

Leczenie choroby Parkinsona

Treatment of Parkinson's disease

lek. Izabela Meisner-Kramarz

Klinika Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Friedman

PDF TEXT lekwpolisce.pl

Oddano do publikacji: 12.01.2014

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, farmakoterapia, lewodopa, agoniści dopaminy, amantadyna, leki cholinolityczne.

Streszczenie: Terapia choroby Parkinsona stanowi wyzwanie z uwagi na stopniową progresję objawów ruchowych, występowanie objawów pozamotorycznych oraz możliwe efekty uboczne leczenia. W niniejszym artykule zawarto najnowsze zalecenia dotyczące farmakoterapii choroby oraz jej powikłań. Ze względu na dostępne strategie lecznicze konieczne jest, by wybór każdorazowo został dokonany indywidualnie, z uwzględnieniem szeregu objawów stwierdzanych u chorego.

Key words: Parkinson's disease, pharmacotherapy, levodopa, dopamine agonists, amantadine, cholinolytic drugs.

Abstract: Treatment of Parkinson's disease has been a challenge due to gradual progression of motor disorders, presence of non-motor symptoms and possible side effects. The following article presents latest, up-to-date guidelines of pharmacotherapy of the disease and its complications. Taking into account the wide range of available therapeutic strategies, it's crucial to carefully select the one that matches various features of the patient

Wprowadzenie

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's Disease*), podobnie jak inne schorzenia neurodegeneracyjne, ma charakter postępujący i wiąże się ze stopniowym upośledzeniem funkcjonowania dotkniętych nią pacjentów. Decyzja o rozpoczęciu leczenia przeciwparkinsonowskiego każdorazowo zależy od negatywnego wpływu choroby na codzienne życie i aktywność pacjenta, a dokonując wyboru leku należy uwzględnić m.in. wiek pacjenta, stwierdzone objawy ruchowe, pozamotoryczne oraz obecność zaburzeń funkcji poznawczych.

Aktualnie zalecane leczenie farmakologiczne opiera się głównie na leczeniu objawowym. Do grupy stosowanych leków zalicza się (tab. 1):

- lewodopę
- agonistów receptora dopaminowego
- inhibitory enzymów katabolizujących dopaminę:
 - monoaminooksydazy typu B (MAO-B, *monoamine oxidase type B*)

- katecholo-tleno-metylotransferazy (COMT, *catechol-O-methyltransferase*)
- amantadynę
- leki cholinolityczne.

Monoterapia

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami EFNS (*European Federation of Neurological Societies*) u pacjentów wcześniej nieleczonych sugerowana jest monoterapia lewodopą, agonistą receptorów dopaminowych lub inhibitorem MAO-B (siła zalecenia A). Dozwolone jest również stosowanie w monoterapii cholinolityków lub amantadyny (siła zalecenia B) [1].

Lewodopa jest uważana za najskuteczniejszy lek działający objawowo, co wykazano w badaniach z placebo (znacząca poprawa stanu neurologicznego potwierdzona wynikami w skali UPDRS – *Unified Parkinson Disease Rating Scale*), jak i w porównaniu do działania agonistów

Charakterystyka leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona [2]

Tabela 1

Lek	Mechanizm działania	Początkowa dawka leku	Działania niepożądane	Przeciwwskazania do stosowania leku
Lewodopa	naturalny aminokwas, prekursor dopaminy, stosowany z inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych celem zwiększenia biodostępności	lewodopa z benserazydem: 3 x 50 mg, postać o kontrolowanym uwalnianiu: 2-3 x/dobę, lewodopa z karbidową: 1 x 50 mg, postać o kontrolowanym uwalnianiu: 2 x 125 mg	powikłania ruchowe (fluktuacje, dyskinezy, epizody zastygania, brak odpowiedzi na dawkę leku), objawy psychotyczne, zaburzenia snu, zespoły zachowań powtarzalnych (obsesje, kompulsje) oraz zachowania impulsywne	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na lewodopę lub inhibitor, ciężka niewydolność wątroby, nerek, układu krążenia • ciężkie zaburzenia endokrynologiczne • zaburzenia psychotyczne • jaskra z wąskim kątem przesączania • czerniak
Agoniści receptorów dopaminowych	stymulacja receptorów dopaminowych, stymulacja receptorów serotoninowych i adrenergicznych (niektóre preparaty)	bromokryptyna 1 x 1,25 mg wieczorem pirybedil 1 x 50 mg pramipeksol 3 x 0,125 mg ropinirol 3 x 0,25 mg ropinirol o przedłużonym działaniu: 1 x 2 mg rotygotyna 1 x 2 mg	<ul style="list-style-type: none"> • dyskinezy • objawy psychotyczne: omamy, urojenia • bezsenność, epizody nagłego zasypiania • zespoły zachowań powtarzalnych: obsesje, kompulsje • zaburzenia impulsywne • bóle głowy • hipotonia ortostatyczna • zwłóknienie optycznej • zwłóknienia i wysięki zaotrzewnowe • erytromyalgia • obrzęki stawów • objaw Raynauda 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną • ciężka niewydolność wątroby • ciężka niewydolność nerek • zapaść krążeniowa i ostry zawał mięśnia sercowego • nietolerancja glukozy i galaktozy (pirybedil)
Inhibitory MAO-B	blokowanie rozpadu dopaminy w mózgu poprzez hamowanie oksydacji w mózgu	selegilina 2 x 5 mg rasagilina 1 x 1 mg	<ul style="list-style-type: none"> • dyskinezy (w terapii z lewodopą) • zawroty głowy • bóle głowy • drżenie • bezsenność (głównie selegilina) • zespół serotoninowy (wytczne) • objawy psychotyczne • hipotonia ortostatyczna • nudności • zaczerwienienie skóry • nowotwory skóry (czerniak) 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na selegilinę, rasagilinę lub którykolwiek składnik leku • choroby układu pozapiramidowego przebiegające z zespołami hiperkinetycznymi lub drżeniem innym niż parkinsonowskie • czynna choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy • ciąża
Inhibitory COMT	zmniejszenie tempa przemian metabolicznych lewodopy	tolkapon 3 x 100 mg (pierwsza dawka z lewodopą, następne co 8 godz.) entakapon 200 mg z każdą dawką lewodopy	<ul style="list-style-type: none"> • dyskinezy (w pierwszych dniach po rozpoczęciu terapii) • nudności • bezsenność • biegunka • zaparcia • wzrost aktywności enzymów wątrobowych w osoczu • uszkodzenie wątroby • hipotonia ortostatyczna • żółte zabarwienie moczu 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na tolkapon i/lub entakapon • choroby wątroby lub zwiększona aktywność enzymów wątrobowych • ciężkie dyskinezy • przebyty złośliwy zespół neuroleptyczny lub/i rabdomioliza niezwiązana z urazem lub hipertermią • guz chromochłonny rdzenia nadnerczy • ciąża

Lek	Mechanizm działania	Początkowa dawka leku	Działania niepożądane	Przeciwwskazania do stosowania leku
Amantadyna	zwiększanie transmisji dopaminergicznej, działanie antycholinergiczne, antagonistą receptora NMDA	1 x 100 mg (nie później niż o godz. 17:00)	<ul style="list-style-type: none"> • zawroty głowy, bezsenność, drażliwość • zaburzenia koncentracji • bóle głowy • drgawki • drżenia • psychozy • nudności • pogorszenie apetytu • suchość w ustach • hipotonia ortostaticzna • tachykardia • sinica marmurkowata • obrzęki kostek 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na amantadynę • ciężka psychoza • padaczka • zaburzenia funkcji nerek • niewydolność wątroby • ciąży i okres karmienia
Leki cholinergiczne	blokowanie receptorów muskarynowych w obrębie OUN, w tym w jądrach podstawnych	trihexyfenidyl 1-2 mg/dobę biperiden 1 mg/dobę	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia pamięci • zaburzenia świadomości • omamy • nadmierne • uspokojenie, dysforia • zawroty głowy • dyskinezy (torowanie dyskinez wywołanych przez lewodopę) • suchość błon śluzowych, zmniejszona potliwość • zaburzenia akomodacji • zaparcia • zaburzenia w oddawaniu moczu • tachykardia 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na biperiden i/lub trihexyfenidyl • jaskra z wąskim kątem przesączania • przerost gruczołu krokowego • zaburzenia rytmu serca (tachyarytmie) • zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego, np. zwężenie odźwiernika

receptorów dopaminowych [1,3-7]. Preparaty standardowe i o przedłużonym działaniu w podobnym stopniu zmniejszają objawy ruchowe tak u pacjentów ze świeżo stwierdzoną chorobą Parkinsona, jak i w zaawansowanych postaciach bez powikłań ruchowych [8,9].

Większość z przeprowadzonych badań nad działaniem objawowym inhibitorów MAO-B wykazuje niewielkie działanie objawowe rasagiliny i selegiliny [10-15]. Aktualne wytyczne EFNS/ MDS-ES wskazują na działanie neuroprotektyjne leków z tej grupy [1]. Wykazano, iż selegilina stosowana we wczesnych okresach PD opóźnia o kilka miesięcy konieczność wprowadzenia leczenia dopaminergicznego [10,11,16]. Ponadto wyniki badania ADAGIO, porównującego efekt działania rasagiliny wprowadzonej wcześniej i z 9-miesięcznym opóźnieniem, wskazują na możliwy modyfikujący wpływ na przebieg choroby leku stosowanego w dawce 1 mg/dobę.

Nie wykazano tego efektu w przypadku dawki 2 mg/d, a samo badanie budzi kontrowersje [17].

Wśród agonistów receptorów dopaminowych w leczeniu wczesnej postaci choroby Parkinsona dowiedziono skuteczności dihydroergokryptyny [18], pergolidu [19], pramipeksolu [20], ropinirolu [21], pirybedylu [22] i rotygotyny [23]. Prawdopodobnie skuteczne są bromokryptyna, kabergolina i lizyryd [24-26]. Postacie o przedłużonym działaniu (pramipeksol, ropinirol) umożliwiają dawkowanie 1 x dziennie.

Niewątpliwą zaletą leków z tej grupy jest również niezależność dawkowania od posiłków (w przypadku lewodopy konieczne jest zachowanie odstępu czasowego pomiędzy posiłkami a dawkami leku) [2].

Za stosowaniem w monoterapii cholinolityków oraz amantadyny przemawia ich korzystny wpływ na objawy parkinsonowskie w porównaniu do placebo [27,28]. Leki cholinolityczne wykazują sku-

teczność w terapii drżenia, ale z uwagi na działania niepożądane (ryzyko pogorszenia funkcjonowania poznawczego, wystąpienia objawów psychiatrycznych, zatrzymania moczu i zaburzeń akomodacji) ich zastosowanie jest ograniczone. Amantadyna w monoterapii wywołuje krótkotrwałą poprawę w zakresie zaburzeń ruchowych [1,2].

Przy wyborze leku należy kierować się porównaniem działania poprawiającego sprawność ruchową z ryzykiem powikłań ruchowych i neuropsychicznych.

Istotnymi działaniami niepożądanymi lewodopy są zaburzenia ruchowe, które występują częściej w przypadku młodszych pacjentów, jak również długo chorujących i przyjmujących większe dawki lewodopy [29-31]. Stosowanie niewielkich poszczególnych dawek lewodopy oraz skrócenie odstępów czasowych pomiędzy dawkami może opóźnić ich wystąpienie. Niemniej jednak przeprowadzone badania wykazały mniejszą częstość występowania fluktuacji i dyskinez u pacjentów leczonych agonistami receptorów dopaminowych (kabergolina, ropinirol, pramipeksol, pergolid) we wczesnym okresie choroby w porównaniu do grupy otrzymującej lewodopę [3,4,26,32]. W grupie starszych pacjentów, u których częściej stwierdza się zaburzenia funkcji poznawczych (jak również wzrasta ryzyko ich wystąpienia), korzystniejsze jest zastosowanie lewodopy. Ponadto lek ten jest bezpieczniejszy w przypadku osób z hipotonią ortostatyczną [2].

W dłuższym okresie obserwacji (6-15 lat) dotychczasowe badania wykazały niewielkie różnice pomiędzy pacjentami przydzielonymi losowo do leczenia agonistą receptorów dopaminowych lub lewodopą [33].

Terapia dodana

W miarę narastania niewystarczającej odpowiedzi w trakcie monoterapii, stosowane leczenie

nie wymaga modyfikacji dawki preparatu lub dołączenia kolejnego leku przeciwparkinsonowskiego albo obu rozwiązań jednocześnie.

Wraz ze zmniejszaniem się skuteczności monoterapii z zastosowaniem agonisty receptorów dopaminowych zaleca się (poza zwiększeniem dawki leku) zmianę preparatu na innego agonistę lub dołączenie lewodopy [1].

W przypadku monoterapii lewodopą należy rozważyć dołączenie inhibitora COMT. Zalecane jest również dodanie agonisty receptorów dopaminowych z uwagi na skuteczne zmniejszanie nasilenia objawów parkinsonowskich [1]. Potwierdza to badanie randomizowane oceniające wpływ ropinirolu (postaci o przedłużonym działaniu) dołączonego do leczenia lewodopą na czas i wystąpienie dyskinez. Badanie wykazało, iż dyskinezy wystąpiły u 3% pacjentów z grupy leczonej lewodopą z ropinirolem oraz u 17% pacjentów, u których stosowano monoterapię lewodopą. Czas do wystąpienia dyskinez był istotnie dłuższy w grupie otrzymującej lewodopę z ropinirolem [34]. Korzyści przynosi również dołączenie do terapii lewodopą amantadyny [35]. Wyniki dołączenia cholinolityku do lewodopy są niejednoznaczne [36].

Jeśli leczenie przeciwparkinsonowskie rozpoczęto od inhibitora MAO-B, cholinolityku lub amantadyny, sugerowana jest konieczność dołączenia wraz z czasem trwania terapii lewodopy lub agonisty receptorów dopaminowych [1].

Leczenie powikłań choroby

Wraz z postępem choroby poza pogarszającą się odpowiedzią na stosowane leczenie u pacjentów, dochodzi do powikłań ruchowych i pozaruchowych.

Fluktuacje ruchowe polegają na zmianie sprawności ruchowej pacjenta w ciągu doby: występowaniu naprzemiennie poprawy stanu ruchowego (faza włączenia; „on”) oraz okresów pogor-

szenia sprawności, kiedy to odpowiedź na leczenie lewodopą jest niewystarczająca (faza wyłączenia; „off”). Zaleca się wówczas modyfikację leczenia lewodopą z uwzględnieniem stosowania preparatu o przedłużonym działaniu lub dołączenie kolejnego leku przeciwparkinsonowskiego. Podobne strategie mają zastosowanie w leczeniu epizodów zastygania oraz dystonii w czasie wyłączeń.

W przypadku dyskinez (ruchów mimowolnych o charakterze dystonicznym, płaśawiczym, atetotycznym) zaleca się zmniejszenie dawki lewodopy (przy ewentualnym zwiększeniu częstości dawkowania leku lub dołączeniu agonisty receptorów dopaminowych), zmniejszenie dawki albo wycofanie się ze stosowania inhibitora COMT lub inhibitora MAO-B, dołączenie amantadyny (w dawce 200-400 mg/dobę). Należy rozważyć również dołączenie klozapiny lub kwetiapiny (z uwzględnieniem ich działań niepożądanych).

W ciężkich postaciach fluktuacji ruchowych i dyskinez należy rozważyć leczenie operacyjne (stymulacja jądra niskowzgórzowego lub tylnobrzusznej części gałki bladej) [1,2].

Do powikłań pozaruchowych zaliczamy objawy neuropsychiatryczne oraz zaburzenia wegetatywne. Wśród chorych na chorobę Parkinsona odsetek pacjentów z otępieniem sięga 30-40% [37], ale całkowita zapadalność może sięgać 80% [38]. W dotychczasowych badaniach wykazano korzystny wpływ na funkcje kognitywne rywastygminy [39] oraz w mniejszym stopniu donepezylu [40] i galantaminy [41]. Zaleca się również zaprzestanie stosowania leków mogących upośledzać funkcjonowanie poznawcze pacjenta: cholinolityków, amantadyny, trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych, tolterodyny, oksybutyniny oraz pochodnych benzodiazepin [1]. Objawy psychotyczne, głównie omamy wzrokowe, mogą występować u 40% pacjentów z chorobą Parkinsona [42]. W przypadku pojawienia się objawów należy wykluczyć przyczyny internistyczne

oraz rozważyć redukcję dawek leków przeciwparkinsonowskich (w tym odstawienie cholinolityków i amantadyny), w ostateczności zmniejszenie dawki lewodopy [1]. Ponadto wykazano skuteczność leczenia klozapiną [43], kwetiapiną [44] oraz inhibitorami cholinoesterazy [45]. Typowe leki przeciwpsychotyczne nie są zalecane w terapii z uwagi na nasilanie objawów parkinsonowskich [1].

Odsetek chorych z objawami depresji w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona sięga 40% [46]. W przeprowadzonych do tej pory badaniach z krótkim okresem obserwacji wykazano skuteczny wpływ agonistów receptorów dopaminowych: pergolidu i pramipeksolu [47] oraz dobrą reakcją na inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, co nie znalazło jednak potwierdzenia w badaniach z placebo [48].

Zaburzenia wegetatywne są częstym powikłaniem choroby Parkinsona, ale ich wystąpienie może być również efektem niepożądanego działania leków przeciwparkinsonowskich. W przypadku niedociśnienia ortostatycznego zalecane jest włączenie midodryny [49], a po uwzględnieniu potencjalnych działań niepożądanych również fludrokortyzonu [50]. Zaleca się także postępowanie niefarmakologiczne: zwiększenie spożycia soli kuchennej, stosowanie pończoch elastycznych, manewrów zmniejszających niedociśnienie oraz unikanie czynników nasilających spadki ciśnienia. Powikłania ze strony przewodu pokarmowego (zaburzenia połykania, motoryki żołądka, zaparcia) wymagają doraźnego leczenia objawowego (np. domperidon przyspieszający opróżnianie żołądka) oraz modyfikacji diety [1]. Zaburzenia oddawania moczu występują u ponad połowy pacjentów z chorobą Parkinsona, a najczęstszym z nich jest nadmierna aktywność wypieracza moczu. Wykazano możliwe korzystne działanie urodynamiczne leków dopaminergicznych oraz cholinolityków [51-52].

Podsumowanie

Opieka nad pacjentem z chorobą Parkinsona to nie tylko szereg wyzwań z zakresu neurologii, ale również konieczność obserwacji psychicznego i internistycznego pacjenta. Każdorazowo terapię należy dostosować indywidualnie do stanu i potrzeb chorego, a w zaawansowanej postaci choroby również w porozumieniu z jego opiekunem. **(C P)**

Piśmiennictwo:

- EFNS/MDS-ES Guidelines: Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan; 20(1): 5-15.
- Slawek J, Friedman A, Bogucki A, w wsp: Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe- część 1. *Via Medica* 2011; 1: 175-212.
- Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ i wsp: REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
- Gertel WH, Wolters E, Sampaio C i wsp: Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: the PELMOPET study. *Mov Disord* 2006; 21: 343-353.
- Holloway RG, Shoulson I, Fahn S i wsp: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *The Parkinson Study Group. Arch Neurol* 2004; 61: 1044-1053.
- Kulisevsky J, Lopez-Villegas D, Garcia-Sanchez C i wsp: A sixmonth study of pergolide and levodopa in de novo Parkinson's disease patients. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 358-362.
- Rinne UK, Bracco F, Chouza C i wsp: Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. *The KD 5009 Collaborative Study Group. Neurology* 1997; 48: 363-368.
- Koller WC, Hutton JT, Tolosa E i wsp: Immediate- release and controlled- release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. *Carbidopa/Levodopa Study Group. Neurology* 1999; 53: 1012-1019.
- Goetz CG, Tanner CM, Shannon KM i wsp: Controlled-release carbidopa/levodopa (CR4- Sinemet) in Parkinson's disease patients with and without motor fluctuations. *Neurology* 1988; 38: 1143-1146.
- Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 1364-1371.
- Myllyla VV, Sotaniemi KA, Vourinen JA i wsp: Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 1992; 42: 339-343.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937-1943.
- Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 561-566.
- Teravainen H. Selegiline in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 333-336.
- Allain H, Pollak P, Neukirch HC. Symptomatic effect of Selegiline in de novo Parkinsonian patients. *The Grench Selegiline Multicenter Trial. Mov Disord* 1993; 8 (Suppl.1): 536-540.
- Palhagen S, Heinson EH, Hagglund J i wsp: Selegiline delays the onset of disability in de novo parkinsonian patients. *Swedish Parkinson Study Group. Neurology* 1998; 51: 520-525.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R i wsp: A doubleblind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-1278.
- Begamasso B, Fratolla L, Muratorio A i wsp: Alpha-dihydroergocryptine in the treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 372-380.real
- Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F i wsp: Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. *Pergolide Monotherapy Study Group. Neurology* 1999; 53: 573-579.
- Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman HJ. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *The PramipexoleStudy Group. Neurology* 1997; 49: 724-728.
- Adler CH, Sethi KD, Hauser RA i wsp: Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *The Ropinirole Study Group. Neurology* 1997; 49: 393-399.
- Rascol O, Dubois B, Caldas AC i wsp: Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: a disease seven-month report of the REGAIN-study. *The Parkinson RE-GAIN Study Group. Mov Disord* 2006; 21: 2110-2115.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1721-1728.
- Rinne UK. Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 336-339.
- Riopelle RJ. Bromocriptine and the clinical spectrum of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 455-459.
- Rinne UK, Bracco F, Chouza C i wsp: Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. *The PKD 5009 Study Group. Drugs* 1998; 55 (Suppl.1): 23-30.
- Parkes JD, Baxter RC, Marsden CD, Rees JE. Comparative trial of benzhexol, amantadine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 422-426.
- Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM i wsp: Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain* 1992; 115(Pt6): 1701-1725.
- Levine CB, Fahrbrach KR, Siderowf AD i wsp: Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003; 57: 1-4.
- Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56: S1-S88.
- Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005; 20 (Suppl. 11): S11-S16.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA* 2000; 284: 1931-1938.
- Hauser RA, Rascol O, Kocczyn AS i wsp: Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007; 22: 2409-2417.
- Watts RL, Lyons KW, Pahwa R i wsp: Onset of dyskinesias with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 858-866.
- 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.
- Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003735.
- Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1255-1263.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP i wsp: Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch neurol* 2003; 60: 387-392.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A i wsp: Rivastigmine for dementia associated ith Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-2518.
- Leroi I, Brandt J, Reich SG i wsp: Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 1-4.
- Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI i wsp: Efficacy and safety of galantamine (remilyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol* 2008; 38: 937-945.
- Fenelon G, Mahieux F, Huon R i wsp: Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123(Pt 4): 733-745.
- Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757-763.
- Morgante L, Epifanio A, Spina E I wsp: Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 153-156.
- Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with parkinson's disease: a case series. *Curr med Res Opin* 2002; 18: 258-264.
- Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443-454.
- Rektorova I, Rektor I, Bares M i wsp: Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: national multicenter prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 399-406.
- Wientraub D, Morales KH, Moberg PJ i wsp: Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord* 2005; 20: 1161-1169.
- Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC i wsp: Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993; 95: 38-48.
- Hoen MM. Levodopa-induced postural hypotension. *Treatment with fludrocortisones. Arch Neurol* 1975; 32: 50-51.
- Benson GS, Raezer DM, Andron JR i wsp: Effect of levodopa on urinary bladder. *Urology* 1976; 7: 24-28.
- Winge K, Werdlein LM, Nielsen KK i wsp: Effects of dopaminergic treatment on bladder function in Parkinson's disease. *Neurourol Urolyn* 2004; 23: 689-696.

lek. Izabela Meisner-Kramarz
iza.meisner@gmail.com