.G. Grosset et al. // *Mov Disord.* – 2016. – Vol. 31(9). – P. 1356–65.
- [11] Presentation: O2114 -Pharmacokinetic profile of ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in Parkinson's Disease (PD) patients with motor fluctuations: results of a Phase IIa dose finding study / N. Giladi, Y. Caraco, T. Gurevich et al. // *Eur J Neurol.* – 2015. – 22(Suppl 1). – P. 66.
- [12] Conversion to IPX066 from standard levodopa formulations in advanced Parkinson's disease: experience in clinical trials / P.A. Nausieda, A. Hsu, L. Elmer et al. // *J Parkinsons Dis.* – 2015. – Vol. 5. – P. 837–845.
- [13] Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience / M. Zibetti, A. Merola, C.A. Artusi et al. // *Eur J Neurol.* – 2014. – Vol. 21(2). – P. 312–8.
- [14] Effective Delivery of Apomorphine in the Management of Parkinson Disease: Practical Considerations for Clinicians and Parkinson Nurses / R. Bhidayasiri, K.R. Chaudhuri, P. LeWitt et al. // *Clinical Neuropharmacology.* – 2015. – Vol. 38. – P. 89–103.
- [15] Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease—Clinical practice recommendations / C. Trenkwalder, K.R. Chaudhuri, P.J. Garcia Ruiz, et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2015. – Vol. 21(9). – P. 1023–30.
- [16] Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson's disease / R.A. Hauser, C.W. Olanow, B. Dzyngel et al. // *Mov Disord.* – 2016. – Vol. 31(9). – P. 1366–72.
- [17] Eltoprazine counteracts I-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a dose-finding study / P. Svenningsson, C. Rosenblad et al. // *Brain.* – 2015. – Vol. 138(Pt 4). – P. 963–73.
- [18] Onset and stabilization of opicapone treatment effects in fluctuating Parkinson's disease patients: Exploratory by-week efficacy analysis of pooled phase III studies [abstract] / A. Lees, J. Ferreira, H. Reichmann et al. // *Mov Disord.* – 2016. – Vol. 31(Suppl 2).

- [19] The time-course of disease modifying effects of the neurotrophic factor inducer, PYM50028, in the MPTP-mouse model of Parkinson's disease / T.H. Johnston, J.B. Koprich, M.G. Reyes et al. // *Movement Disorders*. – 2013. – Vol. 28(Suppl 1). – P. 1007.
- [20] The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease / J. Levin, F. Schmidt, C. Boehm et al. // *Acta Neuropathol.* – 2014. – Vol. 127(5). – P. 779–780.
- [21] A rapid, targeted, neuron-selective, in vivo knockdown following a single intracerebroventricular injection of a novel chemically modified siRNA in the adult rat Brain / H. Nakajima et al. // *J Biotechnol.* – 2011. – Vol. 157(2). – P. 326–333.
- References**
- [1] Wirdefeldt, K., Adami, H. O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011) Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol.*, 26(Suppl. 1), 1–58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6.
- [2] Shults, C. W., Oakes, D., Kieburtz, K., Beal, M. F., Haas, R., Plumb, S., et al. (2002) Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol.*, 59(10), 1541–50. doi: 10.1001/archneur.59.10.1541.
- [3] Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Kieburtz, K., Rudolph, A., Lang, A., et al. (2004) Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.*, 351(24), 2498–508. doi: 10.1056/NEJMoa033447.
- [4] (2002) Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*, 287, 1653–1661. doi: 10.1001/jama.287.13.1653.
- [5] (2004) Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayedstart study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 61, 561–566. doi: 10.1001/archneur.61.4.561.
- [6] Uitti, R. J., Rajput, A. H., Ahlskog, J. E., Offord, K. P., Schroeder, D. R., Ho, M. M., et al. (1996) Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology*, 46(6), 1551–6.
- [7] Suchowersky, O., Gronseth, G., Perlmutter, J., Reich, S., Zesiewicz, T., Weiner, W. J. (2006) Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, 66(7), 976–82. doi: 10.1212/01.wnl.0000206363.57955.1b. [in Ukrainian].
- [8] Ferreira, J. J., Katzenschlager, R., Bloem, B. R., Bonuccelli, U., Burn, D., Deuschl, G., et al. (2013) Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.*, 20(1), 5–15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
- [9] Yevtushenko, S. K. (2015) Sovremennyye voprosy diagnostiki i farmakoterapii bolezni Parkinsona i yeye fenokopij (lekciya) [Current issues of diagnostics and pharmacotherapy of Parkinson's disease and its phenocopies (lecture)]. *Mizhnarodnyi nevrologichnyi zhurnal*, 8, 60–72. Retrieved from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2015\\_8\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2015_8_10).
- [10] LeWitt, P. A., Hauser, R. A., Grosse, D. G., Stocchi, F., Saint-Hilaire, M. H., Ellenbogen, A., et al. (2016) A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 31(9), 1356–65. doi: 10.1002/mds.26611.
- [11] Giladi, N., Caraco, Y., Gurevich, T. et al. (2015) Presentation: O2114 –Pharmacokinetic profile of ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in Parkinson's Disease (PD) patients with motor fluctuations: results of a Phase IIa dose finding study. *Eur J Neurol.*, 22(1), 66.
- [12] Nausieda, P. A., Hsu, A., Elmer, L., Gil, R. A., Spiegel, J., Singer, C., et al. (2015) Conversion to IPX066 from Standard Levodopa Formulations in Advanced Parkinson's Disease: Experience in Clinical Trials. *J Parkinsons Dis.*, 5(4), 837–45. doi: 10.3233/JPD-150622.
- [13] Zibetti, M., Merola, A., Artusi, C. A., Rizzi, L., Angrisano, S., Reggio, D., et al. (2014) Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol.*, 21(2), 312–8. doi: 10.1111/ene.12309.
- [14] Bhidayasiri, R., Chaudhuri, K. R., LeWitt, P., Martin, A., Boonpang, K., & van Laar, T. (2015) Effective delivery of apomorphine in the management of Parkinson disease: practical considerations for clinicians and Parkinson nurses. *Clin Neuropharmacol*, 38(3), 89–103. doi: 10.1097/WNF.0000000000000082.
- [15] Trenkwalder, C., Chaudhuri, K. R., Garcia Ruiz, P. J., LeWitt, P., Katzenschlager, R., Sixel-Döring, F., et al. (2011) Expert Consensus Group for Use of Apomorphine in Parkinson's Disease – Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord*, 21(9), 1023–30. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.012.
- [16] Hauser, R. A., Olanow, C. W., Dzyngel, B., Bilbault, T., Shill, H., Isaacson, S., et al. (2016) Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 31(9), 1366–72. doi: 10.1002/mds.26697.
- [17] Svenningsson, P., Rosenblad, C., Af Edholm Arvidsson, K., Wictorin, K., Keywood, C., Shankar, B., et al. (2015) Eltopazine counteracts L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a dose-finding study. *Brain*, 138(4), 963–73. doi: 10.1093/brain/awu409.
- [18] Lees, A., Ferreira, J., Reichmann, H., Tolosa, E., Santos, A., Oliveira, C., et al. (2016) Onset and stabilization of opicapone treatment effects in fluctuating Parkinson's disease patients: Exploratory by-week efficacy analysis of pooled phase III studies [abstract]. *Mov Disord.*, 31(2).
- [19] Johnston, T. H., Koprich, J. B., Reyes, M. G., Meyers, N. L., Ward, C. L., Hickling, R. I., et al. (2013) The time-course of disease modifying effects of the neurotrophic factor inducer, PYM50028, in the MPTP-mouse model of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(1), 1007.
- [20] Levin, J., Schmidt, F., Boehm, C., Prix, C., Bötzel, K., Ryazanov, S. et al. (2014) The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease onset. *Acta Neuropathol.*, 127(5), 779–780. doi: 10.1007/s00401-014-1265-3.
- [21] Nakajima, H., Kubo, T., Semi, Y., Itakura, M., Kuwamura, M., Izawa, T., et al. (2012) A rapid, targeted, neuron-selective, in vivo knockdown following a single intracerebroventricular injection of a novel chemically modified siRNA in the adult rat brain. *J Biotechnol.*, 157(2), 326–33. doi: 10.1016/j.jbiotec.2011.10.003.

#### Сведения об авторах:

Куцак А. В., канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».  
Бучакчийская Н. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нервных болезней, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

#### Відомості про авторів:

Куцак А. В., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».  
Бучакчийська Н. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нервових хвороб, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

#### Information about authors:

Kutsak A. V., PhD, Associate Professor, Department of nervous diseases, State establishment: "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Protection in Ukraine".  
Buchakchyiska N. M., MD, PhD, DSci., Professor, Head of Department of nervous diseases, State establishment: "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Protection in Ukraine".

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Conflicts of Interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Поступило в редакцию/ Received: 12.12.2016

После доработки / Revised: 26.12.2016

Принято в печать / Accepted: 10.01.2017