

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616-009.12

DOI: 10.17816/pmj41470-79

ТЕРАПИЯ РАЗВЕРНУТЫХ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.В. Каракулова^{1*}, Е.А. Гольченко²

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Оренбургская областная клиническая больница имени В.И. Войнова,
Российская Федерация

THERAPY FOR ADVANCED STAGES OF PARKINSON'S DISEASE

Yu.V. Karakulova^{1*}, E.A. Golchenko²

¹E. A. Vagner Perm State Medical University,

²V.I. Voimov Orenburg Regional Clinical Hospital, Russian Federation

Статья обобщает поиск и анализ данных о вариантах терапии развернутых стадий болезни Паркинсона из различных научных источников по биомедицинским исследованиям PubMed в базах данных Medline, Российской научной электронной библиотеки CyberLeninka; выполнено сопоставление данных для выделения основных направлений современных подходов к лечению развернутых стадий болезни Паркинсона. Для лечения заболевания на поздней стадии с выраженными моторными флюктуациями в виде симптомов «выключения» и болезненных дискинезий периода «включения» применяются инвазивные и неинвазивные высокотехнологичные методы лечения. Наиболее актуальным на сегодняшний день методом лечения болезни Паркинсона у пациентов с большим стажем заболевания и наличием побочных симптомов от традиционных лекарственных методов коррекции является применение препарата «Дуодоба» – леводоба/карбидоба интестинальный гель (ЛКИГ). Важно отметить, что увеличение периода «включения» может позволить людям с прогрессирующей болезнью Паркин-

© Каракулова Ю.В., Гольченко Е.А., 2024

тел. +7 912 884 40 07

e-mail: julia.karakulova@mail.ru

[Каракулова Ю.В. (*контактное лицо) – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики, Scopus Author ID 12647536000, WOS Research ID D-2553-2018, ORCID: 0000-0002-7536-2060, ID РИНЦ: 150242; Гольченко Е.А. – врач-невролог, ORCID: 0000-0003-3954-1405].

© Karakulova Yu.V., Golchenko E.A., 2024

tel. +7 912 884 40 07

e-mail: julia.karakulova@mail.ru

[Karakulova Yu.V. (*contact person) – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics, Scopus Author ID 12647536000, WOS Research ID D-2553-2018, ORCID: 0000-0002-7536-2060, RSCI ID 150242; Golchenko E.A. – Neurologist, ORCID: 0000-0003-3954-1405].

сона повысить двигательную активность, тем самым увеличить свою независимость в повседневной деятельности от окружающих.

Ключевые слова. Болезнь Паркинсона, развернутые стадии, леводопа, леводопа/карбидопа кишечный гель (ЛКИГ), фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ), лечение.

The search and analysis of data on treatment options of advanced stages of Parkinson's disease from various scientific sources on biomedical research PubMed in the Medline, Russian scientific electronic library CyberLeninka databases are summarized in the article. A comparison of data was performed to highlight the main directions of modern approaches to the treatment of advanced stages of Parkinson's disease. To treat the disease at a late stage with pronounced motor fluctuations in the form of "off" symptoms and painful dyskinesias during the "on" period, invasive and non-invasive high-tech methods of treatment are used. The most relevant method of treatment for Parkinson's disease in patients with a long history of the disease and side symptoms of traditional medicinal methods of correction are the use of Duodopa - levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG). It is important to note that the increased "on" period can allow people with advanced Parkinson's disease to raise motor activity, thereby improving their independence in daily activities from other people.

Keywords. Parkinson's disease, advanced stages, levodopa, levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG), focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging (MR-FUS), treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой второе по распространенности после болезни Альцгеймера, неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с дефицитом дофамина [1]; ее распространенность 160 случаев на 100 тыс. населения. С возрастом распространенность увеличивается, хотя в последнее время болезнь чаще стала диагностироваться у лиц моложе 50 лет [2; 3].

Диагноз болезни Паркинсона ставится клинически при сочетании олигобрадикинезии с тремором покоя или ригидностью и включает в себя как моторные, так и немоторные проявления (нарушения зрения, расстройство сна, нейропсихические и вегетативные нарушения, когнитивный дефицит). Прогрессирование заболевания вариабельно, точный прогноз установить невозможно [4]. В структуре БП выделяют пять стадий. Согласно Дельфийскому консенсусу (2015) развернутыми считаются стадии с постуральными нарушениями, преимущественно 3-я и 4-я. Экспертами выдвинуты моторные, немоторные и функциональные симптомы,

которые сигнализируют о наличии у пациента развернутой стадии заболевания [5]. Из моторных симптомов к ним относятся беспокоящие пациента умеренно выраженные моторные флюктуации, среди которых должны присутствовать симптомы «выключения» 2 ч в сутки и более и дискинезии 1 ч в сутки и более, явления дисфагии, беспокоящие больного, 5-кратный прием препаратов леводопы. К немоторным симптомам развернутых стадий группа экспертов отнесла когнитивные нарушения в стадии легкой деменции, беспокоящие пациента галлюцинации и психотические расстройства, наличие флюктуации немоторных симптомов и умеренной степени нарушения сна. Из функциональных симптомов выделяются падения пациента, повторяющиеся, несмотря на лечение, сложности в самостоятельном решении комплексных задач, постоянная посторонняя помощь для сохранения активности в связи с нарушением возможности самостоятельно передвигаться [5].

В настоящее время препараты леводопы являются «золотым стандартом» в лечении БП, но остановить прогрессирование заболевания они не способны. Леводопа является

предшественником дофамина, недостаток которого лежит в основе механизма развития БП. В отличие от дофамина, леводопа способна проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер, где подвергается декарбоксилированию, в результате чего превращается в дофамин, восполняя его дефицит [6].

Внедрение леводопы в клиническую практику более 50 лет назад совершило революцию в лечении паркинсонизма [7].

По мере прогрессирования нейродегенеративного процесса уменьшается количество нейронов черной субстанции. В сохранившихся нейронах обмен дофамина ускоряется. Соседние глиальные клетки и недофаминергические нейроны начинают участвовать в синтезе дофамина, депонировать который не способны, в результате этого происходит избыточное высвобождение дофамина в синаптическую щель после каждой принятой дозы леводопосодержащего препарата. Физиологическая тоническая работа рецепторов дофамина меняется на пульсирующую, вследствие чего развивается извращение чувствительности дофаминовых рецепторов [6].

На 4–5-м году приема леводопы у 80 % пациентов появляются побочные эффекты, связанные с приемом леводопосодержащих препаратов (в результате сужения терапевтического окна), в виде лекарственных дискинезий и моторных флюктуаций. В связи с этим возрастает опасность усугубления поствуральных нарушений в виде падений, что приводит к травматизации пациентов и нарастанию степени инвалидизации [8].

Предложение очертить круг пациентов с развернутыми стадиями БП было сформулировано шведскими неврологами и включало в себя длительность заболевания более 5 лет, прием противопаркинсонических препаратов не реже 5 раз в день, наличие феномена «истощения» дозы, симптомов «выключе-

чения», дискинезий или дистонии не менее 2 ч в течение дня. Чуть позже, в рамках образовательной программы Navigate PD, пришли к конкретным критериям для лечения инвазивными методами: пациенты, принимающие препараты леводопы более 5 раз в день, имеющие периоды «выключения» длительностью более 1–2 ч в течение периода бодрствования (несмотря на оптимально подобранную терапию), а также инвалидирующие дискинезии, которые не купируются приемом амантадина в дозе более 400 мг/сут. При этом длительность болезни менее 4 лет не является препятствием для инвазивных методик лечения [9].

Пациентам с истощением лекарственного резерва или наличием побочных эффектов от противопаркинсонических препаратов рекомендованы функциональные методы.

В лечении двигательных расстройств используют три функциональных метода: абляционную или деструктивную хирургию (таламотомия, паллидотомия); глубинную стимуляцию мозга (deep brain stimulation – DBS); поверхностную инвазивную стимуляцию мозга (например, экстрадуральная или субдуральная стимуляция моторной коры) и неинвазивную (транскраниальная магнитная стимуляция) [10].

Для пациентов с БП, у которых на фоне лекарственной терапии не достигается положительной динамики в отношении коррекции двигательных нарушений, альтернативными методами до настоящего времени являлись радиочастотная таламотомия и DBS [11].

В течение последних 20 лет электро-стимуляция глубоких структур головного мозга являлась эффективным методом коррекции осложнений леводопотерапии у пациентов с БП. Субталамическое ядро является лучшей мишенью для эффективности данного метода [12].

Знания, накопленные в последние десятилетия в области изучения нейродегенера-

ции, открыли новые горизонты в лечении БП. В 2014 г. был опубликован первый опыт лечения БП с помощью фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ). В 2017 г. были представлены результаты первого рандомизированного двойного слепого исследования эффективности МР-ФУЗ при БП [13].

Впервые в РФ была выполнена таламотомия методом МР-ФУЗ 5 мая 2020 г. на базе Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева в Уфе [14]. Преимуществами метода являются неинвазивность (без трепанации черепа), однократность процедуры, постоянный контакт врача с пациентом за счет отсутствия общей анестезии, получение результатов во время проведения процедуры или сразу после ее завершения, отсутствие необходимости госпитализации, возможность обратимого воздействия на первом этапе терапии [15; 16]. Деструкция подкорковых ядер при помощи МР-ФУЗ стала хорошей альтернативой для пациентов, имеющих противопоказания к DBS, и с асимметричной симптоматикой. Кроме того, у пациента не возникает потребности проводить коррекцию параметров стимуляции, производить замену аккумулятора, как при DBS [17; 18]. Однако следует помнить о возможных осложнениях данного метода: нарушение ходьбы, равновесия, чувствительности.

Ограничением МР-ФУЗ как деструктивной процедуры является ее применение в рамках односторонних операций. Однако ученые из Швейцарии сообщили о результатах наблюдения за пациентами с БП после двусторонней паллидоталамической трактомики, и сейчас этот вопрос пересматривается [19].

Следует отметить, что эффективным инвазивным методом лечения развернутых стадий БП является препарат «Дуодоба» – леводоба/карбидоба интестинальный гель

(ЛКИГ). Одна кассета ЛКИГ содержит 100 мл геля. В 1 мл геля содержится 20 мг леводобы и 5 мг карбидобы моногидрата. При помощи специальной помпы гель попадает через гастроюнальный зонд в тощую кишку за связку Трейтца, где происходит всасывание леводобы. Это позволяет доставить леводобу непосредственно в тощую кишку, избегая нарушения моторики желудка [20].

Леводоба/карбидоба интестинальный гель рекомендован для пациентов с БП на развернутых стадиях, осложненных длительным приемом леводобы в виде моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий, при недостаточной эффективности других групп противопаркинсонических препаратов [21].

Существующие клинические данные указывают, что положительный эффект ЛКИГ сохраняется на протяжении длительного времени (от 4 до 17 лет) [22].

В Центре экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан (г. Казань) наблюдались 20 пациентов с развернутыми стадиями БП, которые получали ЛКИГ в виде геля «Дуодоба». В результате применения ЛКИГ-терапии были сделаны следующие выводы: отмечалось статистически значимое укорочение периодов «выключения» и удлинение периодов «включения» без усиления дискинезий, выявлена стабильная положительная динамика по шкале UPDRS; достигнуто устойчивое укорочение периодов «выключения» больше чем на 70 % [23].

Позднее российский опыт был обобщен в проспективном открытом 54-недельном исследовании (48 пациентов, 3 центра) [24].

Целью еще одного значимого исследования – COSMOS – было изучение влияния терапии ЛКИГ на снижение полипрагмазии при лечении развернутых стадий БП. Всего было включено 409 пациентов из 14 стран. Использование дополнительных препаратов со временем снижалось при применении

всех схем ЛКИГ, поскольку уменьшились средняя продолжительность периода «выключения» и длительность дискинезий [25].

Еще одно исследование, проведенное группой исследователей, во главе с X.R. Zhan свидетельствовало о положительном результате применения леводопа-геля. Проведенный метаанализ сравнения эффективности и безопасности ЛКИГ и таблетированной формы леводопы показал, что ЛКИГ обладал лучшим лечебным эффектом, по сравнению с пероральными препаратами [26].

Долгосрочные результаты введения геля леводопы в течение дня у пациентов с болезнью Паркинсона на протяжении 54 недель после установки помпы были опубликованы специалистами из Флориды в 2022 г. Лонгитюдный анализ ежедневных паттернов подтверждает долгосрочную эффективность интестинального введения геля леводопы в отношении увеличения времени до начала ON-woTD после пробуждения, улучшения контроля моторных симптомов и уменьшения резких колебаний состояния в течение дня. Полученные данные подтверждают, что ЛКИГ обеспечивает непрерывную дофаминергическую стимуляцию в течение 16 ч бодрствования пациентов, а также улучшает предсказуемость двигательных состояний, что позволяет пациентам осуществлять контроль моторных симптомов, что значительно улучшает качество жизни [27].

Улучшения по шкале сна при БП на 14 % были отмечены в ретроспективном исследовании у пациентов, получающих ЛКИГ в течение 24 месяцев, кроме того уменьшились ночные двигательные симптомы на 30 % [28].

Кроме этого, проводилось исследование среди пациентов, имеющих побочные эффекты от дофаминергической терапии в виде импульсивно-компульсивных расстройств (например, игромания), которые получали ЛКИГ. Отмечено, что выраженность этих проявлений снижалась до 64 % в течение

6 месяцев наблюдения. Возможно, это связано с уменьшением количества принимаемых агонистов дофаминовых рецепторов [27].

Совсем недавно проспективное открытое исследование 12 пациентов, наблюдаемых в течение 6 месяцев, показало, что ЛКИГ улучшил качество жизни не только у пациентов, но и у членов их семей [29].

В мире практика применения ЛКИГ при БП насчитывает около 19 лет. Регистрация препарата была в 2004 г. в Швеции. Интестинальный гель леводопы / карбидопы (LCIG; энтеральная суспензия карбидопы/леводопы) широко применялся и изучался для коррекции двигательных флюктуаций у пациентов с БП, отвечающих на леводопатерапию, когда другие методы не давали положительных результатов [30].

Существуют противоречивые мнения на счет начала применения геля леводопы. Ранее считалось, что для начала ЛКИГ предпочтительнее пожилой возраст, в настоящее время появились предположения, что у пациентов с небольшим стажем болезни и ранним применением ЛКИГ более эффективен [31]. Эти данные частично подтверждаются. В результате ретроспективного анализа 177 пациентов подтвердилось, что у лиц с длительностью заболевания < 10 лет сокращение времени «выключения» больше, чем у лиц, чей стаж болезни превышает 10 лет [32].

Однако существуют проблемы безопасности при использовании кишечного геля леводопы/карбидопы, которые преимущественно связаны с самой процедурой или устройством. К осложнениям, связанным с устройством, относят: случайное удаление, окклюзию, миграцию или перекручивание трубки [33; 34]. Реже встречались осложнения, связанные с самой процедурой: стоматит, воспаление [35]. Также в литературе указаны осложнения, связанные с ЛКИГ, такие как галлюцинации, нарушения сна и снижение веса [36].

ВЫВОДЫ

Таким образом, пациенты с развернутыми стадиями БП, осложненными длительным приемом леводопы, с наличием выраженных моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий имеют возможность выбрать непероральный метод лечения болезни. Важно отметить, что ЛКИГ («Дуодоба») обладает высокой эффективностью, хорошей переносимостью и имеет благоприятный профиль безопасности на протяжении длительного периода наблюдения. Персонализированный подход позволит оптимизировать дозу геля леводопы для каждого пациента, тем самым повысит эффективность данного метода. Однако возможности использования DBS или помпы с интестинальным гелем леводоба / карбидоба остаются ограниченными, во многом ввиду недостаточной доступности и инвазивности этих технологий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Рабаданова Е.А., Гельпей М.А., Гончарова З.А. Немоторные симптомы болезни Паркинсона, их структура и влияние на качество жизни пациентов. Практическая медицина 2015; 5 (90): 111–115 / *Rabadanovna E.A., Gelpei M.A., Goncharova Z.A.* Non-motor symptoms of Parkinson's disease, their structure and impact on the quality of life of patients. *Practical medicine* 2015; 5 (90): 111–115 (in Russian).
2. Титова Н.В., Чаудури К.Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. Анналы неврологии 2017; 4: 1–14 / *Titova N.V., Chaudhuri K.R.* Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the underwater part of the iceberg. *Annals of Neurology* 2017; 4: 1–144 (in Russian).
3. Каракулова Ю.В., Гольченко Е.А., Яковлева Е.А. Взаимосвязь вегетативных и нервно-психических расстройств при болезни Паркинсона. Медицинский альманах 2022; 2 (21): 34–39 / *Karakulova Yu.V., Goltchenko E.A., Yakovleva E.A.* Interconnection of vegetative and neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease. *Medical Almanac* 2022; 2 (21): 34–39 (in Russian).
4. Halli-Tierney A.D., Luker J., Carroll D.G. Parkinson Disease. *Am Fam Physician*. 2020; 102 (11): 679–691. PMID: 33252908.
5. Antonini A, Odin P, Kleinman L, Skalicky A, Marshall M, Sail K, Onuk K. Implementing a Delphi Panel to Improve Understanding of Patient Characteristics of Advanced Parkinson's Disease. Presented at the 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, San Diego, California, United States, June 14–18, 2015.
6. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпрессинформ 2014; 384 / *Levin O.S., Fedorova N.V.* Parkinson's disease. Moscow: MEDpressinform 2014; 384 (in Russian).
7. Fabn S., Poewe W. Levodopa: 50 years of a revolutionary drug for Parkinson disease. *Movement Disorders* 2015; 30 (1): 1–3.
8. Резолюция заседания Совета экспертов «Развернутая стадия болезни Паркинсона. Возможности перехода на инвазивные методы лечения». Москва, 16 декабря 2016 г. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017; 117 (5): 117–118. DOI: 10.17116/jnevro201711751117-118. – EDN YTANPN. / Resolution of the meeting of the Council of Experts "Advanced stage of Parkinson's disease. Opportunities for switching to invasive therapies". Moscow, December 16, 2016. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2017; 117 (5): 117–118. DOI: 10.17116/jnevro201711751117-118. – EDN YTANPN (in Russian).
9. Odin P, Chaudhuri K.R., Slevin J.T., Volkman J., Dietrichs E., Martinez-Martin P., Krauss J.K., Henriksen T., Katzenschlager R,

Antonini A., Rascol O., Poewe W. National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism & Related Disorders* 2015; 21 (10): 1133–44.

10. Robani M., Fasano A. Focused ultrasound for essential tremor: review of the evidence and discussion of current hurdles. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* (New York, N.Y.) 2017; 7: 462.

11. Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., Качемаева О.В. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии: рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2020; 1: 9–15 / Galimova R.M., Illariosbkin S.N., Buzaev I.V., Kachemaeva O.V. Therapy of motor disorders by the method of focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging: recommendations for neurologists on the selection of patients. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders* 2020; 1: 9–15 (in Russian).

12. Бриль Е.В., Томский А.А., Гамалея А.А. и др. Электростимуляция субталамического ядра в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона. Уральский медицинский журнал 2015; 2 (125): 14–19. EDN TQTZQJ / Bril E.V., Tomskiy A.A., Gamaley A.A. i dr. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in the treatment of unfolded stages of Parkinson's disease. *Ural Medical Journal* 2015; 2 (125): 14–19. EDN TQTZQJ (in Russian).

13. Magara A., Buhler R., Moser D., Kowalski M., Pourtebrani P., Jeanmonod D. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's dis-

ease. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 2014; 2: 11.

14. Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Иллариошкин С.Н. и др. Первый опыт проведения таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в России. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2022; 1: 3–8. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12414. EDN SGQVEL / Galimova R.M., Nabiullina D.I., Illariosbkin S.N. i dr. The first experience of conducting thalamotomy by the method of focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging in Russia. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders* 2022; 1: 3–8. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12414. EDN SGQVEL (in Russian).

15. Krishna V., Sammartino F., Rezai A. A review of the current therapies, challenges, and future directions of transcranial focused ultrasound technology: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Neurology* 2018; 75 (2): 246–54.

16. Alon Sinai, Yeshayahu Katz, Menashe Zaaroor, Olga Sandler, Ilana Schlesinger The Role of the Anesthesiologist during Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Tremor: A Single-Center Experience Hindawi Parkinson's Disease. 2018; Article ID 9764807: 5.

17. Ghanouni P., Pauly K.B., Elias W.J., Henderson J., Sheehan J., Monteith S., Wintermark M. Transcranial MRI-guided focused ultrasound: a review of the technologic and neurologic applications. *AJR. American Journal of Roentgenology* 2015; 205 (1): 150–9.

18. Ахмадеева Г.Н., Галимова Р.М., Набиуллина Д.И. Лечение акинетико-ригидной формы болезни Паркинсона, осложненной развитием флуктуаций и дискинезий, методом деструкции с помощью фокусированного ультразвука. *Нервные болезни* 2022; 4:

26–30. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12936. EDN MTLDXQ / *Abmadeeva G.N., Galimova R.M., Nabiullina D.I.* Lechenie akinetiko-rigidnoj formy bolezni Parkinsona, oslozhennoj razvitiem fluktuacij i diskinezij, metodom destrukcii s pomoshch'yu fokusirovannogo ultrazvuka. *Nervnye bolezni* 2022; 4: 26–30. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12936. EDN MTLDXQ (in Russian).

19. *Gallay M.N., Moser D., Magara A.E., Haufler F., Jeanmonod D.* Bilateral MR-guided focused ultrasound pallidothalamic tractotomy for Parkinson's disease with 1-year follow-up. *Frontiers in Neurology* 2021; 12: 601153.

20. *Ильина (Латыпова) Г.Р., Залылова З.А.* Леводопа/карбидопа гель для интестинального введения в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона: мировой и собственный опыт. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2022; 2: 79–81. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12440. EDN XOUWNZ / *Ilyina (Latypova) G.R., Zalyalova Z.A.* Levodopa/carbidopa gel for intestinal introduction in the treatment of advanced stages of Parkinson's disease: world and own experience. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders* 2022; 2: 79–81. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12440. EDN XOUWNZ (in Russian).

21. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: G20. G21.1. G21.2. G23.1-23.3. G23.8. Возрастная группа: Взрослые: клинические рекомендации. М. 2021 / Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases manifested by Parkinson's syndrome. Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: G20. G21.1. G21.2. G23.1-23.3. G23.8. Age group: Adults: clinical guidelines. Moscow 2021 (in Russian).

22. *Рудакова А.В., Скоромец А.А., Тимофеева А.А.* Фармакоэкономические аспекты применения интестинального геля, содержащего леводопу и карбидопу, при развернутых стадиях болезни Паркинсона. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2016; 1 (23): 74–79. EDN VSLJTB / *Rudakova A.V., Skoromets A.A., Timofeeva A.A.* Pharmacoeconomic aspects of the use of intestinal gel, containing levodopa and carbidopa, in the developed stages of Parkinson's disease. *Evaluation and selection* 2016; 1 (23): 74–79. EDN VSLJTB (in Russian).

23. *Залылова З.А., Латыпова Г.Р.* Маршрутизация пациентов с болезнью Паркинсона, получающих лечение посредством инфузий леводопа/карбидопа интестинального геля (Дуодопа). Болезнь Паркинсона и расстройство движений: руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М. 2017; 195–6 / *Zalyalova Z.A., Latypova G.R.* Routing of patients with Parkinson's disease receiving treatment by infusions of levodopa/carbidopa intestinal gel (Duodopa). Parkinson's Disease and Movement Disorders. Guidelines for Physicians on the Proceedings of the IV National Congress on Parkinson's Disease and Movement Disorders (with international participation). Eds. S.N. Illarioshkin, O.S. Levin. Moscow 2017; 195–6 (in Russian).

24. *Скоромец А.А. и др.* Леводопа-карбидопа интестинальный гель в терапии больных с развернутыми стадиями болезни Паркинсона: результаты 12-месячного открытого исследования. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 2017; 117 (2): 22–31 / *Scoromec A.A. i dr.* Levodopa-carbidopa intestinal gel in the therapy of patients with advanced stages of Parkinson's disease: results of a 12-month open-label study. *Journe. Neurol. and a psychiatrist. named after S.S. Korsakov* 2017; 117 (2): 22–31 (in Russian).

25. *Fasano A. et al.* Concomitant medication usage with levodopa-carbidopa intestinal gel: results from the COSMOS study. *Mov. Disord.* 2021; 36 (8): 1853–62.
26. *Zhang X.R. et al.* The advantages of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a systematic review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020; 14: 845–54
27. *Pabwa R., Aldred J., Merola A., Gupta N., Terasawa E., Garcia-Horton V., Steffen D.R., Kandukuri P.L., Bao Y., Ladhani O., Yan C.H., Chaudhari V., Isaacson S.H.* Long-term results of carbidopa/levodopa enteral suspension across the day in advanced Parkinson's disease: Post-hoc analyses from a large 54-week trial. *Clin Park Relat Disord.* 2022; 8: 100181. DOI: 10.1016/j.prdoa.2022.100181. PMID: 36594071; PMCID: PMC9803946.
28. *Fasano A., Ricciardi L., Lena F., Bentivoglio A.R., Modugno N.* Intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term effects on motor and non-motor symptoms and impact on patient's and caregiver's quality of life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16 (1): 79–89. PMID: 22338551.
29. *Eblers C., Timpka J., Odin P., Honig H.* Levodopa infusion in Parkinson's disease: Individual quality of life. *Acta Neurol Scand.* 2020; 142 (3): 248–254. DOI: 10.1111/ane.13260. Epub 2020 May 22. PMID: 32383152.
30. *Fernandez H., Standaert D., Hauser R.A. et al.* Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease: Final 12-Month, Open-Label Results. *Mov Disord.* 2015; 30: 500–508.
31. *Catalán M.J., Escribano P.M., Alonso-Frech F.* Dyskinesias in levodopa-carbidopa intestinal gel infusion era: New challenges, new features. *Mov Disord.* 2017; 32 (4): 624–625. DOI: 10.1002/mds.26903. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28116835.
32. *Regidor I., Santos-García D., Catalán M.J., Puente V., Valldeoriola F., Grandas F., Mir P., Parra J.C., Arbelo J.M.* Impact of Disease Duration in Effectiveness of Treatment with Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel and Factors Leading to Discontinuation. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9 (1): 173–182. DOI: 10.3233/JPD-181324. PMID: 30562907
33. *Chang F.C., Kwan V., van der Poorten D., Mahant N., Wolfe N., Ha A.D., Griffith J.M., Tsui D., Kim S.D., Fung V.S.* Intraduodenal levodopa-carbidopa intestinal gel infusion improves both motor performance and quality of life in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2016; 25: 41–5. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.05.059. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26777085.
34. *Poewe W., Bergmann L., Kukreja P., Robieson W.Z., Antonini A.* Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Monotherapy: GLORIA Registry Demographics, Efficacy, and Safety. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9 (3): 531–541. DOI: 10.3233/JPD-191605. PMID: 31282424; PMCID: PMC6700622.
35. *Fernandez H.H., Boyd J.T., Fung V.S.C., Lew M.F., Rodriguez R.L., Slevin J.T., Standaert D.G., Zadikoff C., Vanaganas A.D., Chatamra K., Eaton S., Facheris M.F., Hall C., Robieson W.Z., Benesh J., Espay A.J.* Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018; 33 (6): 928–936. DOI: 10.1002/mds.27338. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29570853.
36. *Poewe W., Chaudhuri K.R., Bergmann L., Antonini A.* Levodopa-carbidopa intestinal gel in a subgroup of patients with dyskinesia at baseline from the GLORIA Registry. *Neurodegener Dis Manag.* 2019; 9 (1): 39–46. DOI: 10.2217/nmt-2018-0034. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30547712; PMCID: PMC6360350

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Гольченко Е.А. – проведен обзор источников информации по заданной теме с ис-

пользованием поисковой системы по биомедицинским исследованиям PubMed в базах данных Medline, Российской научной электронной библиотеки CyberLeninka; выполнено сопоставление данных для выделения основных направлений современных подходов к лечению развернутых стадий болезни Паркинсона, подготовка текста.

Каракулова Ю.В. – постановка проблемы, редактирование текста, участие в научном дизайне, утверждение окончательного варианта работы, консультирование.

Поступила: 14.05.2024

Одобрена: 04.06.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Каракулова, Ю.В. Терапия развернутых стадий болезни Паркинсона (обзор литературы) / Ю.В. Каракулова, Е.А. Гольченко // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 70-79. DOI: 10.17816/pmj41470-79

Please cite this article in English as: Karakulova Yu.V., Golchenko E.A. Therapy for advanced stages of Parkinson's disease. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 70-79. DOI: 10.17816/pmj41470-79