

Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi

Raif ÇAKMUR

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Giriş

Parkinsonizm, klinik bir sendrom olarak tremor, rijidite, bradikinezi, akinezi ve postüral anormallikler ile karakterizedir. Parkinson hastalığı (PH) ise parkinsonizm sendromunun en sık görülen varyantı olup, hareket bozukluğu grubu hastalıklar arasında esansiyel tremordan sonra en sık görülen tablodur. PH özgün patolojisi, klinik tablosu ve dopaminerjik tedaviye verdiği belirgin yanıt ile ayırt edilir. Bu durum PH tanısı için tedavi edilebilirliği önemli bir kriter haline getirdiği gibi, PH tanısının doğru koyulmasını da tedavi başarısının en önemli koşuluna dönüştürmektedir. Çünkü PH farmakolojik tedavinin en başarılı olduğu nörodejeneratif hastalıktır.

Epidemiyoloji

PH tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progressif olarak ilerlemektedir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de, genel olarak parkinsonizm yıllık insidansının 4.5-21/100000 arasında değiştiği bilinmektedir.¹⁻³ En güvenilir insidans değerlerinin elde edildiği Rochester, Minnesota'da 1935-1990 yılları arasında yapılan değişik çalışmalarda, parkinsonizm insidansının büyük bir değişiklik göstermesizin 18,2-20,5/105 arasında değiştiği görülmektedir.² Değişik toplumlarda yapılan çalışmalarda parkinsonizm prevalansı için de 18-328/100000 arasında değişen rakamlar bildirilmektedir.¹⁻³ Parkinsonizm tablolarının en sık görülen formu olarak, bu oranların yaklaşık %75-80'ini PH olguları oluşturmaktadır. Eskişehir'de yapılan bir çalışma da Türkiye için prevalans değeri 111/100000 olarak bildirilmiştir.⁴ Avrupa'da 5 ayrı ülkede yapılan ortak bir çalışmada (EUROPARKINSON Collaborative Study) 65 yaş üzerinde total parkinsonizm prevalansı 2.3/100 ve PH prevalansı 1.6/100 olarak bulunmuştur.⁵

Klinik özellikler

PH, hipokinetik hastalıklar için prototip tablo olup, parkinsonien motor bulgular yani tremor, rijidite, bradikinezi, akinezi ve postüral anormallikler ile karakterizedir. PH tanısında altın standart halen nörolojik muayenedir. PH, diğer bir nörolojik tutuluşa ait bir belirti olmaksızın, izole par-

kinsonien bulguların varlığı ile karakterizedir. PH'nın başka parkinsonizm tablolarından klinik olarak ayırt edilmesine yardımcı olan diğer özellikleri ise parkinsonien bulguların asimetrisi, belirgin istirahat tremoru, levodopa ile klinik olarak anlamlı yanıtın varlığı ve hastalığın erken evresinde denge problemlerinin az ya da hiç olmamasıdır.

PH, geleneksel olarak motor sistem hastalığı olarak ele alınmaktaysa da, bugün artık motor ve nonmotor (otonomik, davranışsal, bilişsel ve duysal) tutuluş paterni ile çok daha kompleks bir sendrom olarak kabul edilmektedir. PH'nın bu kadar zengin ve değişik semptomatoloji göstermesi hastalığın erken döneminde tanı karmaşası ve tedavinin gecikmesine yol açabilmektedir.

PH'da belirtiler sinsi bir şekilde başlar ve yıllar içinde tablo giderek ağırlaşır. Hastalık genellikle müphem ve nonspesifik semptomlar ile giden bir prodrom dönemi ile başlar. Bu dönemde çabuk yorulma, halsizlik ya da kişilik değişiklikleri gözlenebilir ve motor bulgular da bu dönemde belirli belirsiz yakınmalar şeklinde (güçsüzlük hissi, ılımlı inkoordinasyon, yazma zorluğu gibi) olabilir.⁶ Hastalar sadece katılık, yazma güçlüğü, yavaşlık ya da ağrılardan yakınarak hekime başvurabilir. Hastaların çoğunda belirtiler tek bir beden yarısında ve yaklaşık %50 oranında tremor şeklinde başlangıç söz konusudur. Bulgular zamanla karşı beden yarısına geçse de, genellikle tutulan ilk tarafta belirgin olmak üzere asimetric bir tutulum dikkat çekicidir. PH'nın vücudun bir yarısında ve genellikle bir ekstremitede başlaması, nonmotor belirti ve bulgular tanı güçlüğüne artıran özelliklerdir. Tremor ile başlamayan grupta, erken evrede parkinsonien semptomlar sıklıkla basit artrit, bursit, depresyon, normal yaşlanma, Alzheimer hastalığı ya da inme gibi yorumlanabilmektedir.⁷ Bazen tanı ancak motor bulguların bilateral hale gelmesi ile yani aylar veya yıllar içinde konulabilmektedir.

Medikal Tedavi

Bugün halen PH tedavisinde en etkili ve altın standart kabul edilen ilaç levodopa'dır. Bununla birlikte levodopa'nın hastanın yaşam kalitesini bozan motor komplikasyonlara (motor dalgalanmalar ve diskineziler) zemin hazırladığı, zaman içerisinde etkinliğinin giderek azaldığı ve PH'nın aksiyel motor semptomları (postural

instabilite, dizartri, palilali, disfaji, fleksör postür, donma gibi) ve tremor üzerine etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Bugün için PH tedavisinde ideal bir ilacın varlığından söz etmek mümkün gözükmemektedir.⁸ Tablo 1'de ülkemizde PH tedavisinde kullanılan ilaçlar etken maddeleri ve etki mekanizmalarına göre gruplanmıştır. Bu bölümde öncelikle PH motor tedavisinde bugün için kullanılan dopaminerjik ve non-dopaminerjik (amantadin, antikolinergikler gibi) ilaç seçenekleri özetlenmeye çalışılacaktır.

Levodopa

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden tedavide prekürsörü olan levodopa (L-3,4-dihidroksi-fenilalanin) kullanılır. Levodopa, semptomatik etkisini beyinde dopamine çevrilerek gösterir. Bu nedenle periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla dekarboksilaz inhibitörleri (benserazid ya da karbidopa) ile birlikte kullanılır. Periferik dekarboksilaz inhibitörleri kan beyin

bariyerini geçemezler. Bu ek maddeler ile kanda bulunan levodopa'nın periferde dopamine dönüşme miktarı azaltılarak, kan beyin bariyerini daha yüksek oranda geçmesi sağlanmış olur. Böylece aynı faydayı elde etmek için gereken levodopa dozu da dörtte bire kadar düşürülmüş olur. Ayrıca periferde dopamin oluşumu da azaldığından periferik dopaminerjik yan etkiler (iştahsızlık, bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi) de kısmen engellenmiş olur.

Ülkemizde levodopa preparat olarak dopa dekarboksilaz enzim inhibitörleri ile kombine olarak standart ya da kontrollü salınlı formlarda ya da bunlara COMT (Katekol-O-metiltransferaz) enzimi inhibitörünün (entakapon) de eklendiği üçlü kombinasyon formunda bulunmaktadır (Tablo 1). Ülkemizde kontrollü salınlı levodopa Madopar HBS® şeklinde mevcuttur. Standart form levodopa ile daha hızlı etki başlangıcı ve daha kısa etki süresi sağlanırken, kontrollü salınlı form ile daha

Tablo 1: Ülkemizde parkinson hastalığı'nın farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçlar

ETKEN MADDE	TİCARİ İSİM	FARMASOTİK ŞEKİL
Levodopa İçeren ve İlişkili İlaçlar:		
Levodopa+Benserazid	Madopar®	100+25 mg 200+50 mg tablet
Levodopa+Benserazid (yavaş salınım)	Madopar® HBS	100+25 mg kapsül
Levodopa+Carbidopa	Sinemet®	250+25 mg tablet
L-dopa+Carbidopa+Entacapone	Stalevo®	50+12,5+200 mg 100+25+200 mg 150+37.5+200 mg tablet
Entacapone	Comtan®	200 mg tablet
Dopamin Agonistleri		
Non-ergo Agonistler		
Apomorphine	Apo-go®	20 mg 50 mg ampul
Piribedil	Trivastal® retard	50 mg tablet
Pramipexole	Pexola®	0.25 mg 1 mg tablet
Ropinirole	Requip®	0.25 mg 1 mg 2 mg 5 mg tablet
Ergo Türevi Agonistler		
Bromocriptine	Parlodel®	2.5 mg tablet
Cabergoline	Cabaser®	1 mg 2 mg tablet
Lisuride	Dopergin®	0.2 mg tablet
Pergolide	Permax®	-
MAO-B İnhibitörleri		
Rasagiline	Azilect®	1 mg tablet
Selegiline	Moverdin®	5 mg tablet
Amantadin		
Amantadin sülfat	PK-Merz®	100 mg tablet
Antikolinergikler		
Biperiden	Akineton®	2 mg tablet
Bornaprin	Sormodren®	4 mg tablet
Periferik Dopamin Blokeri		
Domperidon	Motilium®	10 mg tablet

geç etki başlangıcı ve daha uzun etki süresi sağlanması amaçlanır.

Levodopa PH tedavisinde semptomatik etkisi en güçlü anti-parkinsonien ilaçtır.⁹ Levodopa PH'da birçok belirtiyi, özellikle bradikinezi ve rijiditeyi, hızla ve etkin şekilde kontrol eder. Ancak, özellikle genç hastalarda, motor komplikasyon oluşturma potansiyeli kullanımını sınırlamaktadır. Levodopa uzun süre kullanıldığında hastalar önce etki süresinin kısalmasına bağlı bir dozun etkisinin diğer dozu yakalayamadığı (doz sonu fenomeni = "wearing off") dönemler, daha sonra da beklenmedik zamanlarda iyi ("on") ve kötü ("off") oldukları "on-off" fenomeni gibi etkinlik dalgalanmaları yaşamaya başlarlar. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde gelişen motor komplikasyonlar arasında diskineziler (tepe dozu ve difazik) de önemli bir sorun grubunu oluşturur. Bir meta-analiz sonucuna göre levodopa tedavisinden 4-6 yıl sonra motor dalgalanma ve diskinezi sıklığı yaklaşık olarak %40 oranına ulaşmaktadır.¹⁰ Dopamin agonistleri ile karşılaştırmalı çalışmalarda ve meta-analizlerde levodopa tedavisine erken başlanan hastalarda "wearing off" (doz sonu kötüleşmesi), diskinezi, distoni ve "on-off" fenomeni gibi motor komplikasyonların daha sık görüldüğü saptanmıştır.¹¹ Diskinezi gelişimi için risk faktörleri genç yaş, uzun hastalık süresi ve uzun süre levodopa kullanımınıdır.¹² Yaşlı hastalarda levodopa ile motor komplikasyon gelişme riski daha azdır ve yaşlı hastalar diğer anti-parkinsonien ilaçların nöropsikiyatrik yan etkilerine daha duyarlıdır. Bu nedenle yaşlı popülasyonda levodopa'nın erken kullanımı daha uygundur.

Tedaviye levodopa ile başlanacaksa standart ya da kontrollü salımlı levodopa ile başlanabilir. Bu iki formun 5 yıl sonunda PH semptom kontrolündeki etkisi aynı bulunmuştur.¹³ Ancak, beklentinin aksine, kontrollü salımlı form ile motor komplikasyon gelişiminin önlenilebileceği şeklindeki görüşü destekleyecek kanıt da bulunamamıştır. Kontrollü salımlı formların emilimi düzenli olmayıp, etkinliği de standart tabletin yaklaşık üçte ikisi ile dörtte üçü kadardır. Bunun nedeni levodopa'nın sadece ince bağırsaktan emilmesi ve yavaş salımlı tabletteki levodopa'nın bir kısmının kalın bağırsağa eriştiğinde halen salınmamış olmasıdır. Genel olarak yavaş salımlı levodopa'yı gece yatmadan önce kullanma eğilimi mevcuttur. Böylece uyku sırasında daha uzun süre ile mobilite sağlanmış olur. Ayrıca kontrollü salımlı form yaşlı hastalarda emilim hızını azaltmak ve levodopa pik plazma seviyelerini düşürmek amacıyla ilk basamak ilaç olarak da düşünülebilir. Böylece yaşlı hastalarda tepe dozunda ortaya çıkan uyku hali ve konfüzyon olasılığı azalır. Bununla birlikte kontrollü formun en önemli dezavantajları arasında her bir dozu hızlı ve tahmin edilebilir bir yanıtın olmaması yanı sıra ciddi diskinezilere yol açabilen gecikmiş yanıt sayılabilir. Standart levodopa preparatları yanıtı net gözlemek ve ilaç etkinliğini daha iyi izlemek açısından çoğunlukla tercih edilen formdur.

Levodopa, en etkili anti-parkinsonien ajan olmakla birlikte farmakokinetik açıdan sıkıntılı bir tedavi seçeneği-

dir. Farmakokinetik sorunların temelinde levodopa'nın nötral bir aminoasit olması yatar. Bu nedenle hem bağırsak emilimi aşamasında, hem de kan-beyin bariyeri geçişi sırasında diğer aminoasitlerle yarışmaya girer. Eğer proteinli gıdalar ile birlikte alınırsa beyne geçen miktar azalır ve dolayısıyla klinik etkinlik zayıflar. Levodopa için en iyi etkinlik aç karnına alındığında sağlanır. Yeterli doza çıkılmasına ve aç karnına alınmasına rağmen levodopa ile yanıt alınmıyorsa PH tanısını gözden geçirmek gerekir. Levodopa'nın etkin olmadığını söylemek için verilmesi gereken en yüksek doz 2000 mg/gün'dür.

Levodopa motor komplikasyonlar dışında, tüm dopaminerjik tedavilerde görüldüğü gibi, dopaminin periferik ve santral reseptörlerini uyarımı sonucunda da istenmeyen etkiler oluşturur. Periferde dopamin hem kan beyin bariyeri bulunmayan area postrema'daki kusma merkezi üzerine etkisi ile bulantı ve kusma, hem de kardiyovasküler sistem üzerine etkisi ile ortostatik hipotansiyon ve aritmi gibi periferik dopaminerjik yan etkilere yol açar. Ayrıca santral dopaminerjik yan etkiler (kognitif ve psikiyatrik) içerisinde özellikle halüsinasyonlar ve psikotik bulgular ciddi problemler yaratabilir.

Dopamin agonistleri

Dopamin reseptör agonistleri, dopamin metabolizmasına girmeden ve böylece nörodejeneratif süreçten bağımsız olarak post-sinaptik dopamin reseptörlerini uyararak semptomatik etkilerini gösteren ilaçlardır. Dopamin agonistleri hem Parkinson semptomlarının tedavisinde levodopa'dan sonraki en güçlü ilaç grubunu oluşturmaları, hem de levodopa'ya göre daha az motor komplikasyon oluşturmaları nedeniyle tercih edilmektedirler. Bu nedenle son yıllarda levodopa tedavisine başlamayı geciktirmek amacıyla, özellikle genç başlangıçlı PH olgularında monoterapide ilk seçenek olarak kullanılmaktadırlar.^{14,15} Dopamin agonistlerinin kullanımını destekleyen diğer bir faktör de nigrostriatal nöronal kayıp hızını azaltabilme konusundaki laboratuvar ve özellikle görüntüleme düzeyindeki tartışmalı da olsa varolan bazı bulgulardır.^{16,17}

Hemen tüm dopamin agonistleri oral olarak kullanılmaktadır. Bunun istisnalarını parenteral kullanılan apomorfine ve son yıllarda geliştirilen transdermal flaster formundaki rotigotin oluşturmaktadır.^{18,19} Ülkemizde bugün için kullanımda bulunan dopamin agonistleri tablo 1'de görülmektedir. Bromokriptin, kabergolin, lisurid ve pergolid ergo türevi; apomorfine, piribedil, pramipeksol ve ropinirol ergo olmayan dopamin agonistleridir.

Dopamin agonistleri arasında dopamin reseptör alt tiplerine afinitelerine göre bazı farklılıklar vardır. Genellikle D2 reseptör agonistik aktivitenin semptomatik anti-parkinsonien etkiyi oluşturduğu kabul edilmektedir. Zayıf D1 aktivasyonu yapan pergolid dışında tüm oral dopamin agonistleri D2 reseptörlerine bağlanarak etkili olurlar. Bromokriptin, pergolid, pramipeksol ve ropinirol D2 reseptörlerinin yanında D3 reseptörlerini de aktive ederler, fakat bu iki reseptöre afinite oranları farklıdır.²⁰ En yüksek D3 reseptör afinitesini pramipeksol göster-

mektedir. D3 reseptör aktivasyonunun etkisinin ne kadar önemli olduğu bilinmemektedir. D3 reseptörleri mezolimbik dopaminerjik yolda yoğun bulunduğundan, apati, motivasyon ve depresyon üzerine olumlu etkilerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Kanıtı dayalı tıp verilerine göre, PH'nın erken evresinde pergolid, pramipeksol ve ropinirol'ün etkili oldukları kesin olarak kanıtlanmıştır.²¹⁻²⁶ Bu üç ilacın etkinlikleri klinik pratikte eşdeğer olarak değerlendirilebilir. Faydalanımın benzer olduğu göz önüne alınırsa seçim kişisel tecrübeye, tercihe ve belki de yan etki profiline göre yapılabilir. Yine erken evrede bromokriptin, kabergolin, lisurid ve piribedil'in etkin olduğuna ilişkin kanıtlar vardır.²⁷⁻³⁰ Diğerleri ile karşılaştırıldığında bromokriptin göreceli olarak en zayıf olan agonisttir. Bununla birlikte dopamin agonistlerinin klinik etkinlikleri konusunda karşılaştırmalı çalışmaların yetersiz olduğunu unutmamak gerekir. Tüm dopamin agonistleri PH'nın tremor da dahil olmak üzere tüm motor belirtileri üzerine etkili olabilir. Ancak diğer PH ilaçlarına dirençli tremor üzerine etki konusunda sadece pramipeksol ile ilgili doğrudan kanıt bulunmaktadır.³¹ Ayrıca piribedil'in tremor üzerine etkisi konusunda anekdotal bilgiler mevcuttur. Seçilebilecek birçok dopamin agonisti olması her hasta için daha iyi tolere edilen ve aynı zamanda daha etkili olanı seçme olanağı verir.

Dopamin agonistleri monoterapi olarak verildiklerinde etkili olsalar dahi monoterapide kalabilen hasta oranı yıllar içinde azalır ve tedavinin 5. yılından sonra %20'nin altına düşer.^{14,15,27,28} Bu nedenle tedavinin birkaç yılından sonra çoğu hastaya diğer tedaviler ve çoğunlukla levodopa eklenir.

Yapılan çalışmalar levodopa ile karşılaştırıldığında dopamin agonistlerinin diskineziye neden olma oranının daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum dopamin agonistlerinin yarı ömrünün levodopa'dan uzun olmasına bağlanmaktadır. Tedaviye levodopa yerine dopamin agonistleri ile başlamak motor komplikasyonları geciktirir. Piribedil için bu konudaki veri yetersizdir. Motor komplikasyon zamanını geciktirmede herhangi bir agonistin diğerinden daha etkin olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur.¹²

Dopamin agonistleri uzun yarı ömürleri nedeni ile motor dalgalanmaların tedavisinde de etkilidirler. Dopamin agonistlerinin (apomorfin, bromokriptin, kabergolin, lisurid, pergolid, piribedil, pramipeksol, ropinirol) levodopa tedavisine eklenmesinin motor dalgalanmaları düzelttiği gösterilmiştir.³²⁻³⁹ Yarı ömrü en uzun olan agonistler (kabergolin ve ropinirol'ün yurtdışında kullanıma giren yavaş salımlı formu) günde tek doz olarak kullanılabilirler.^{34,40}

Suda çözünebilen apomorfin subkutan olarak enjekte edilerek "off" dönemlerini atlatmak için (kurtarma tedavisi) hızlı etkili bir dopaminerjik ajan olarak kullanılır.^{41,42} Emetik etkisi nedeniyle hastaya ilacı başlamadan önce bulantıyı engellemek için domperidon tedavisi verilmelidir. Apomorfin, diskinezi ve "off" dönemleri

arasında dalgalanma gösteren hastalarda sabit bir yanıt elde etmek için sürekli subkutan infüzyon şeklinde de uygulanabilir.¹⁸ Hem D1 hem D2 reseptörlerini, dopamine benzer bir şekilde aktive etmesi nedeniyle apomorfin en güçlü dopamin agonistidir.

Levodopayla karşılaştırıldığında agonist kullanımında yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan hasta sayısı daha fazladır.¹¹ Dopamin agonistleri ile levodopa'ya göre daha sık görülen yan etkiler uyku hali, uyku atakları, konfüzyon, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve sıklıkla eritemin eşlik ettiği ayak bileği/bacak ödemi.^{14,15} Dopamin agonistlerinin periferik dopaminerjik yan etkileri (bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi) genellikle tedavi başlangıcında ortaya çıkar ve zamanla tolere edilir. Ancak başlangıçta ilaç dozunun yavaş artırılması ve bazen domperidon (periferik dopamin antagonisti) kullanımını gerektirir. Agonistlerin santral yan etkileri (kognitif ve psikiyatrik) de levodopaya göre daha sıktır. Özellikle halüsinasyonlar ve psikotik bulgular ciddi problemler yaratabilir. Agonistler yaşlı ve özellikle demansiyel bulguları olan hastalarda konfüzyon ve halüsinasyonlara daha kolaylıkla yol açabilirler.

Ergo türevi dopamin agonistlerinden özellikle pergolid ve kabergolin'in uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarında kardiyak valvulopati ve pulmoner- retroperitoneal fibrozis riski ortaya çıkmaktadır.⁴³⁻⁴⁵ Bu nedenle günümüzde sağlık otoriteleri (FDA, EMEA, Sağlık Bakanlığı) ergo türevi dopamin agonisti olan bromokriptin, pergolid ve kabergolin'in ilk seçenek dopamin agonisti olarak kullanılmamasını önermektedirler.

Tüm dopamin agonistleri ayak bileği ve bacak ödemi yapma potansiyeli taşımaktadır.^{46,47} Yine tüm dopamin agonistlerinin, hatta tüm dopaminerjik ilaçların uykululuk hali ve ani uyku ataklarına neden olabilecekleri saptanmıştır.⁴⁸⁻⁵¹ Araba kullanan hastaların ani uyku atakları nedeniyle tehlike yaşayabileceklerini bilmeleri gerekir. Yüksek doz agonist kullanan PH hastalarının küçük bir bölümünde patolojik derecede kumar oynama, aşırı yemek yeme, hiperseksüalite, kompulsif alış-veriş, gereksiz şeyleri toplama veya tekrar tekrar düzenleme (punding) gibi davranış bozuklukları gelişebilmektedir.⁵²⁻⁵⁵ Mezolimbik yolak üzerinden dopaminerjik etki ile ortaya çıktığı düşünülen bu tür dürtü kontrol bozukluklarına genel olarak dopamin disregülasyon sendromu adı verilmektedir. Bu paragrafta söz edilen tüm bu sorunlar ile ilgili yaklaşım ilkeleri tedavinin genel ilkeleri bölümünde verilmiştir.

Sonuç olarak agonistler, levodopa tedavisine ek olarak ya da monoterapi olarak kullanılabilirler. Bugün için levodopa tedavisini erteleme stratejisi açısından bakıldığında motor komplikasyon gelişimini geciktirmekte etkin olduğu kanıtlanan tek ilaç grubu da dopamin agonistleridir.

MAO-B inhibitörleri

Selejilin ve rasajilin beyinde monoaminooksidaz (MAO) enziminin dopamin yıkımından sorumlu izoformu olan MAO tip B (MAO-B)'yi geri dönüşümsüz olarak bloke ederler. MAO-B inhibisyonu beyinde dopaminin yıkımı-

nı azaltarak endojen dopaminin etkisini artırmaktadır. Bu nedenle MAO-B inhibitörleri monoterapide kullanılabilirler, ancak semptomatik etkileri göreceli olarak zayıftır.

Günümüzde PH tedavisinde kullanılan selejilin ve rasajilin'in benzer kimyasal yapıları vardır, her ikisi de propargilamin bileşikleridir (Tablo 1). Ancak rasajilin, selejilinden farklı olarak, amfetamin ve metamfetamin'e metabolize olmaz ve semptomimetik etkisi yoktur, yan etki profili açısından güvenlidir.⁵⁶

MAO inhibisyonu, yüksek oranda tiramin içeren besinler alındığında ortaya çıkan "cheese effect" (peynir etkisi) denilen hipertansif krizler ve serotonin sendromuna yol açabilir. Ancak selektif MAO-B inhibitörleri bu konulardaki kaygıları azaltmışlardır. Peynir etkisi özellikle katekolaminlerin ve diyet ile alınan tiramin gibi vazopressörlerin yıkımından sorumlu MAO-A enziminin inhibisyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle MAO-B inhibitörleri, non-selektif MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca MAO-B inhibitörlerini serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. Özellikle selejilin, serotonin sendromu riski nedeniyle SSRI'lar ile birlikte kullanılmamalıdır. Rasajilin'in Faz 3 çalışmalarında standart doz SSRI kullanımına izin verilmiş ve sorun yaratmadığı saptanmıştır. Ancak yüksek doz SSRI ve rasajilin'in birlikte kullanımı ile ilgili yeterli bilgi ve deneyim yoktur.

MAO-B inhibitörlerinin laboratuvar ortamında nöroprotektif oldukları gösterilmiştir.⁵⁷ PH'da nöroprotektif medikal tedavi geliştirmek amaçlı ilk kontrollü klinik çalışma olan DATATOP (Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism) çalışmasından beri selejilin'in olası nöroprotektif etkileri hakkında tartışmalar sürmektedir.^{58,59} Benzer şekilde rasajilin ile yapılan TEMPO çalışmasından sonra bu ilacın PH'nın seyrini modifiye edici etkisi konusu gündeme gelmiştir.^{60,61} ADAGIO çalışmasında da, tedaviye rasajilin ile başlanan gruptaki hastaların 18 aylık süreçte önce plasebo ile başlanıp 9 ay sonra rasajilin'e geçilen gruba göre daha iyi UPDRS skorlarına sahip oldukları bildirilmiştir.⁶² Bu sonuç hastalığın gidişini modifiye edici bir etkinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

PH'da MAO-B monoterapisinin semptomatik etkili olduğu gösterilmiştir.^{58,60} MAO-B inhibitörlerinin semptomatik etkisi levodopa ve dopamin agonistlerinden daha zayıftır. Bu nedenle monoterapi olarak parkinsonizm bulguları hafif olan hastalarda tercih edilebilirler. Günde tek doz uygulamaları ve titrasyona gerek olmaması kullanım kolaylığı yaratır. Erken evre PH'da MAO-B inhibitörü kullanılmasının dopaminerjik tedavi ihtiyacını 6 ay ile 1 yıl kadar ertelediğini saptanmıştır.^{56,63} MAO-B inhibitörleri ile yeterli semptom kontrolü sağlanmadığı aşamada tedaviye levodopa ya da dopamin agonisti eklenir.

Selejilin levodopa ile kullanılırsa levodopa'nın etkisini potansiyalize eder ve levodopa dozu düşürülebilir.⁶⁴ Ancak motor dalgalanması olmayan hastalarda, selejilinin diğer anti-parkinsonien ilaçlara (genellikle levodopa)

eklenmesinin PH'nın ana semptomlarına tutarlı etkisinin olmadığını göstermiştir.^{65,66} Rasajilin'in erken evrede ekleme tedavisi olarak kullanımına ilişkin çalışması bulunmamaktadır. Ancak ileri evre PH'da rasajilin'in levodopaya eklenmesinin "off" zamanını kısalttığı saptanmıştır.⁶⁷ Selejilin motor komplikasyon gelişimini önlemede etkisiz bulunmuştur,^{64,66} rasajilin'in ise bu amaçla yapılmış bir çalışması bulunmamaktadır.

Selejilin görece sık yan etki yapar. Dopaminerjik (bulantı, hipotansiyon, diskineziye artış gibi) yan etkileri yanında; amfetamin metabolitine bağlı (insomni, ajitasyon gibi) yan etkileri vardır. İnsomni etkisi nedeniyle, selejilin sabah saatlerinde kullanılmalıdır. Rasajilin'in çalışmaları sırasında yan etki profili plaseboya yakın bulunmuştur.⁶⁰

Katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri

Levodopa, periferde dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine çevrilebildiği gibi, katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzimi ile de 3-O-metildopa oluşturmak üzere metabolize edilir. COMT inhibitörleri, levodopa'nın beyne geçmeden önce periferde COMT enzimi ile yıkımını önler, beyne daha fazla miktarda levodopa geçmesini sağlar. Bu nedenle, COMT inhibitörleri daima levodopa ile birlikte kullanılmalıdır, levodopa olmadan, monoterapide etkisizdirler. Günümüzde iki COMT inhibitörü mevcuttur: tolkapon ve entakapon. Bu maddeler levodopa'nın tepe plazma seviyelerini değiştirmeden, plazma yarı ömrünü uzatırlar. Böylece levodopa'nın her bir dozunun etki süresini uzatırlar. Gün içinde çoklu doz uygulaması ile net etki, ortalama plazma konsantrasyonunu yükseltmek fakat konsantrasyondaki varyasyonları azaltmaktır. Ülkemizde entakapon preparat olarak tek başına bulunduğu gibi, levodopa ve dopa dekarboksilaz enzim inhibitörü ile birlikte üçlü kombinasyon formunda da bulunmaktadır (Tablo 1).

Motor dalgalanmaları olmayan hastalarda yapılan çalışmalar, COMT inhibitörleri'nin levodopa'ya eklenmesinin parkinsonizm semptomlarının kontrolüne katkısının bulunduğunu göstermiştir.^{68,69} Benzer hasta grubunda levodopa'ya ekleme tedavisi olarak entakapon'un motor performansı artırmadığı, ancak yaşam kalitesine olumlu etkide bulunduğu da bildirilmiştir.⁷⁰ Son yıllarda yapılan bir çalışmada yeni tanı almış PH olgularında tedaviye levodopa entakapon üçlü kombinasyonu ile başlamanın motor komplikasyonları artırmadan standart levodopa'ya göre daha fazla semptomatik etki yarattığı saptanmıştır.⁷¹ Ayrıca, ileri evre PH'da tedaviye COMT inhibitörü eklenmesinin, plaseboyla karşılaştırıldığında "off" zamanını anlamlı ölçüde kısalttığı kanıtlanmıştır.⁷² COMT inhibitörleri ile motor komplikasyonların geciktirilmesine yönelik düzenlenen bir çalışma (STRIDE-PD) henüz yayınlanmamış olmakla birlikte sonuçları açıklanmış, klasik levodopa ile karşılaştırıldığında COMT inhibitörü de içeren üçlü kombinasyonun diskinezi gelişmesini geciktirmediği bildirilmiştir.

Entakapon kullanan az sayıda (%5) hastada ilaç başlanmasından sonra 6 hafta içerisinde ortaya çıkan diyare bildirilmiştir. Diyare patlayıcı tarzda olabilir, hasta uyarıcı

bir belirti fark etmeyebilir, idyosinkratik olduğu düşünülen bu etkinin mekanizması bilinmemektedir. Ayrıca entakapon idrar renginin kırmızımsı kahverengiye dönüşmesine yol açar, bu zararsız kimyasal bir etkidir. Tolkapon ise hepatotoksitesi yaptığı için saptanması nedeniyle, sadece bazı ülkelerde (Türkiye’de yok) diğer tedavilere yanıt alınmayan hastalarda ve karaciğer enzimleri kontrolü ile kullanılabilir.

Amantadin

Amantadin’in indirekt bir dopaminerjik etki ile PH semptomlarını düzelttiği tesadüfen saptanmıştır. Ancak amantadin tüm dopaminerjik ilaçlardan daha zayıf etkilidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte veziküllerden dopamin salınımını artırarak ve sinaptik aralıktan dopamin geri alınımını engelleyerek etki gösterdiği, ayrıca antikolinergik etkisinin olduğu ileri sürülmektedir. Son yıllarda glutamat’ın NMDA tipi reseptörlerini bloke ederek diskineziler üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Ülkemizde amantadin sülfat olarak bulunmaktadır (Tablo 1).

Yapılan çalışmalar amantadin’in erken evre PH’da semptomatik düzelme sağladığını göstermektedir.^{73,74} PH’nın erken evresinde hafif olguların monoterapisinde kısa süreli de olsa kullanılabilir. Amantadin sadece semptomatik tedavinin erken döneminde levodopa kullanımını ertelemek ya da dozunu düşürmek için değil, ayrıca ileri evrede levodopa’ya ve dopamin agonistlerine ek tedavi olarak da kullanılabilir. Amantadin’in levodopaya eklenmesinin PH tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir.⁷⁵

Amantadin özellikle levodopa ile indüklenen koreik diskinezileri azaltmada etkili bulunmuştur.⁷⁶⁻⁷⁸ Bu etkisi olasılıkla anti-glutamaterjik aktivitesine bağlıdır. Bu nedenle amantadin öncelikli olarak ileri evre PH’da levodopaya bağlı gelişmiş olan diskinezileri baskılamak amacıyla kullanılmaktadır.⁷⁸

Amantadin’in sık görülen yan etkileri arasında dizler çevresinde ortaya çıkan livedo retikularis (kırmızı alacalı cilt), ayak bileği ödemi, görsel halüsinasyonlar ve konfüzyon sayılabilir. Amantadin büyük oranda değişmeden idrarla atılır, bu nedenle renal bozukluğu olan hastalarda dozu düşürmek gerekir. Yarı ömrü oldukça uzun olduğundan (15-28 saat) günde iki doz şeklinde kullanılması yeterlidir; stimulan etkileri nedeniyle uykusuzluğa sebep olabileceğinden ikinci doz akşam yerine öğleden sonra verilmelidir.

Antikolinergik (antimuskarinik) ilaçlar

Antikolinergikler 1950’lerden beri yaygın olarak kullanılmakta olup, tremor şiddetini azaltmada özellikle etkili oldukları kabul edilmektedir. Antikolinergik ilaçların, dopamin’in azalmasıyla ortaya çıkan striatal dopamin ve asetilkolin aktiviteleri arasındaki dengesizliği düzelterek etkili olduğuna inanılmaktadır. Ancak dopaminerjik ilaçlardan daha zayıf etkilidirler.

Yapılan çalışmalarda antikolinergik tedavinin PH motor fonksiyonlarını iyileştirmede plasebodan daha etkili

olduğu saptanmıştır.^{12,79} Bir çalışmada biperiden’in Parkinson tremoru üzerine apomorfin kadar etkili olduğu bulunmuştur.⁸⁰ Antikolinergikler daha çok genç yaşta ve tremoru ön planda olan hastalarda tercih edilmektedirler. Ancak tremora spesifik etkisine ait kanıtlar halen yetersizdir ve PH semptomlarına yalnızca hafif etkisi vardır.⁸¹

Özellikle antikolinergiklerin kullanılmadığı yaşlı hastalarda, hafif antikolinergik ve hipnotik etkisi nedeniyle difenhidramin (Benadryl) gibi antihistaminikler de kullanılabilir. Amitriptilin (Laroxyl) gibi antidepressanlar da antikolinergik etkileri nedeniyle hem depresyonu ya da uyku bozukluğu, hem de tremoru olan genç PH olgularında tercih edilebilir.

Genel olarak tremor levodopa ya da agonistlerle hafifletmediğinde antikolinergik bir ilacın tedaviye eklenebileceğine inanılır. Ancak çalışmalar levodopa’ya triheksifenidil, benzotropin ve bornaprin eklenmesinin yalnızca hafif bir etkisinin olduğunu ve tremora spesifik etkisine ait verilerin yetersiz olduğunu göstermektedir.⁸¹

Antikolinergiklerin en önemli santral yan etkileri unutkanlık, mental fonksiyonlarda yavaşlama ve psikotik tablolarıdır. Yaşlı populasyonun santral yan etkilere duyarlılığı nedeniyle, 60 yaşın üzerindeki hastalarda antimuskarinik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Antikolinergiklerin periferik yan etkileri ağız kuruması, konstipasyon, üriner retansiyon, taşikardi ve akomodasyon güçlüğüne bağlı bulanık görmedir.

Medikal Tedavide Genel İlkeler

PH’nın tedavisi yıllar süren uzun süreli bir maraton gibi düşünülebilir. Şu an için genel destek gören kural tedaviye teşhis konulduğu an başlanması şeklindedir. Seçilecek ilk ilaç hastanın yaşı, belirtilerin tipi, ağırlığı ve fonksiyonel etkilenmenin derecesi göz önüne alınarak belirlenmektedir. Halen PH tedavisinde en etkili ilaçlar levodopa içeren preparatlarıdır. Hastanın özel şartlarını değerlendirmek zorunluluğunun yanında, genel bir kural olarak özellikle genç yaşta hastalarda hemen levodopa tedavisiyle başlanmaması, ilk tedavi seçeneği olarak dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri gibi ilaç gruplarının yeğlenmesi söylenebilir. Ancak hastanın yaşı ne olursa olsun fonksiyonel etkilenme ve hastanın yaşam kalitesi gerektirdiği anda levodopa tedavisine başlanmasının gerekliliği de unutulmamalıdır. Yıllar içinde hastaların hemen hepsi kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyarlar.

Kaynaklar

1. Rajput AH and Birdi S. Epidemiology of Parkinson’s Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 1997;3: 175-186.
2. Rajput AH, Rajput A, Rajput M. Epidemiology of Parkinsonism. In: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC (eds) *Handbook of Parkinson’s Disease*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York, 2003: 17-42.
3. Tanner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson’s disease. In: Watts RL, Koller WC (eds) *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*, McGraw-Hill, New York, 1997: 137-152.

4. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J*, 1995; 2 (suppl. 1): 44-45.
5. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:10-15.
6. Paulson HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC (eds) *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*, McGraw-Hill, New York, 1997: 183-199.
7. Jankovic J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs. In: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC (eds) *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York, 2003: 71-107.
8. Çakmur R, Dönmez Çolakoğlu B, ve ark. Parkinson hastalığının tedavisinde kanıt dayalı yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2008; 4: 51-59.
9. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2004b; 351: 2498-2508.
10. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders* 2001; 16: 448-458.
11. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 16;(2).
12. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006; 13(11): 1170-1185.
13. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5 year randomized multicenter study. *Carbidopa/Levodopa Study Group. Neurology*. 1999; 53: 1012-1019.
14. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931-1938.
15. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1484-1491.
16. Parkinson Study Group: Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002b; 287: 1653-1661.
17. Whone AL, Watts RL, Stoess AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Annals of Neurology* 2003; 54: 93-101.
18. Colzi A, Turner K, Lees AJ: Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 573-576.
19. Parkinson Study Group: A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60(12): 1721-1728.
20. Perachon S, Schwartz JC, Sokoloff P: Functional potencies of new antiparkinsonian drugs at recombinant human dopamine D-1, D-2 and D-3 receptors. *Eur J Pharmacol* 1999; 366: 293-300.
21. Kulisevsky J, Lopez-Villegas D, Garcia-Sanchez C, Barbanj M, Gironell A, Pascual-Sedano B. A six-month study of pergolide and levodopa in de novo Parkinson's disease patients. *Clinical Neuropharmacology* 1998; 21: 358-362.
22. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, et al. The Pergolide Monotherapy Study Group. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD. A randomized controlled study. *Neurology* 1999; 53: 573-579.
23. Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997; 49: 724-728.
24. Kieburtz K, Shoulson I, McDermott M, et al. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease: A randomized dose-ranging study. *JAMA* 1997; 278:125-130.
25. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, et al. for the Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 393-399.
26. Brooks DJ, Abbott RJ, Lees AJ, et al. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D-2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 101-107.
27. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1994; 57: 1034-1038.
28. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998; 55(Suppl. 1): 23-30.
29. Rinne UK. Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 336-339.
30. Rondot P, Ziegler M. Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicentre study. *Journal of Neurology* 1992; 239(Suppl. 1): 28-34.
31. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 713-720.
32. Olanow CW, Fahn S, Muentner M, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1994; 9: 40-47.
33. Guttman M. Double-blind randomized, placebo controlled study to compare safety, tolerance and efficacy of pramipexole and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology* 1997; 49: 1060-1065.
34. Hutton JT, Koller WC, Ahlskog JE, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 1062-1065.
35. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 1057-1062.
36. Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, et al.; STRONG Study Group. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord*. 2007; 22: 1860-1865.
37. Moller JC, Oertel WH, Koster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Movement Disorders* 2005; 20: 602-610.
38. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH: Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: A double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 436-441.
39. Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore S, Rascol O. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: a 6-month, randomized placebo-controlled study. *Movement Disorders* 2003; 18: 418-425.
40. Ahlskog JE, Wright KF, Muentner MD, Adler CH: Adjunctive cabergoline therapy of Parkinson's disease: Comparison with placebo and assessment of dose responses and duration of effect. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 202-212.
41. Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on subcutaneously injected

- apomorphine for parkinsonian off-state events. *Archives of Neurology* 2001; 58: 1385–1392.
42. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: A double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 681–687.
 43. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363: 1179–1183.
 44. Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007; 356(1): 29–38.
 45. Yamashiro K, Komine-Kobayashi M, et al. The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 15; 23(7): 935–941.
 46. Tan EK, Ondo W: Clinical characteristics of pramipexole-induced peripheral edema. *Arch Neurol* 2000; 57: 729–732.
 47. Titlic M, Tonkic A, Jukic I, et al. Side effects of ropinirole in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Bratisl Lek Listy*. 2008; 109(6): 273–275.
 48. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908–1910.
 49. Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O: Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 2000;355:1333–1334.
 50. Hoehn MM: Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in people taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 2000;54: 275.
 51. Schapira AHV: Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet* 2000; 355: 1332–1333.
 52. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic, homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423–428.
 53. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2006; 67: 1258–1261.
 54. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*. 2006; 67: 1254–1257.
 55. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006; 63: 969–973.
 56. Goetz Cg, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*. 2005; 20(5): 523–539.
 57. Jenner P. Preclinical evidence for neuroprotection with monoamine oxidase-B inhibitors in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004; 63 (7 Suppl 2): S13–22.
 58. Parkinson Study Group: DATATOP: A multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46: 1052–1060.
 59. Parkinson Study Group: Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989;321: 1364–1371.
 60. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO study. *Archives of Neurology* 2002; 59: 1937–1943.
 61. Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI et al. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 24: 562–571.
 62. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268–1278.
 63. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 20: (3).
 64. Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al. Parkinson Study Group. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Annals of Neurology* 2002; 51: 604–612.
 65. Sivertsen B, Dupont E, Mikkelsen B, et al. Selegiline and levodopa in early or moderately advanced Parkinson's disease: a double-blind controlled short- and long-term study. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum* 1989; 126: 147–152.
 66. Larsen JP, Boas J, Erdal JE. Does selegiline modify the progression of early Parkinson's disease? Results from a five-year study. The Norwegian-Danish Study Group. *European Journal of Neurology* 1999; 6: 539–547.
 67. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005; 365(9463): 947–954.
 68. Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2003; 74: 1071–1079.
 69. Waters CH, Kurth M, Bailey P, et al. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. The Tolcapone Stable Study Group. *Neurology* 1997; 49: 665–671.
 70. Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, et al. Double-blind, placebo controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61(10): 1563–1568.
 71. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, et al. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2008; 24: 538–549.
 72. Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD004554.
 73. Fahn S, Isgreen WP. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination by double-blind crossover analyses. *Neurology* 1975; 25: 695–700.
 74. Goetz CG, Koller WC, Poewe W, et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Movement Disorders* 2002; 17: S1–S166.
 75. Savery F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1977; 38: 605–608.
 76. Rajput A, Wallukait M, Rajput AH: Eighteen month prospective study of amantadine (Amd) for dopa (LD) induced dyskinesias (DK) in idiopathic Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: S23.
 77. Metman LV, Del Dotto P, van den Munckhof P, et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1323–1326.
 78. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 82–85.
 79. Parkes JD, Baxter RC, Marsden CD, Rees J. Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1974; 37(4): 422–426.
 80. Schrag A, Schelosky L, Scholz U, Poewe W. Reduction of parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. *Mov Disord* 1999; 14: 252–255.
 81. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Systemic Reviews* 2003; 2:CD003735.