

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **МЕНЕДЖМЕНТ РИЗИКІВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОДОПИ**
ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи ФЗБ,
226 «Фармація. Промислова фармація»
Освітньої програми «Фармація»

Гончаренко Т.С.

Керівник: к.мед.н., доцент Потаскалова В.С

Рецензент: к.мед.н., доцент Афанасьєва І.О.

Київ – 2024 рік

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1. Хвороба Паркінсона.....	8
1.2. Етіологія та патогенез хвороби Паркінсона та паркінсонізом..	9
1.2.1. Етіологія та патогенез хвороби Паркінсона.....	9
1.2.2. Етіологія та патогенез паркінсонізму вторинного.....	10
1.2.3. Етіологія та патогенез паркінсонізму при нейродегенеративних захворюваннях.....	11
1.3. Класифікація ХП або паркінсонізму (групи захворювань або станів).....	13
1.4. Клінічна картина хвороби Паркінсона.....	15
1.5. Вторинний паркінсонізм.....	19
1.5.1. Токсичний паркінсонізм: ефедронова енцефалопатія та інші типи порушень на фоні впливу токсичних речовин.....	20
1.5.2. Судинний паркінсонізм.....	21
1.5.3. Паркінсонізм при нейродегенеративних мультисистемних захворюваннях.....	22
1.6. Лікування хвороби Паркінсона.....	24
1.7. Характеристика основного лікарського засобу для лікування хвороби Паркінсона – леводопа.....	25
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження.....	27
РОЗДІЛ 3. Результати власних досліджень.....	28
3.1. Частота супутньої патології у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які вживали леводопу.....	29
3.2. Ризики небажаних лікарських взаємодій при лікуванні хвороби Паркінсона із застосуванням леводопи.....	30

3.3. Менеджмент ризиків лікування леводопою пацієнтів з хворобою Паркінсона.....	32
Висновки.....	35
Практичні рекомендації.....	36
Список використаних джерел.....	37

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ХП	Хвороба Паркінсона
ЛЗ	Лікарські засоби
СП	Судинний паркінсонізм
АГ	Артеріальна гіпертензія
МСА	Мультисистемна атрофія
ДТЛ	Деменція з тельцями Леві
ПНП	Прогресуючий над'ядерний параліч
КБД	Кортикобазальна дегенерація
ЦНС	Центральна нервова система
МКХ	Міжнародна класифікація хвороб
МАО	Моноаміноксидаза
ІХС	Ішемічна хвороба серця

ВСТУП

Частота хвороби Паркінсона (ХП) швидко поширюється у порівнянні з іншими неврологічними патологіями та у світі становить 4 млн пацієнтів. За статистичними даними МОЗ України зареєстровано 61,4 на 100 000 населення (23 000 осіб) в країні, а щорічно діагноз встановлюється 2500 новим пацієнтам.

Хвороба Паркінсона має три провідні симптоми:

- Тремор
- Уповільнення рухів
- Скутість в м'язах.

Пацієнти з ХП мають характерну поставу – нахилена вперед голова, згорблена спина та зігнуті лікті та коліна.

Розвиток патології полягає в загибелі клітин сірої субстанції, які виробляють допамін. Допамін – посередник між мозком і частиною нервової системи, яка координує та контролює рухи тіла.

Якщо нервові клітини гинуть, кількість допаміну в мозку зменшується і порушується контроль руху виникають повільні і аномальні рухи.

ХП розвивається повільно, клінічні прояви виникають при загибелі 80% клітин сірої субстанції. Проте до кінця етіологія ХП не вивчена, визнають спадкову схильність, інтоксикацію, вік, - як фактори ризику.

1% пацієнтів отримує генетичне успадкування ХП та чим старша людина, тим ризик розвитку хвороби вище. Специфічної профілактики або обстеження, яке б заздалегідь дозволило б запідозрити ризики розвитку ХП не існує.

Паркінсонізм – симптом м'язової ригідності, повільних рухів та тремору. Зазвичай паркінсонізм пов'язаний із розвитком небажаних лікарських реакцій (нейролептиків) і стан пацієнта покращується після відміни препаратів.

Діагноз ставлять на основі клінічної картини, історії хвороби, огляду пацієнта.

ХП лікує невропатолог, геріатр.

Вилікувати ХП не можливо, але відомі методи терапії спрямовані на підтримку життєдіяльності, підвищення якості життя пацієнтів.

Лікування поділяють на:

- Фармакотерапію
- Хірургічне лікування
- Підтримувальне лікування (кінезітерапія та фізіотерапія тощо).

Слід відмітити, що попри розвиток фармації та медицини в цілому, ХП поширюється, а особливої ефективності лікування досі не існує. До того ж оскільки хворіють в основному люди старшого віку, які мають інші хронічні захворювання, існує ризик небажаних лікарських взаємодій.

Отже, дослідження з даної теми має велике значення для покращення якості фармацевтичної опіки пацієнтів з хворобою Паркінсона або паркінсонізмом.

Мета роботи:

Визначити напрями фармацевтичної опіки пацієнтів з хворобою Паркінсона, які вживають леводопу.

Завдання:

1. Встановити супутню патологію у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які вживають леводопу.
2. Проаналізувати частоту ризиків розвитку небажаних лікарських взаємодій у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які вживають леводопу.
3. Розробити рекомендації з фармапіки у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які вживають леводопу.

Методи дослідження:

Аналітичний (аналіз історій захворювання).

Новизна та значення одержаних результатів.

В науковій роботі проведена вперше оцінка лікарської взаємодії при застосуванні леводопа у пацієнтів з хворобою Паркінсона та визначено небезпечні комбінації лікарських засобів. Розроблений алгоритм контролю безпечного лікування при вживанні леводопи у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Апробація результатів дослідження проведена на конференції «Інноваційна наука: пошук відповідей на виклики сучасності» в м. Одеса 22 грудня 2023 року.

Публікації (за наявності). За матеріалами роботи опубліковані тези у збірці «Інноваційна наука: пошук відповідей на виклики сучасності: матеріали I Міжнародної наукової конференції, м. Одеса, 22 грудня, 2023 р.», С. 480-481.

Структура роботи:

Загальна кількість сторінок – 45;

Кількість розділів – 3;

Кількість додатків – 0;

Кількість використаних джерел – 48.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Хвороба Паркінсона

Паркінсонізм – це синдром, що проявляється гіпокінезією разом із ригідністю м'язів, тремором в стані спокою та постуральною нестійкістю. Даний стан пов'язаний з ураженням базальних гангліїв. Паркінсонізм найчастіше є проявом хвороби Паркінсона [1].

Хвороба Паркінсона (ХП) – нейродегенеративне полісистемне захворювання, при якому з'являються моторні і немоторні порушення, приводять до побутової, соціальної, професійної дисфункції, знижує активність та якість життя [2, 3].

Може розвинути вторинний паркінсонізм, внаслідок інших патологічних станів, наприклад пухлини головного мозку, порушень мозкового кровообігу, інтоксикації та в якості побічних ефектів при прийому лікарських засобів (ЛЗ).

При інших дегенеративних захворюваннях паркінсонізм залучає різні структури мозку, в тому числі екстрапірамідну [4].

1.2. Етіологія та патогенез хвороби Паркінсона та паркінсонізмом

1.2.1. Етіологія та патогенез хвороби Паркінсона

В етіології розвитку захворювання мають значення ендогенні та екзогенні чинники. 5-7% випадків ХП є спадковими, але більшість кейсів уявляють собою спорадичні випадки, в основі яких є генетичні фактори, епігенетичні фактори та клітинні порушення, порушення клітинної детоксикації, нейротрансмітерного метаболізму, мітохондріальна дисфункція [5].

При патоморфологічному дослідженні виявляється зниження кількості дофамінергічних нейронів чорній субстанції, що приведе до дисфункції нейронів в базальних гангліях, надмірної збудливості у нейронах внутрішнього сегменту, ретикулярної формації. Наслідком стане дефіцит активації нейронів моторної кори та гальмування нейронів таламо-кортикальних шляхів, ці зміни обумовлюють клінічну картину ХП [6].

Початок хвороби помічають, коли кількість нейронів компактної частини чорної субстанції стає менше за 50%, у стріатумі дофамін зменшується на 80% [7].

Дегенерація спостерігається також серед нейронів дорсального ядра, нюхової цибулини, блукаючого нерва, блакитної плями, норадренергічні нейрони, холінергічні нейрони ядра Мейнерта, серотонінергічні нейрони ядер шва, вегетативні сплетення, нейрони кори великих півкуль. Виникає порушення холінергічних систем, серотонінергічних та норадренергічних систем. Тобто, в пацієнта розвивається аносія, деменція, депресія, вегетативна дисфункція. За масштабом вражень ХП є мультисистемною дегенерацією [8].

1.2.2. Етіологія та патогенез паркінсонізму вторинного

Вторинний паркінсонізм часто виникає на тлі прийому деяких лікарських засобів (ЛЗ), зокрема нейролептиків. За механізмом дії даних ЛЗ – порушення дофамінергічної передачі, блокада постсинаптичних рецепторів та високою токсичністю препаратів. Нейролептичний паркінсонізм прямо корелює із дозою нейролептика або тривалістю застосування довше 3 місяців. Частіше паркінсонізм розвивається при застосуванні типових нейролептиків (трифтазин, галоперидол, перфеназин) через низьку афінність до серотонінових рецепторів, слабку холінолітичною активність та селективним зв'язуванням з D₂-дофаміновими рецепторами. Частіше паркінсонізм розвивається у осіб похилого віку, жінок, у людей з черепно-мозковими травмами в анамнезі, при обтяженій спадковості [9-11].

Прийом метоклопраміду, циннаризину, антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗ), карбамазепіну, флунаризину, циклоспорину, фенітоїну також асоціюється із розвитком паркінсонізму [12].

Дифузне ураження білої речовини мозку у глибинних структурах приводить до розвитку судинного паркінсонізму (СП). СП може розвинути у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) при ангіопатії судин головного мозку, у пацієнтів з синильним атеросклерозом, васкулітами, амілоїдною ангіопатією [13].

СП передуює іноді ішемічний або геморагічний інсульт. Екстрапірамідна симптоматика може з'явитись відстрочено або в гострому періоді. Часто паркінсонізм при інсультах маскується мозочковими або пірамідними порушеннями [14].

Початок може бути гострим, хронічним, підгострим.

При отруєнні марганцем, ціанідами, фторорганічними сполуками, пестицидами може спостерігатись токсичний паркінсонізм [15].

1.2.3. Етіологія та патогенез паркінсонізму при нейродегенеративних захворюваннях

Прогресуючий над'ядерний параліч, мультисистемна атрофія (МСА), деменцію з тільцями Леві (ДТЛ), прогресуючий над'ядерний параліч (ПНП), кортикобазальну дегенерацію (КБД) – є нейродегенеративними хворобами. При яких може спостерігатись паркінсонізм [16].

МСА – нейродегенеративне захворювання, пацієнт гине через 9 років від початку хвороби, в процес залучаються нижні оливи, базальні ганглії, бічні роги спинного мозку, містить, ядро Онуфа (крижовий відділ спинного мозку). Крім паркінсонізму, присутні ще пірамідний синдром та мозочкова атаксія. В патогенезі лежать синуклеїнопатії, мітохондріальні дисфункції, порушення трофіки аксонів через зменшення експресії GDNF та порушення процесів аутофагії.

Враження олігодендроглії призводить до дегенерації нейронів і розвитку нейрозапалення, викид цитокінів, активацію мікроглії. Токсичний α -синуклеїн поширюється пріоноподібним шляхом в інші області головного мозку, що призводить до множинного ураження.

МСА раніше розглядалась як спорадична форма нейродегенерації, але описані сімейні випадки (з аутосомно-домінантним і з аутосомно-рецесивним успадкуванням).

ПНП – характеризується накопиченням у нейронах фосфорильованого тау-протеїну з утворенням нейрофібрилярних клубочків. Відбувається вибіркова загибель гліальних клітин та груп нейронів в різних частинах головного мозку (частіше в базальних гангліях та у стовбурі) [17].

ДТЛ – синуклеїнопатія з атрофією мозку, розширенням бічних шлуночків, кіркових борозен. Характерний розвиток деменції, який залежить

від ступеню дегенерації лімбічної кори та неокортика (в тім'яній, лобовій корі, парагіппокампальній звивині, передній поясній корі). На початку хвороби виникає гіпометаболізм та гіперфузія потиличної кори, розвивається дисфункція потиличної кори, виникають зорово-просторові порушення. Паркінсонізм пов'язаний з залученням в патологічний процес смугастого тіла та чорної субстанції. Порушення в стовбурових структурах пов'язані з порушенням сну. Важким ускладненням є порушення вегетативної периферичної інервації, зокрема розвиток денервації серця [18].

КБД – спорадичне захворювання, дегенерація центральної нервової системи (ЦНС), з враженням чорної субстанції, лобно-тім'яної кори, стріатума, ядра середнього мозку, вендролатерального таламуса, нижньої оливи, зубчастого ядра мозочка.

Поширеність ХП становить 120-180 на 100 000 населення. До 50 років ХП рідко зустрічається, частота захворюваності зростає з віком. Серед людей старше 85 років поширеність становить 220-304 випадків на 100 000 на рік. [19, 20].

ХП частіше зустрічається серед чоловіків, частота патології чоловіки/жінки складає 1,1-1,8.

Зростання захворюваності на ХП пов'язано із «старінням» населення і очікується збільшення в 2-3 рази.

Від 15% до 60% пацієнтів, які приймають нейролептики мають нейролептичний паркінсонізм (3,1-4,3 особи на 100 000 населення).

СП – є рідкісний варіант паркінсонізму, складає близько 5% всіх випадків паркінсонізму.

Серед 11% пацієнтів, які перенесли інсульт та 14% пацієнтів з дисциркуляторної енцефалопатії спостерігається паркінсонізм.

У пацієнтів після інсульту можуть виявляти окремі симптоми паркінсонізму, наприклад брадикінезія (7-45% пацієнтів після геморагічного інсульту).

10% паркінсонізму припадає на долю нейродегенеративних захворювань.

Код ХП відноситься до класу «Хвороби нервової системи» (G) (рис. 1).

G 20 Хвороба Паркінсона

G 21.1 Інші форми вторинного паркінсонізму, спричиненого лікарськими засобами

G 21.2 Вторинний паркінсонізм, спричинений іншими зовнішніми факторами

G 21.4 Судинний паркінсонізм

G 23.1 Прогресуюча над'ядерна офтальмоплегія (Стила - Річардсона - Ольшевського)

G 23.2 Множинна системна атрофія, паркінсонічний тип

G 23.3 Множинна системна атрофія, мозочковий тип

G 23.8 Інші уточнені дегенеративні хвороби базальних гангліїв

Рисунок 1. Кодування хвороби Паркінсона за МКХ-10.

1.3. Класифікація ХП або паркінсонізму (групи захворювань або станів)

ХП або паркінсонізм класифікують за етіологією [19]:

- Вторинний (симптоматичний) паркінсонізм
- Гідроцефалія
- Гепатолентикулярна дегенерація
- Деменція з тільцями Леві
- Кортикобазальна дегенерація
- Лікарський паркінсонізм
- Лобно-скронева деменція

- Метаболічні енцефалопатії (печінкова недостатність, гіпотиреоз)
- Мультисистемна атрофія
- Нейроакантоцитоз
- Палідарні дегенерації
- Паркінсонізм при інших дегенеративних та спадкових

захворюваннях ЦНС

- Паркінсонізм-БАС-деменція
- Первинний паркінсонізм
- Постенцефалітичний паркінсонізм
- Посттравматичний паркінсонізм
- Прогресуючий над'ядерний параліч (хвороба Стіла-Річардсона-

Ольшевського)

- Пухлини
- Сімейна кальцифікація базальних гангліїв
- Спадкові захворювання
- Спиноцеребеллярні дегенерації
- Спорадичні захворювання
- Судинний паркінсонізм
- Токсичні енцефалопатії
- Хвороба Альцгеймера
- Хвороба Галлерворден - Шпатца
- Хвороба Гентінгтона
- Хвороба Крейтцфельдта - Якоба
- Хвороба Паркінсона (80%)
- Юнацький паркінсонізм

1.4. Клінічна картина хвороби Паркінсона

Дебют захворювання Паркінсона частіше у період 50-70 років. При появі перших симптомів у осіб до 40 років стан класифікують як ранній початок ХП, до 20 років – ювенільна форма ХП [20].

Тривалий час у пацієнта може бути продромальний період, для якого характерні немоторні неспецифічні симптоми: запори, анозмія, хронічна втома, депресія, синдром неспокійних ніг [21].

Перші симптоми можуть з'явитись за 7-10 років до верифікації діагнозу ХП.

Для ХП характерна тріада симптомів: м'язова ригідність, тремор, гіпокінезія. Часто ХП починається з одного симптому. Пізніше приєднуються інші симптоми.

Моторні дисфункції виникають асиметрично, спочатку на одній стороні, потім на іншій стороні. Для ХП характерний геміпаркінсонізм.

Ще одна дуже важлива ознака ХП – постуральна нестійкість, яка з'являється на пізній стадії захворювання [22].

Брадикінезія разом із гіпокінезією, зниження швидкості рухів, амплітуди рухів, важко почати рух [22]. Порушується дрібна моторика (пацієнту важко застібнути гудзики, чистити зуби, писати, їсти) (рис. 2).



Рисунок 2. Пацієнт з хворобою Паркінсона допомагає собі втримати їжу.

Звертає увагу рідке моргання, слинотеча, гіпомімія, характерно зміна мовлення (мова тиха, невиразна, уповільнена). Порушується ковтання.

Для діагностики гіпокінезії проводять специфічні тести. Наприклад, тест з швидкими рухами: постукування великого та вказівного пальця, стискання-розтискання пензля (рис. 3)



Рисунок 3. Швидке постукування великого та вказівного пальця для виявлення порушення дрібної моторики у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Також проводять тести: пронація-супінація кисті та постукування п'ятою по підлозі. При виконанні тестів звертають увагу на зниження амплітуди і швидкості повторних рухів.

Для ХП характерний ротаторний тремор кисті на кшталт «рахунки монет» або «скочування пігулок» або тремор, що з'являється у стані спокою (рис. 4).



Рисунок 4. Тремор рук

Тремор в кінцівках менше при рухах активних, але при рухів в інших кінцівках – посилюється. Може бути тремор нижньої щелепи, голови, язика, губ, голосових зв'язок.

Деякі пацієнти на початок хвороби скаржаться на відчуття внутрішнього тремору.

Спостерігається рівномірно підвищений тонус м'язів згиначів та розгиначів – м'язова ригідність, при пасивних рухах наростає (феномен «свинцевої трубки»).

Симптом «зубчастого колеса»: поштовхоподібна зміна тонуса, більше у дистальних відділах кінцівок (гомілковостопному, променево-зап'ястковому суглобах). Симптом посилюється при рухах кінцівок контралатеральних.

Пацієнти скаржаться на біль у спині, в плечових суглобах, скутість – дані симптоми можуть виникати до появи класичної тріади.

В пізнішому періоді з'являється ригідність м'язів шиї, формується специфічна постава (рис. 5).



Рисунок 5. Согбенна постава у пацієнта з хворобою Паркінсона.

Постуральні порушення складаються з постуральної нестійкості та порушення пози [24]. Для «пози прохача», зігнутої пози характерний нахил голови і тулуба вперед, приведення рук та стегон, згинання в колінних суглобах. У важких випадках може бути виражений нахил тулуба вперед та відхилення осі тулуба вбік (рис. 6).



Рисунок 6. Поза прохача у пацієнта х хворобою Паркінсона.

Першими проявами порушення ходьби при ХП є мікробазія (зменшення довжини кроку), порушення співдружних рухів рук (ахейрокінез), зниження швидкості ходьби, утруднення початку ходьби, особливо - човгання. В подальшому з'являються мимовільні прискорення (пропульсії), феномен «застигання» (freezing) при ходьбі.

Застигання найчастіше відбуваються при подолання перешкоди, повороті, необхідності пройти через вузький простір, при відволіканні уваги, рух по нерівної поверхні [25].

95% пацієнтів з ХП мають когнітивні порушення і можуть сягати ступеню деменції.

Немоторні симптоми є в усі стадії захворювання.

Гіпосмія/аносмія зустрічається у 80% пацієнтів з ХП і часто передуює розвитку моторних симптомів захворювання. Пацієнти часто мають скарги на оніміння, парестезії.

Порушення сну та неспання можуть бути представлені: інсомнією з частими нічними та/або ранніми ранковими пробудженнями; з порушеннями засинання або частими нічними прокиданнями, парасомнією, гіперсомнією,

нічними кошмарами. У вісні пацієнт може жестикулювати, махати руками, рухати ногами або навіть відтворювати більш складні рухи, які відповідають змісту нічних жахів.

Веgetативні розлади проявляють у порушенні роботи дихальної, сечовивідної, травної систем та серцево-судинної системи: розвиток кишкової непрохідності, затримка сечовипускання, пневмонія [26].

Також характерні психічні розлади: афективні, когнітивні, особистісні, психотичні, поведінкові розлади. Депресія спостерігається у-% пацієнтів з ХП. Основні симптоми депресії – туга, сум та ангедонія (неможливість отримувати задоволення). Суїцидальність та зниження самооцінки не характерні депресії у пацієнтів з ХП [26].

Розлади поведінки:

- Порушення імпульсного контролю;
- Синдром дофамінової дисрегуляції.
- Пандінг.

Порушення імпульсного контролю проявляється залежністю від азартних ігор, гіперфагією, патологічним шопінгом, імпульсним курінням, гіперсексуальністю, kleptomaniєю, агресивною поведінкою тощо.

Пандінг - це повторювані дії, які не мають сенсу: перекладання речей, сортування тощо.

1.5. Вторинний паркінсонізм

Вторинний паркінсонізм, або нейролептичний паркінсонізм. Характерно поява симптомів на перших тижнях прийому лікарських засобів (ЛЗ) або при титруванні дози ЛЗ:

- постурально-кінетичний тремор
- постуральний тремор
- акінетично-ригідний симетричний синдром

- хода дрібними кроками
- «зігнена» поза
- «симптом кролика» (оробукколінгвальна дискінезія)
- Ендокринні порушення
- Акатизія
- Когнітивні порушення.

Симптоми вторинного паркінсонізму проходять при зменшенні дози ЛЗ або відміні препарату. Також допомагають коректори: біпериден, тригексифенідил.

При відсутності покращення на тлі відміни препаратів, вважається, що прийом нейролептиків став тригером розвитку прихованого нейро-дегенеративного захворювання [27].

1.5.1. Токсичний паркінсонізм: ефедронова енцефалопатія та інші типи порушень на фоні впливу токсичних речовин

Токсичний паркінсонізм проявляється [28]:

- постуральною нестійкістю,
- ходою півника,
- дизартрією спастико-гіпокінетичною,
- дистонією (спастичною кривошиєю, дистонією стоп з підгинання пальців, «дистонічною посмішкою», блефароспазмом)
- паркінсонізмом (гіпомімія, гіпокінезія, м'язова ригідність),
- тремором в спокої
- мозочкова недостатність
- пірамідна недостатність
- вегетативні розлади (імпотенція, сіалорея, вазомоторні порушення)
- емоційна лабільність

- агресивність,
- ейфорія
- швидка втомлюваність
- депресія,
- апатія,
- когнітивні порушення

Тип перебігу – швидкопрогресуючий з посиленням симптоматики.

При отруєнні ціанідами з'являється нудота, головний біль, судоми, порушення дихання, гіперестезія та симетричні симптоми паркінсонізму. При важких отруєннях хворий втрачає свідомість, виникає порушення ритму серцевого, що може привести до смерті [29].

Отруєння пестицидами проявляється:

- акінетико-ригідним синдромом
- дистонією
- постурально-кінетичним тремором
- постуральною нестійкістю
- когнітивними порушеннями

1.5.2. Судинний паркінсонізм

Прояви патології СП полягає у:

- тремору спокою
- симетричному акінетико-ригідному синдромі
- постурально-кінетичному треморі
- порушення ходи
- формуванні згинальної постави тулуба
- часті падіння.

Порушення ходи: хода, що засіває, зміна довжини та висоти кроку, ахейрокінез, човгання, порушення початку ходи [30]. Ретропульсії, пропульсії.

Проводять диференціальну діагностику між лобовою дисбазією та судинним паркінсонізмом.

Пацієнти з лобною дисбазією не мають гіпокінезії та ригідності.

Проявляється патологія:

- підвищення тону м'язів за спастичним типом
- хода «Чарлі Чапліна»
- відсутній тремор
- руки беруть участь в ходьбі.

Судинний паркінсонізм має непрогнозований перебіг: від стану з регресом симптомів, до прогресуючого перебігу.

1.7.3. Паркінсонізм при нейродегенеративних мультисистемних захворюваннях

Деменція з тільцями Леві.

ДТЛ є частою причиною поєднання деменції та паркінсонізму. Клінічно – психотичні, емоційні, вегетативні розлади, когнітивні прогресуючі порушення [31].

Починається хвороба зі зниження уваги, брадифренії, порушенні швидкості реакції, когнітивних порушень.

Для проявів характерно:

- порушення планування,
- порушення виконувати складні завдання
- порушення порівняння
- порушення узагальнення
- аспонтанність

- зниження мовної активності
- порушення зорово-просторові функції
- труднощі орієнтації на місцевості
- зорові галюцинації (рослини, люди, предмети, тварини)
- слухові галюцинації
- нюхові галюцинації
- тактильні галюцинації
- розвиток маячних ідей, ілюзії.

Є також і особливості паркінсонізму:

- швидко наростає аксіальних рухових розладів
- симетричний постурально-кінетичний тремор
- дистонічні розлади
- міоклонії
- в спокої тремор відсутній
- спастична кривошия
- блефароспазм

Низька ефективність специфічних препаратів (леводопа) при даній патології.

Характерною особливістю є коливання у психічному стані на ранній стадії захворювання. Це коливання рухової та психічної активності, від кількох хвилин до кількох днів. Пацієнт стає знерухомленим, ареактивним, перестає контактувати.

При застосуванні нейролептичних ЛЗ виникає вегетативна дисфункція, знерухомленість, порушення свідомості, схожа на злякисний нейролептичний синдром.

Мультисистемна атрофія.

Основний симптом МСА – паркінсонізм, пірамідні симптоми та мозочкові симптоми, вегетативні порушення [32].

Класифікують за переважанням симптомів:

- мозочковий тип
- паркінсонічний тип

Вегетативні порушення включають:

- нейрогенні порушення сечовипускання
- ортостатическую гіпотензію (шум у вухах, потемніння в очах, запаморочення, непритомність при зміні положення тіла)
- порушення моторики ШКТ
- розлади статевої сфери
- погана переносимість жари
- синдром Рейно

одночасно з паркінсонізмом виникають пірамідні симптоми та мозочкові симптоми.

1.8. Лікування хвороби Паркінсона

Основні протипаркінсонічні ЛЗ представлені у таблиці:

	Леводопа	Агоністи дофаміну	Інгібітори МАО-В
Щоденна активність	Покращення	Незначне покращення	Незначне покращення
Моторні симптоми	Покращення	Незначне покращення	Незначне покращення
Моторні ускладнення	Виражені утруднення	Менш виражені утруднення	Менш виражені утруднення
Небажані лікарські реакції	Менше	Більше	Менше

Препарати вибору першої лінії лікування:

При появі моторних порушень застосовують леводопу, інгібітори моноаміноксидази-B (MAO-B) або агоністи дофаміну [33]. Не рекомендовано призначати агоністи дофамінових рецепторів або ЛЗ ерготамінового ряду.

До початку застосування ЛЗ опікунам або членам родини пацієнта пояснюють можливі ризики, пов'язані із фармакотерапією. Розповідають про:

- надмірну сонливість
- розлади контролю імпульсів
- маячні розлади
- галюцинації
- раптове засинання.

1.9. Характеристика основного лікарського засобу для лікування хвороби Паркінсона – леводопа

Зазвичай у складі однієї таблетки входить 250 мг леводопи у комбінації із 25 мг карбідопи.

В якості допоміжних речовин додають:

- крохмаль прежелатинізований
- крохмаль кукурудзяний
- барвник
- целюлозу мікрокристалічну
- стеарат магнію

Код АТХ N04B A02.

Леводопа – попередник дофаміну метаболічний [34].

Симптоми хвороби Паркінсона пов'язані із недостатньою кількістю допаміну. Допамін виробляється у клітинах мозку, які контролюють

активність м'язів, виступають нейромедіаторами. Недостатність приводить до порушення рухів.

Дія леводопи: перетворення на допамін (декарбоксілювання в ЦНС), усуває дефіцит в нервових клітинах допаміну [35].

Фармакокінетика.

Леводопа абсорбується швидко у шлунково-кишковому тракті, метаболізується. Перетворюється на допамін, норадреналін і адреналін, в подальшому на гомованілінову, гідроксифенілоцтову та ванілілміндальну кислоти. У спинномозковій рідині та плазмі крові - 3-О-метилдопа. Період напіввиведення (T1/2) леводопи 50 хвилин. При комбінованому застосуванні леводопи та карбідопи T1/2 леводопи 1,5 години. Екскретується із сечею.

Застосовують при наступний станах:

- Синдром Паркінсона.
- Хвороба Паркінсона.

Протипоказано використовувати у пацієнтів з гіперчутливістю до ЛЗ.

Не можна одночасно застосовувати леводопу із неселективними інгібіторами МАО (інтервал не менше 2 тижнів). Показано застосування із селегіліном НС (селективними інгібіторами МАО-В).

Не призначають хворим, які мають:

- психози тяжкі
- тяжку ниркову недостатність
- тяжку печінкову недостатність
- тяжку серцеву аритмію
- тяжку серцеву недостатність
- гострий інсульт
- синдром Кушинга
- феохромоцитому
- гіпертиреоз
- дерматози

- меланому
- глаукому закритокутову.

Між лікарська взаємодія, яка може бути небезпечна для пацієнта:

1. Антигіпертензивні засоби.

- симптоми ортостатичної гіпотензії, потребується корекція дози препаратів

2. Антидепресанти.

- дискінезія
 - артеріальна гіпертензія
3. Антихолінергічні засоби.
- синергізм для контролю тремору.
 - можуть бути неконтрольовані рухи
 - уповільнення абсорбції леводопи.

4. Залізо

- уповільнення абсорбції леводопи.

5. Анестетики.

- аритмія

6. Антагоністи рецепторів допаміну D2

- зниження ефекту леводопи

7. Ізоніазид

- зниження ефекту леводопи

8. Папаверин

Фенітоїн

- зниження ефекту леводопи

9. Селегілін

- ортостатична гіпотензія

10. Високобілкова дієта

- зниження ефекту леводопи

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів з хворобою Парконсона, які вживали леводопу.

Нами проаналізовано 7 історій захворювань пацієнтів з хворобою Парконсона, які отримували при лікуванні леводопу. Середній вік пацієнтів склав $74,2 \pm 1,2$ роки, серед них 4 – чоловіки (57%) та 3 - жінки (43%) (рис. 2.1).

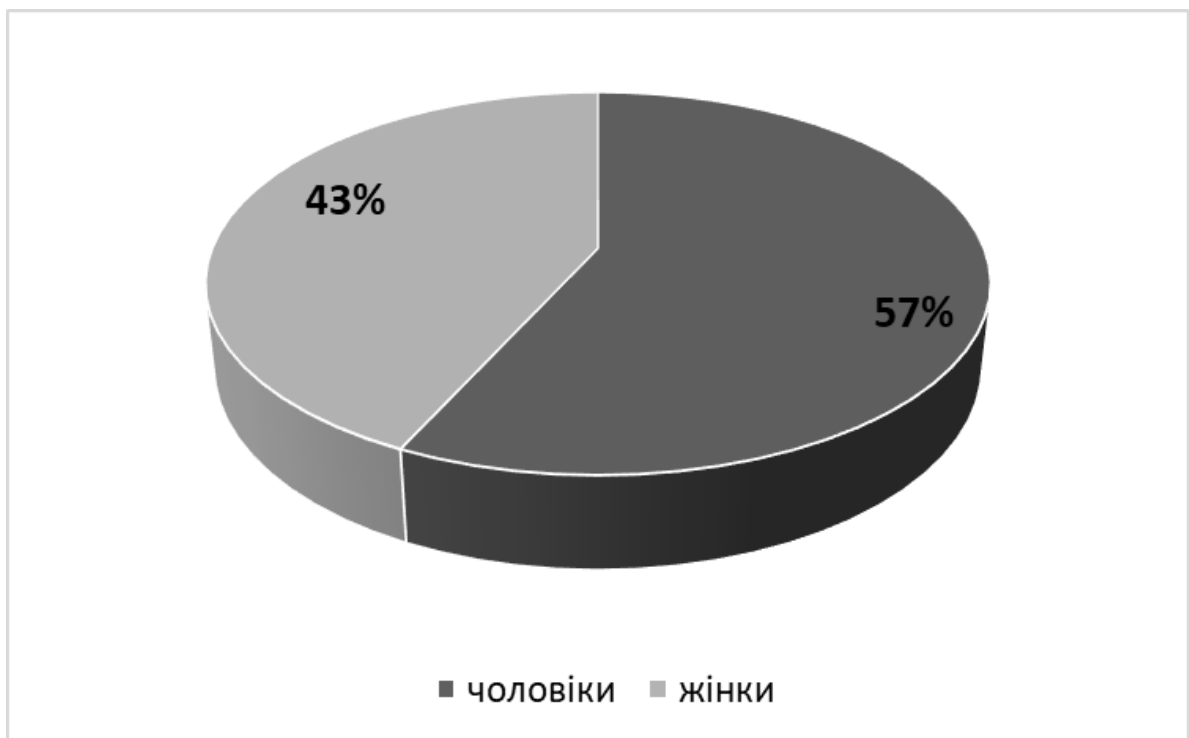


Рисунок 2.1. Розподіл пацієнтів з хворобою Паркінсона за статтю.

Всі пацієнти отримували медикаментозне лікування більше ніж 1 лікарським засобом.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Частота супутньої патології у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які вживали леводопу.

Нами проаналізовано 7 історій хвороб пацієнтів з хворобою Паркінсона. Кожен пацієнт мав супутні захворювання, з приводу чого приймав лікарські засоби.

Серед супутніх захворювань: захворювання серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, анемія, онкопатологія та патологія суглобів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Супутня патологія у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які вживали леводопу.

Супутнє захворювання	n	%
ІХС	2	29
АГ	4	57
Анемія	2	29
Пневмонія	1	14
Патологія ШКТ	2	29
Новоутворення	1	14
Гіперхолестеринемія	2	29
Артрит	2	29
ЦД 2 тип	1	14

Так, серед 7 пацієнтів з хворобою Паркінсона, 4 особи мали артеріальну гіпертензію (АГ), двоє – ішемічну хворобу серця (ІХС), в двох випадках було зниження рівню гемоглобіну. Також 2 пацієнта мали захворювання органів травлення – виразку шлунку та холецистит, артрит – у 1 пацієнта та цукровий діабет (ЦД) 2 типу – у 1 пацієнта. Один пацієнт мав супутнє захворювання – негоспітальну пневмонію і 1 пацієнтка – новоутворення молочної залози.

Отже, пацієнти одночасно мали від 3 до 5 діагнозів, які потребували призначення лікарських засобів.

3.2. Ризики небажаних лікарських взаємодій при лікуванні хвороби Паркінсона із застосуванням леводопи.

При аналізі лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона, виявили, що пацієнти отримували від 7 до 11 лікарських засобів одночасно (в середньому $8,8 \pm 1,1$ ЛЗ).

Пацієнти отримували наступні ЛЗ:

- Азітроміцин
- Амброксол
- Аміодарон
- Амлодипін
- Ацетилсаліцилова кислота
- Бетаметазон
- Бісопролол
- Габапентин
- Глібенкламід
- Дилтіазем
- Етилметилгідроксипіридину сукцинат
- Індапамід

- Кислота янтарна
- Лізиноприл
- Мельдоній
- Нікотинамід
- Ніцерголін
- Панкреатин
- Пантапрозол
- Рибоксин (інозин)
- Тіоктова кислота

Було проведено аналіз ймовірних небажаних лікарських взаємодій [36-42].

Таблиця 1.

Аналіз небажаних лікарських взаємодій у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які вживали леводопу

ЛЗ	Леводопа
Аміодарон	Артеріальна гіпотензія. Ортостатична гіпотензія
Бісопролол	Артеріальна гіпотензія. Ортостатична гіпотензія
Амлодипін	Артеріальна гіпотензія. Ортостатична гіпотензія
Дилтіазем	Артеріальна гіпотензія. Ортостатична гіпотензія
Індапамід	Артеріальна гіпотензія. Ортостатична гіпотензія
Габапентин	Пригнічення ЦНС

Слід відмітити, що пацієнти, які мали анемію, не отримували патогенетичне лікування препаратами заліза. З високою ймовірністю їм були призначені відповідні лікарські засоби наступний період.

Отже, при одночасному застосуванні препарату леводопа з антигіпертензивними ЛЗ пацієнти з хворобою Паркінсона мають ризик надмірного зниження артеріального тиску та розвитку ортостатичної гіпотензії.

Одночасне застосування леводопи із депресантами ЦНС (габапентин) може викликати надмірний седативний ефект, пригнічення дихання, колапс, кому та навіть смерть.

Потенційний ризик розвитку небажаної лікарської взаємодії леводопи з будь-яким депресантом ЦНС слід оцінювати в кожній конкретній ситуації.

Відомо, що препарати заліза при одночасному застосуванні з леводопою приводять до зниження абсорбції заліза в кишечнику за рахунок утворення нерозчинних комплексів. В результаті проведених досліджень виявили, що біодоступність леводопи знижується до 51% та максимальна концентрація до 55%. Варто ЛЗ приймати з інтервалом не менше 2 години [43-45].

3.3. Менеджмент ризиків лікування леводопою пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Національна служба здоров'я з 01 квітня 2019 року адмініструє програму реімбурсації ЛЗ «Доступні ліки».

До переліку ЛЗ, що включені до Реєстру ЛЗ, які підлягають реімбурсації станом на 20.10.2022 були включені ЛЗ, що містять комбінацію Карбідопа та Леводопа (наказ МОЗ України № 1931 від 27.10.2022), які пацієнт може отримати безкоштовно в аптеці або з доплатою:

- Левокомретард Асіно (100/25 мг 100 таблеток – 15,58 грн., 200/50 мг 100 таблеток – безкоштовно),
- Левоком (250/25 мг 100 таблеток – 432,36 грн. або 30 таблеток – 129,71 грн.),
- КОНФУНДУС® (250/25 мг 100 таблеток – безкоштовно),
- НАКОМ® (250/25 мг 100 таблеток – 432,28 грн.).

наявність електронного рецепту є обов'язковою умовою придбання цих ЛЗ. Електронний рецепт пацієнт може отримати у невролога. Тривале лікування леводопою часто пов'язане зі зміною рухової реакції [46, 47].

Побічні реакції від прийому леводопи значно погіршують якість життя пацієнта.

Перед початком прийому ЛЗ слід попередити пацієнта та родичів про можливі небажані реакції:

- Леводопа може викликати мимовільні рухи і психічні розлади. Це обумовлено підвищенням концентрації дофаміну в мозку. Необхідно знизити дозу препарату.

- Спостереження за емоційним станом пацієнта. Існує ризик розвитку депресії з суїцидальними намірами. Пацієнти з психозом потребують в особливій уваги.

- З обережністю застосовуємо у пацієнтів з важкими захворюваннями печінки, серцево-судинної системи, легень і бронхіальною астмою, захворюваннями нирок, ендокринної системи, з виразковою хворобою. Також з судомами в анамнезі.

- При одночасному застосуванні з гіпотензивними ЛЗ – контроль артеріального тиску з корекцією дози препаратів для профілактики вираженої гіпотензії.

- Контроль внутриочного тиску пацієнтам з закритокутовою глаукомою.

- Можливе раптове засинання в денний час, про що слід попередити родичів пацієнта.

- Контроль функції нирок, печінки, серцево-судинної системи та кровотворної системи.

- Під час вагітності варто утриматись від застосування леводопи (в експерименті на тваринах виявлено тератогенний ефект).

- Утриматись від керування транспортними засобами.

Для запобігання розвитку цієї побічної дії є дуже важливим раціональне застосування цих ЛЗ

Щодо фармапіки, скерованої на медичних працівників:

Дозування індивідуальне, залежить від тяжкості перебігу захворювання, супутнього лікування. Приймати ЛЗ слід щоденно, без перерви.

Початкова доза препарату – 300-400 мг на добу за 3-4 прийоми, підтримуюча терапія – залежить від ефективності лікування.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з хворобою Паркінсона в 57% випадків супутньою патологією є артеріальна гіпертензія, та в 28% - патологія шлунково-кишкового тракту, артрит, анемія, ішемічна хвороба серця та гіперхолестеринемія.

2. Серед пацієнтів з хворобою Паркінсона, які лікувались леводопою, частіше виявлено ризик розвитку ортостатичної гіпотензії та пригнічення центральної нервової системи.

3. Перед початком прийому леводопи варто зазначити можливі побічні ефекти від лікарського засобу для попередження травматизації пацієнта та врахувати міжлікарські взаємодії.

ПРАКТИЧНА РЕКОМЕНДАЦІЯ

Перед початком прийому леводопи варто зазначити можливі побічні ефекти від лікарського засобу для попередження травматизації пацієнта та врахувати міжлікарські взаємодії

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Habibzadeh A, Ostovan VR, Keshavarzian O, Kardeh S, Mahmoudi SS, Zakeri MR, Tabrizi R. Volatile organic compounds analysis as promising biomarkers for Parkinson's disease diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2023 Dec;235:108022. doi: 10.1016/j.clineuro.2023.108022. Epub 2023 Oct 28. PMID: 37939618.
2. Nahalka J. 1-L Transcription in Parkinson's Disease. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2023 Nov 23;28(11):292. doi: 10.31083/j.fbl2811292. PMID: 38062843.
3. Silva C, Rebelo M, Chendo I. Case report: Dopamine Dysregulation Syndrome, mania, and compulsive buying in a patient with Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2023 Nov 20;14:1290653. doi: 10.3389/fneur.2023.1290653. PMID: 38053797; PMCID: PMC10694353.
4. King PH. Skeletal muscle as a molecular and cellular biomarker of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: a narrative review. *Neural Regen Res.* 2024 Apr;19(4):747-753. doi: 10.4103/1673-5374.382226. PMID: 37843208; PMCID: PMC10664124.
5. Kwok AJ, Lu J, Huang J, Ip BY, Mok VCT, Lai HM, Ko H. High-resolution omics of vascular ageing and inflammatory pathways in neurodegeneration. *Semin Cell Dev Biol.* 2024 Mar 1;155(Pt C):30-49. doi: 10.1016/j.semcdb.2023.06.005. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37380595.
6. Ahmad SO, Baun J, Tipton B, Tate Y, Switzer RC. Modification of AgNOR staining to reveal the nucleolus in thick sections specified for stereological and pathological assessments of brain tissue. *Heliyon.* 2019 Dec 14;5(12):e03047. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e03047. PMID: 31886432; PMCID: PMC6921121.
7. Park JM, Rahmati M, Lee SC, Shin JI, Kim YW. Effects of mesenchymal stem cell on dopaminergic neurons, motor and memory functions in

animal models of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neural Regen Res.* 2024 Jul 1;19(7):1584-1592. doi: 10.4103/1673-5374.387976. Epub 2023 Nov 8. PMID: 38051903.

8. Sharma AR, Batra G, Dhir N, Jain A, Modi T, Saini L, Thakur N, Mishra A, Singh RS, Singh A, Singla R, Prakash A, Goyal M, Bhatia A, Medhi B, Modi M. "Comparative evaluation of different chemical agents induced Autism Spectrum Disorder in experimental Wistar rats". *Behav Brain Res.* 2024 Feb 26;458:114728. doi: 10.1016/j.bbr.2023.114728. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37923221.

9. Shah-Zamora D, Anderson S, Barton B, Fleisher JE. Virtual Group Music Therapy for Apathy in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2024 Jan;37(1):49-60. doi: 10.1177/08919887231176755. Epub 2023 May 18. PMID: 37201184.

10. Brissenden JA, Scerbak T, Albin RL, Lee TG. Motivational Vigor in Parkinson's Disease Requires the Short and Long Duration Response to Levodopa. *Mov Disord.* 2023 Dec 7. doi: 10.1002/mds.29659. Epub ahead of print. PMID: 38062630.

11. Bland MD, Holleran CL, Newman CA, Fahey M, Nordahl TJ, DeAngelis TR, Ellis TD, Reisman DS, Earhart GM, Lang CE. ICF classification of therapeutic goals for outpatient episodes of neurorehabilitation in post-stroke and Parkinson disease. *Disabil Rehabil.* 2023 Dec 7:1-7. doi: 10.1080/09638288.2023.2290201. Epub ahead of print. PMID: 38059563.

12. Sheikh Hassan M, Ahmed Nor M. Metoclopramide induced acute dystonic reaction: A case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2022 Jan 11;74:103248. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103248. PMID: 35070292; PMCID: PMC8761935.

13. Shu Z, Wang J, Cheng Y, Lu J, Lin J, Wang Y, Zhang X, Yu Y, Zhu Z, Han J, Wu J, Yu N. fNIRS-based graph frequency analysis to identify mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurosci Methods.* 2023 Nov

29:110031. doi: 10.1016/j.jneumeth.2023.110031. Epub ahead of print. PMID: 38040127.

14. Zhang Z, Xu W, Zheng Y, Chen C, Kang X, Chen D, Cheng F, Wang X. Causal relationship between psoriasis vulgaris and dementia: Insights from Mendelian randomization analysis. *Exp Dermatol*. 2023 Nov 23. doi: 10.1111/exd.14984. Epub ahead of print. PMID: 37997526.

15. Pradhan SH, Liu JY, Sayes CM. Evaluating Manganese, Zinc, and Copper Metal Toxicity on SH-SY5Y Cells in Establishing an Idiopathic Parkinson's Disease Model. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 9;24(22):16129. doi: 10.3390/ijms242216129. PMID: 38003318; PMCID: PMC10671677.

16. Batheja V, Fish M, Balar AB, Hogg JP, Lakhani DA, Khan M. Progressive supranuclear palsy: A case report and brief review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2023 Nov 2;19(1):250-253. doi: 10.1016/j.radcr.2023.09.012. PMID: 38028282; PMCID: PMC10630753.

17. Khan N. Dantrolene for muscle rigidity in progressive supranuclear palsy. *BMJ Support Palliat Care*. 2023 Dec 7;13(e2):e306-e307. doi: 10.1136/bmjspcare-2021-003047. PMID: 33952581.

18. Marques A, Macias E, Pereira B, Durand E, Chassain C, Vidal T, Defebvre L, Carriere N, Fraix V, Moro E, Thobois S, Metereau E, Mangone G, Vidailhet M, Corvol JC, Lehericy S, Menjot de Champfleur N, Geny C, Spampinato U, Meissner WG, Frismand S, Schmitt E, Doé de Maindreville A, Portefaix C, Remy P, Fénelon G, Houeto JL, Colin O, Rascol O, Peran P, Bonny JM, Fantini ML, Durif F; R2* Study Group. Volumetric changes and clinical trajectories in Parkinson's disease: a prospective multicentric study. *J Neurol*. 2023 Dec;270(12):6033-6043. doi: 10.1007/s00415-023-11947-0. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37648911.

19. Carey LB, Hill T, Koenig HG, Drummond D, Gabbay E, Cohen J, Aiken C, Paal P. Suicide, Moral Injury, Parkinson's Disease, Diabetes and

Dialysis. *J Relig Health*. 2023 Dec;62(6):3703-3708. doi: 10.1007/s10943-023-01940-2. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37947998.

20. Andica C, Kamagata K. Neural plasticity in Parkinson's disease: a neuroimaging perspective. *Neural Regen Res*. 2024 Jun 1;19(6):1203-1205. doi: 10.4103/1673-5374.386404. Epub 2023 Oct 2. PMID: 37905865.

21. Prakash N. A dysregulated calcium homeostasis as the earliest pathological sign in stem cell-derived Parkinson's disease neurons? *Neural Regen Res*. 2024 Jul 1;19(7):1421-1422. doi: 10.4103/1673-5374.387986. Epub 2023 Nov 8. PMID: 38051877.

22. Liang S, Zhou J, Yu X, Lu S, Liu R. Neuronal conversion from glia to replenish the lost neurons. *Neural Regen Res*. 2024 Jul 1;19(7):1446-1453. doi: 10.4103/1673-5374.386400. Epub 2023 Oct 2. PMID: 38051886.

23. Huo C, Xu G, Xie H, Chen T, Shao G, Wang J, Li W, Wang D, Li Z. Functional near-infrared spectroscopy in non-invasive neuromodulation. *Neural Regen Res*. 2024 Jul 1;19(7):1517-1522. doi: 10.4103/1673-5374.387970. Epub 2023 Nov 8. PMID: 38051894.

24. Han S, Oh M, Lee H, Hopkins JT. The effects of kinesiphobia on postural control with chronic ankle instability. *Gait Posture*. 2024 Jan;107:269-274. doi: 10.1016/j.gaitpost.2023.10.014. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37914561.

25. Tueth LE, Haussler AM, Lohse KR, Rawson KS, Earhart GM, Harrison EC. Effect of musical cues on gait in individuals with Parkinson disease with comorbid dementia. *Gait Posture*. 2024 Jan;107:275-280. doi: 10.1016/j.gaitpost.2023.10.015. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37891141.

26. Lin PT, Yu HY. Advancing Our Knowledge of Cognition in Disorders of Consciousness: A Critical Revisit. *Acta Neurol Taiwan*. 2024 Mar 30;33(1):43-47. PMID: 37994104.

27. Antoniadou CA, Sperling M. Eye movements in Parkinson's disease: from neurophysiological mechanisms to diagnostic tools. *Trends Neurosci*. 2023

Dec 1:S0166-2236(23)00248-5. doi: 10.1016/j.tins.2023.11.001. Epub ahead of print. PMID: 38042680.

28. Hornedo-Ortega R, Espinosa-Oliva AM. Hydroxytyrosol and Parkinson's disease: protective actions against alpha-synuclein toxicity. *Neural Regen Res.* 2024 Jul 1;19(7):1427-1428. doi: 10.4103/1673-5374.387987. Epub 2023 Nov 8. PMID: 38051880.

29. Kilbride SM, Telford JE, Davey GP. Complex I Controls Mitochondrial and Plasma Membrane Potentials in Nerve Terminals. *Neurochem Res.* 2021 Jan;46(1):100-107. doi: 10.1007/s11064-020-02990-8. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32130629.

30. Modi AD, Parekh A, Patel ZH. Methods for evaluating gait associated dynamic balance and coordination in rodents. *Behav Brain Res.* 2024 Jan 5;456:114695. doi: 10.1016/j.bbr.2023.114695. Epub 2023 Oct 1. PMID: 37783346.

31. Altay MF, Kumar ST, Burtscher J, Jagannath S, Strand C, Miki Y, Parkkinen L, Holton JL, Lashuel HA. Development and validation of an expanded antibody toolset that captures alpha-synuclein pathological diversity in Lewy body diseases. *NPJ Parkinsons Dis.* 2023 Dec 7;9(1):161. doi: 10.1038/s41531-023-00604-y. PMID: 38062007.

32. Riley-Gillis B, Huh H, Shen J, den Hollander AI. Genetic and molecular biomarkers for geographic atrophy. *Acta Ophthalmol.* 2023 Dec;101(8):869-880. doi: 10.1111/aos.15803. PMID: 37933607.

33. Romano R, Bucci C. Antisense therapy: a potential breakthrough in the treatment of neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2024 May;19(5):1027-1035. doi: 10.4103/1673-5374.385285. PMID: 37862205.

34. Marino MH. Pharmacology in Treatment of Patients with Disorders of Consciousness. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2024 Feb;35(1):155-165. doi: 10.1016/j.pmr.2023.06.023. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37993186.

35. Herman T, Barer Y, Bitan M, Sobol S, Giladi N, Hausdorff JM. A meta-analysis identifies factors predicting the future development of freezing of gait in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2023 Dec 4;9(1):158. doi: 10.1038/s41531-023-00600-2. PMID: 38049430; PMCID: PMC10696025.
36. Dhasmana KM, Spilker BA: On the mechanism of L-dopa-induced postural hypotension in the cat. *Br J Pharmacol.* 1973 Mar;47(3):437-51. [Article]
37. Mehagnoul-Schipper DJ, Boerman RH, Hoefnagels WH, Jansen RW: Effect of levodopa on orthostatic and postprandial hypotension in elderly Parkinsonian patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Dec;56(12):M749-55. [Article]
38. SINEMET (Carbidopa-Levodopa) Tablets - FDA Label [File]
39. Mayer JM: Mechanisms of drug interactions with alcohol. *Adv Alcohol Subst Abuse.* 1984 Summer;3(4):7-19. doi: 10.1300/J251v03n04_02. [Article]
40. Zlott DA, Byrne M: Mechanisms by which pharmacologic agents may contribute to fatigue. *PM R.* 2010 May;2(5):451-5. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.04.018. [Article]
41. Borodovsky JT, Krauss MJ, Chi T, Bierut LJ, Gruzza RA: Trends in Prescribed Central Nervous System Depressant Medications Among Adults Who Regularly Consume Alcohol: United States 1999 to 2014. *Alcohol Clin Exp Res.* 2019 Jul;43(7):1510-1518. doi: 10.1111/acer.14081. Epub 2019 May 28. [Article]
42. Lee C, Wanson A, Frangou S, Chong D, Halpape K: Opioid toxicity due to CNS depressant polypharmacy: A case report. *Ment Health Clin.* 2021 Mar 31;11(2):70-74. doi: 10.9740/mhc.2021.03.070. eCollection 2021 Mar. [Article]
43. Bounds CG, Nelson VL: Benzodiazepines. . [Article]
44. Campbell NR, Hasinoff BB: Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1991 Mar;31(3):251-5. [Article]

45. Greene RJ, Hall AD, Hider RC: The interaction of orally administered iron with levodopa and methyldopa therapy. *J Pharm Pharmacol.* 1990 Jul;42(7):502-4. [Article]

46. Campbell NR, Hasinoff B: Ferrous sulfate reduces levodopa bioavailability: chelation as a possible mechanism. *Clin Pharmacol Ther.* 1989 Mar;45(3):220-5. [Article]

47. Campbell RR, Hasinoff B, Chernenko G, Barrowman J, Campbell NR: The effect of ferrous sulfate and pH on L-dopa absorption. *Can J Physiol Pharmacol.* 1990 May;68(5):603-7. [Article]

48. Фармацевтична опіка пацієнтів с хворобою Паркінсона: акцент на лікарські засоби, що містять комбінацію леводопи та карбідопи / Н. П. Безугла, І. А. Отрішко, Є. В. Приступа, Т. С. Жулай // *Youth Pharmacy Science* : матеріали III Всеукр. наук.-пркт. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7-8 груд. 2022 р. – Харків : НФаУ, 2022. – С. 359-360.

SUMMARY

Honcharenko Tetiana

RISK MANAGEMENT OF LEVODOPA TREATMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Department of of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

Scientific supervisor: Potaskalova Viktoriia, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences.

Keywords: Parkinson's disease, pharmaceutical care, levodopa.

Introduction. The development of Parkinson's disease consists in the death of gray matter cells that produce dopamine. Dopamine is a mediator between the brain and the part of the nervous system that coordinates and controls body movements. It is not possible to cure Parkinson's disease, but known methods of therapy are aimed at supporting vital activities and improving the quality of life of patients.

Treatment is divided into pharmacotherapy, surgical treatment, and supportive treatment. Levodopa is a metabolic precursor of dopamine. Dopamine is produced in brain cells that control muscle activity and act as neurotransmitters. Insufficiency leads to movement disorders.

The action of levodopa is the conversion to dopamine (decarboxylation in the central nervous system), eliminates the deficiency of dopamine in nerve cells.

Materials and methods. An analysis of 7 disease histories of patients with Parkinson's disease, who were treated with levodopa, was carried out. The average age of the patients was 74.2 ± 1.2 years, among them 4 - men (57%) and 3 - women (43%). All patients received drug treatment with more than 1 drug.

Results. among 7 patients with Parkinson's disease, 4 people had arterial hypertension, 2 - ischemic heart disease, in 2 cases there was a decrease in the level of hemoglobin. Also, 2 patients had diseases of the digestive organs - gastric ulcer and cholecystitis, arthritis - in 1 patient, and type 2 diabetes - in 1 patient.

One patient had a concomitant disease - acquired pneumonia and 1 patient - a neoplasm of the mammary gland.

Patients simultaneously had from 3 to 5 diagnoses that required the prescription of drugs.

With the simultaneous use of levodopa with antihypertensive drugs, patients with Parkinson's disease are at risk of an excessive decrease in blood pressure and the development of orthostatic hypotension. Iron preparations, when used simultaneously with levodopa, lead to a decrease in the absorption of iron in the intestines due to the formation of insoluble complexes.

Conclusions. In patients with Parkinson's disease, arterial hypertension is a concomitant pathology in 57% of cases, and in 28% - pathology of the gastrointestinal tract, arthritis, anemia, coronary heart disease and hypercholesterolemia. Among patients with Parkinson's disease, who treated with levodopa, the risk of developing orthostatic hypotension and depression of the central nervous system was more often found. Before starting to take levodopa, it is necessary to note the possible side effects of the drug to prevent traumatization of the patient and take into account drug interactions.