

Treatment of Motor Symptoms in Idiopathic Parkinson's Disease

İdiyopatik Parkinson Hastalığı Motor Semptomlarının Tedavisi

Elif GÖKÇAL, Gülsen BABACAN YILDIZ

Department of Neurology, Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Idiopathic Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative disorders. Idiopathic Parkinson's disease continues to be a progressive disorder leading to severe disability caused by motor and non-motor symptoms. To date, there have been no disease-modifying or neuroprotective interventions that could stop or slow down disease progression. Treatment of motor symptoms, such as tremor, rigidity, and bradykinesia, is primarily focused on correcting dopamine deficiency. There are some medications that do not directly affect the dopaminergic system. Some invasive interventions are also available. Treatment options should be specified according to age, disease stage, functional status, and concurrent diseases of the patients. Non-motor symptoms, such as sleep disturbances and neuropsychiatric symptoms, should also be properly diagnosed and treated. This review focuses on treatment strategies for the motor symptoms of idiopathic Parkinson's disease.

Keywords: Idiopathic parkinson's disease, treatment, motor symptoms, review

ÖZET

İdiyopatik Parkinson Hastalığı en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. İdiyopatik Parkinson Hastalığı, motor ve non-motor semptomları ile ciddi özürllülük tablosuna ilerleyen progresif bir hastalıktır. Günümüzde hastalık progresyonunu yavaşlatan ya da durduran nöroprotektif yada hastalık modifiye edici tedavi bulunmamaktadır. Tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite gibi motor semptomların tedavisi temelde dopamin eksikliğini düzeltmeye yöneliktir. Direkt olarak dopaminerjik sisteme etki etmeyen bazı ilaçlar mevcuttur. Tedaviye yönelik invazif girişim seçenekleri de bulunmaktadır. Tedavi hastanın yaşı, hastalık evresi, fonksiyonel durumu ve birlikte olan hastalıklara göre şekillendirilmelidir. Ayrıca uyku bozukluğu ve nöropsikiyatrik semptomlar gibi non-motor semptomların da tanınıp tedavi edilmeleri gereklidir. Bu derlemede, Parkinson hastalığının motor semptomlarına yönelik tedavi stratejilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: İdiyopatik parkinson hastalığı, tedavi, motor semptomlar, derleme

Giriş

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalık olup prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (1). İPH'nin patolojik temelini, substantia nigranın pars kompaktadaki (SNc) dopaminerjik nöronların progresif azalması ve sağ kalan nöronlarda intranükleer alfasinüklein inklüzyonlarının (Lewy cisimcikleri) birikimi oluşturur (2). İPH'da aynı zamanda kolinerjik, noradrenerjik ve serotonerjik innervasyonlarda da etkilenme nedeniyle İPH kliniğinin klasik triadı olan bradikinezi, istirahat tremoru ve rijidite yanında non-motor semptomlar da meydana gelir (3).

Günümüzde İPH tedavisi için nöroprotektif ya da hastalık modifiye edici tedavi bulunmamaktadır (4). Var olan hemen hemen tüm tedavi seçenekleri motor semptomlara yoğunlaşmış ve dopamin düzeyi artırılması amaçlanmıştır. Bunun için de ya dopamin yıkımını azaltılarak, ya dopamin reseptörlerini uyarak veya dopamin prekürsörü olarak etki eden ajanlar kullanılmaktadır. Diğer tedavi seçenekleri ise dopaminerjik sistem üzerinden etki etmeyen ilaçlar ve cerrahi girişim seçenekleridir (Tablo). Tedavi seçiminde hastanın yaşı, baskın olan klinik bulguları, fonksiyonel durumu ve birlikte olan ko-morbiditeler önemlidir. Ayrıca nöropsikiyatrik semptomlar, bilişsel işlevlerde bozulma ve uyku bozukluğu gibi non-

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Elif Gökçal; Department of Neurology, Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey. Phone: +90 505 492 79 02 E-mail: elifdr99@gmail.com

©Copyright 2015 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2015 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Received / Geliş Tarihi : 11.06.2015

Accepted / Kabul Tarihi: 12.06.2015

Tablo 1. İPH motor semptomlara yönelik tedavi seçenekleri

1) Dopaminerjik Tedaviler
a) Monoamin Oksidaz Tip B (MAO-B) İnhibitörleri
• Selejilin
• Rasajilin
b) Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) İnhibitörleri
• Tolkapon
• Entekapon
c) Dopamin Reseptör Agonistleri (Dopa Agonistleri)
• Ergo türevi agonistler:
Kabergolin, lisurid, pergolid, bromokriptin
• Non-ergo türevi agonistler:
Apomorf, pribedil, pramipeksol, ropinirol, rotigotin
d) Levodopa
• Levodopa+benserazid (standart/kontrollü salınımlı)
• Levodopa+kardidopa
• Levodopa+kardidopa+entekapon
• Levodopa+kardidopa duodenal jel
2) Non-dopaminerjik Tedaviler
• Amantadin
• Antikolinerjik ilaçlar
Biperiden, benztropin, bornaprin, orfenadrin, prosiklidin, triheksifenidil
3) Cerrahi Tedavi
• Lezyon temelli radyofrekans uygulamaları
Talamotomi, pallidotomi
• Nörostimulasyon uygulamaları
Derin beyin stimülasyonu (DBS)

motor semptomların da değerlendirilip bunlar da tedavi protokolü içine alınmalıdır (5).

Bu derlemede İPH motor semptomlarına yönelik günümüzde kullanılmakta olan tedavi seçeneklerine değinilecektir.

Dopaminerjik Tedaviler

Monoamin Oksidaz Tip B (MAO-B) İnhibitörleri

Selejilin ve rasajilin, Monoamin Oksidaz Tip B (MAO-B) izoenzimini inhibe ederek dopamin yıkılımını azaltmaktadır (6). Rasajilin hastalık modifiye edici etkisini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, bu etki daha sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir (7, 8). Rasajilin, hafif motor semptomları olan erken dönem hastalarda daha potent olan dopa agonistleri yada levodopa gibi tedavilere geçmeden önce faydalı bulunmuştur (9). Rasajilin ayrıca ileri evre hastalarda levodopa ve/veya dopamin agonistlerine ek tedavide kullanılabilir. Levodopa alan hastalarda rasajilin ekleme tedavisinin kapalı zamanı azalttığı bildirilmiştir (10).

MAO-B inhibitörleri genellikle iyi tolere edilir. Rasajilin, selejilinden farklı olarak amfetamin ve metamfetamine metabolize olmaması yan etki açısından rasajilini daha güvenli yapmaktadır. Rasajilin metabolizması farklı olsa da her iki MAO-B inhibitörünün de özellikle SSRI gibi antidepresanlar ile birlikte kullanıldığında serotonin sendromu benzeri klinik tabloya neden olabileceği söylenmektedir (11). Ancak son yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada antidepresanlarla birlikte kullanımın güvenilir olduğu bildirilmiştir (12). Yine de hastaların bu konuda uyarılması ve antidepresanların mümkün olduğunca düşük dozda tutulması iyi bir klinik yaklaşımdır.

Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) İnhibitörleri

Tolkapon ve entekapon, periferde levodopanın yıkımına neden olan enzimi inhibe ederek santral sinir sistemine levodopa geçişini arttırmaktadır. Bu etki mekanizması nedeniyle COMT inhibitörlerinin levodopa tedavisi almakta olan hastalarda kullanılması gerekmektedir. Tek preparat şeklinde bulunan tolkapon karaciğer üzerinde ciddi toksisitesi nedeniyle nadiren kullanılmaktadır. Entekapon ise hem tek preparat hem de levodopa ve kardidopa ile kombinasyon şeklinde bulunmaktadır. Entekaponun kapalı zamanları azaltmada rasajiline benzer etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (13). Entekapon içeren üçlü kombinasyon tedavisinin standart levodopa preparatları ile karşılaştırıldığı çalışmada, beklenenin aksine kombinasyon tedavisinin daha erken sürede ve daha fazla diskineziye neden olduğu görülmüştür (14). Bu sonuç klinik pratikte özellikle erken evre hastalarda üçlü kombinasyon tedavisinin standart levodopa preparatlarına tercih edilmesini kısıtlamıştır. İleri evre hastalarda ise daha stabil levodopa konsantrasyonunun elde edilmesi ve kapalı zamanların azaltılması için tercih edilebilir.

COMT inhibitörleri, levodopa biyoyararlanımını arttırmaları nedeniyle dopaminerjik yan etkilere neden olabilir. Bulantı, kardiyovasküler ve nöropsikiyatrik yan etkiler dopaminerjik yan etkilerden olup diyare ve idrar renginde değişme ise en sık görülen nondopaminerjik yan etkilerdir (15).

Dopamin Reseptör Agonistleri (Dopa Agonistleri)

Dopa Agonistleri (DA), postsinaptik dopamin reseptörlerini direkt olarak uyarak etki ederler. DA'lar ergo ve non-ergo olarak ikiye ayrılır. Ergo türevi agonistler (kabergolin, lisurid, pergolid, bromokriptin) kalp kapak hastalığı ve pulmoner fibrozis riskleri nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir. Non-ergo türevi olan DA'larından apomorfın subkutan yolla, pribedil, pramipeksol ve ropinirol ise oral olarak kullanılmaktadır. Transdermal kullanılan ilk DA olan rotigotin ise ruhsatlandırma aşamasındadır. DA'ların İPH'ın motor belirtilerine etkisi MAO-B inhibitörlerinden fazla, levodopadan ise düşüktür (3). Levodopa ile görülen özellikle diskinezi olmak üzere motor komplikasyonlar DA'larda seyrek görülmektedir (16, 17). Bu nedenle İPH tedavisinde DA'ları özellikle genç hastalarda levodopa geciktirme prensibiyle ilk tercih olarak önerilmektedir. Ancak zaman içinde hastalığın progresyon

göstermesi ve motor semptomların artması ile dopa agonistlerinin tek başına yeterliliği azalmaktadır (16, 18, 19). Dopa agonistlerinin erken evrede faydalarına ek olarak, levodopa tedavisi alan ileri evre İPH hastalarında da pramipeksol, ropinirol ve sürekli subkutan apomorfin infüzyonunun kapalı dönemleri azalttığını gösteren çalışmalar vardır (20). Ancak bu ekleme tedavisi diskineziye neden olabilmekte ya da var olan diskinezileri arttırabilmektedir. Klinik pratikte, diskinezisi olan hastada DA eklendiğinde levodopa dozunun azaltılması doğru bir yaklaşımdır (21). Pramipeksol ve ropinirolün uzun etkili formlarının da bu endikasyon ile benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip olduğu bildirilmiştir (22, 23). Bu preparatların günde tek doz kullanılmaları tedaviye bağımlılık açısından da önemli bir avantajdır (24).

Subkutan olarak kullanılan apomorfin, çok hızlı etki gösteren en güçlü DA'dır. İntermitan subkutan apomorfin injeksiyonu, kapalı dönemlerin akut tedavisinde faydalı olup, bu tedavinin uzun süreli kullanımı da güvenli bulunmuştur (25, 26). Apomorfinin diğer bir kullanım formu olan sürekli subkutan infüzyon ise, motor dalgalanmaları fazla ve kapalı dönemleri tahmin edilemeyen ileri evre İPH hastalarında yararlıdır (27). Bulantı ve hipotansiyon gibi periferik yan etkileri apomorfinin kullanımını kısıtlamakla birlikte son yıllarda uygulama sistemlerinin gelişimi ve yan etkilere yönelik ilaçların verilmesi ile apomorfin daha sık kullanılır hale gelmiştir (28).

Oral yolla kullanılan tüm DA'ların motor semptomlara etkisi benzer olmakla birlikte pramipeksol tedavisinin özellikle tremor üzerine yararlı etkisi bildirilmiştir (29). Pramipeksolün ayrıca İPH ile ilişkili depresyon üzerine olumlu sonuçlarını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (30). Bunun yanında, major depresyonu olmayan Parkinson hastalarında ruhsal durum ve motivasyonel semptomlara da pozitif etkileri gösterilmiştir (31).

Dopa Agonist'lerin akut yan etkileri bulantı, kusma ve ortostatik hipotansiyondur. Bu yan etkiler tedavinin başlanmasıyla birlikte görülmekte ve genellikle tolerans geliştikçe azalmaktadır. Levodopaya göre daha az motor komplikasyona neden olmaktaysa da DA, bazı dopaminerjik yan etkilere levodopa tedavisine göre daha sık neden olmaktadır (32). Bu yan etkiler halusinasyonlar, gün içi aşırı uyku, ani uykular ve impuls kontrol bozukluklarıdır. Bu kognitif ve psikiyatrik yan etkiler nedeniyle, özellikle öncesinde kognitif bozukluğu bulunan yaşlı hastalarda DA'ların kullanımından kaçınılmalıdır. DA'ların nedeni bilinmeyen bir diğer komplikasyonu ise ayak bileği veya bacak ödemidir.

Levodopa

Yaklaşık 50 yıldır İPH tedavisinde en etkili tedavi olan levodopa semptomatik etkisi en güçlü antiparkinsonien ilaçtır (3, 15). Levodopa bir dopamin prekürsörüdür ve hem santral sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde dopaminerjik uçlar tarafından alınarak dopamine dönüştürülür. Dopamin direk verildiğinde kan beyin bariyerini geçemediği için ön maddesi olan levodopa (L-3,4-dihidroksi-fenilalanin) olarak verilir. Ama levodopa tek başına oral

olarak alındığında kan-beyin bariyerini geçmeden dopa dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyona uğrayıp dopamine dönüşür. Bu nedenle levodopanin periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla dopa dekarboksilaz inhibitörleri (DDİ) olan benserazid ya da karbidopa ile kombine olarak kullanılması gerekir (33).

Ülkemizde levodopa; levodopa+benserazid, kontrollü salınımlı levodopa+benserazid, levodopa+kardidopa, ve levodopa+kardidopa+entekapon oral tablet formları ve levodopa intestinal jel formunda bulunmaktadır. Yemeklerle birlikte alındığında barsak emiliminin ciddi düzeyde azalması nedeniyle oral levodopa preparatlarının her zaman aç kullanılmaları gereklidir. Klinik pratikte oral levodopa tedavisi günde 3 kez 50 mg başlangıç dozuyla başlanarak yavaş doz arttırımı ile günde 3 kez 100 mg hedef dozuna ulaşılacak şekilde kullanılır. Levodopanin dekarboksilaz inhibitörleriyle kullanıldığında bile 90 dakikalık kısa bir yarı ömrünün olması günde 4 kez verilmesini gerektirse de bu iki doz aralığının uzun dönem yararlarını karşılaştıran çalışma yoktur (3). Ayrıca günde 4 kez kullanım hastanın tedaviye uyumunu zorlaştırdığından klinik pratikte daha az tercih edilmektedir. Levodopanin kontrollü salınımlı formu tek dozun etkisini uzatarak doz sıklığını azaltmayı amaçlamakta olup motor komplikasyon riski açısından standart levodopaya üstünlüğü bulunmamaktadır (15). Genellikle bu preparatlar, gece ve sabah saatlerinde donmaları olan hastalarda gece boyu etkinliğin devam etmesi için yatmadan önce verilir. Bir diğer levodopa formu olan entekapon içeren preparatın ise diskinezi gelişme süresini standard levodopa preparatlarına göre kısalttığı görülmüştür (14).

İleri evre hastalarda gastrik boşalmanın gecikmesi ve/veya değişkenlik göstermesi ile reseptör düzeyinde zamanla oluşan değişikliklere bağlı olarak oral tedavilerin anormal pulsatil dopaminerjik stimülasyona neden olması motor komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır. Bu durum, sürekli dopaminerjik stimülasyon ile striatal dopaminerjik nöronların devamlılık gösterecek şekilde uyarılması gerekliliğini doğurmaktadır (34, 35). İleri evre hastalarda kullanılmak üzere ruhsat almış ve ülkemizde de kullanıma girmiş olan levodopa+kardidopa duodenal jel, gastrointestinal sistemi atlayarak daha sabit levodopa plazma konsantrasyonunu amaçlamakta olup kapalı zamanları azaltan ve diskinezileri arttırmayan etkin bir tedavi yöntemidir (36). Perkutan endoskopik tüp yoluyla yerleştirilen duodenal tüpe, genellikle omuza asılarak taşınan pompa eşlik etmektedir.

Levodopa kullanımı ile görülen bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon, konfüzyon, uyku bozuklukları gibi dopaminerjik yan etkilere dopa agonistlerine göre daha az rastlansa da bazı hastalarda tedaviyi aksatabilmektedir. Uzun süreli ve yüksek doz levodopa kullanan hastalarda tedavinin ani kesilmesi Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) benzeri klinik tabloya neden olabilmektedir. Bilinç bulanıklığı, kaslarda rijidite, ateş yüksekliği, kas enzimlerinde artış tablosuyla seyreden ve yüksek mortalite oranlarına sahip NMS erken tanınarak tedavi edilmesi gereken acil bir klinik durumdur (33).

Levodopa, Parkinson hastalarında en etkin tedavi olsa da kullanımını kısıtlayan en önemli faktör uzun süreli tedaviyle oluşan mo-

tor dalgalanmalar ve diskinezi gibi motor komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar, levodopa tedavisini 5-10 yıl boyunca kullanan hastaların yaklaşık %75-80'inde ve özellikle erken başlangıçlı vakalarda görülmektedir. Zaman içerisinde bu hastalar gün içerisinde birçok kez levodopadan fayda gördükleri açık zamanlarla birlikte gösteren ciddi diskinezi dönemleri ile levodopadan fayda görmedikleri şiddetli motor disfonksiyonun olduğu kapalı dönemleri arasında gidip gelirler. Hastalık ilerledikçe, motor semptomları kontrol ederken diskinezileri önleyebilecek levodopa doz ayarlanması iyice zorlaşmaktadır (37). Hastaların bu aşamaya gelmelerini önlemek amacıyla özellikle erken yaşta, hafif motor semptomları olanlarda olmak üzere levodopa geciktirme tedavilerinin öncelikle düşünülmesi gerekir. Ancak motor semptomların belirgin dizabilye neden olduğu ya da diğer tedavi seçeneklerinin yan etki nedeniyle kullanılmadığı kimi olgularda erken yaşlarda da levodopa kaçınılmaz olabilmektedir.

Diğer Tedavi Seçenekleri

Amantadin

Amantadin ilk olarak antiviral olarak geliştirilmişken, yıllar içinde levodopaya bağlı diskinezilerin tedavisinde yerini almıştır (38). Antiglutaminerjik, antikolinerjik ve dopaminerjik etki mekanizmaları net olarak anlaşılamamakla birlikte striatal nöronlara glutaminerjik kortikal inputu azaltarak diskinezileri azalttığı düşünülmektedir (39). Sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, sersemlik, bulanık görme ve uykusuzluktur. Ayrıca bazı olgularda ayak bileği ya da bacak ödemi ile livedo retikularis görülebilmektedir. Konfüzyon, halüsinasyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklara özellikle yüksek dozlarda ve öncesinde kognitif bozukluğu olan hastalarda neden olabilmektedir (33).

Antikolinerjikler

Antikolinerjik ilaçlar (biperiden, benztropin, bornaprin, orfenadrin, prosiklidin, triheksifenidil) muscorinik reseptörler üzerinde etki göstererek striatal asetilkolin aktivitesi arttırırlar ve santral dopaminerjik nöronlarda dopamin alımını zayıf oranda inhibe ederler. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, bulantı, bulanık görme ve konstipasyon olmakla birlikte özellikle yaşlılarda kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkileri ise mental fonksiyonlarda bozulmadır (40).

Cerrahi Tedavi

Parkinson semptomlarına yönelik cerrahi tedavide, talamotomi veya pallidotomi şeklinde lezyon temelli radyofrekans uygulamaları ve derin beyin stimülasyonu (DBS) olarak bilinen nörostimülasyon uygulamaları olmak üzere iki tür stereotaktik yöntem kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi seçenekleri yaşlı hastalarda ve demansı olanlarda uygulanmamaktadır. Sıklıkla tek taraflı uygulanan lezyon temelli uygulamalardan talamotomi medikal tedavilere dirençli tremoru olanlarda; pallidotomi ise diskinezilerin ön planda olduğu hastalarda kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda, nörostimülasyon yöntemi olarak subtalamik nükleuslara (STN) yönelik DBS hem geri dönüşümlü olması hem de motor fonksiyonlara etkinliği ile lezyon temelli uygulamaları geri planda bır-

rakarak en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir (21). STN-DBS yöntemi uygulanan hastaların 10 yıllık takiplerinde, ilerleyen yıllarda etki azalsa da hem tremor ve bradikinezi gibi motor fonksiyonlarda hem de diskinezi, motor dalgalanmalar gibi motor komplikasyonlar da belirgin iyileşme sağladığı görülmüştür (41).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - G.B., E.G.; Design - G.B., E.G.; Supervision - G.B., E.G.; Data Collection and/or Processing - G.B., E.G.; Analysis and/or Interpretation - G.B., E.G.; Literature Review - G.B., E.G.; Writer - G.B., E.G.; Critical Review - G.B., E.G.

Conflict of Interest: The authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - G.B., E.G.; Tasarım - G.B., E.G.; Denetleme - G.B., E.G.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - G.B., E.G.; Analiz ve/veya yorum - G.B., E.G.; Literatür taraması - G.B., E.G.; Yazıyı yazan - G.B., E.G.; Eleştirel inceleme - G.B., E.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1583-90. [\[CrossRef\]](#)
2. Takahashi H, Wakabayashi K. The cellular pathology of Parkinson's disease. *Neuropathology* 2001; 21: 315-22. [\[CrossRef\]](#)
3. Sprenger F, Poewe W. Management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2013; 27: 259-72. [\[CrossRef\]](#)
4. Aldakheel A, Kalia LV, Lang AE. Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 6-23. [\[CrossRef\]](#)
5. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 717-23. [\[CrossRef\]](#)
6. Chen JJ, Swope DM. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 878-94. [\[CrossRef\]](#)
7. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-78. [\[CrossRef\]](#)
8. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014; 311: 1670-83. [\[CrossRef\]](#)
9. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937-43. [\[CrossRef\]](#)
10. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005; 62: 241-8. [\[CrossRef\]](#)

11. Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K. Comprehensive review of rasagiline, a second-generation monoamine oxidase inhibitor, for the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther* 2007; 29: 1825-49. [\[CrossRef\]](#)
12. Panisset M, Chen JJ, Rhyee SH, Conner J, Mathena J, STACCATO study investigators. Serotonin toxicity association with concomitant antidepressants and rasagiline treatment: retrospective study (STACCATO). *Pharmacotherapy* 2014; 34: 1250-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, 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: 947-54. [\[CrossRef\]](#)
14. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010; 68: 18-27. [\[CrossRef\]](#)
15. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, 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: 1170-85. [\[CrossRef\]](#)
16. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007; 22: 2409-17. [\[CrossRef\]](#)
17. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-91. [\[CrossRef\]](#)
18. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71: 474-80. [\[CrossRef\]](#)
19. Parkinson Study Group CCI. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 563-70. [\[CrossRef\]](#)
20. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 983-95. [\[CrossRef\]](#)
21. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1186-202. [\[CrossRef\]](#)
22. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2011; 77: 767-74. [\[CrossRef\]](#)
23. Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, Schapira AH. Prepared: Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1259-65. [\[CrossRef\]](#)
24. Grosset D. Dopamine agonists and therapy compliance. *Neurol Sci* 2008; 29 (Suppl 5): S375-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001; 58: 1385-92. [\[CrossRef\]](#)
26. Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull KL Jr, Bottini PB, Sherry JH, Investigators APOS. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 93-100. [\[CrossRef\]](#)
27. Garcia Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro Garcia A, Alonso Frech F, Alvarez Lopez M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008; 23: 1130-6. [\[CrossRef\]](#)
28. Boyle A, Ondo W. Role of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2015; 29: 83-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, Oertel WH. 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: 713-20. [\[CrossRef\]](#)
30. Antonini A, Barone P, Ceravolo R, Fabbri G, Tinazzi M, Abbruzzese G. Role of pramipexole in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2010; 24: 829-41. [\[CrossRef\]](#)
31. Leentjens AF, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2009; 31: 89-98. [\[CrossRef\]](#)
32. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe WH. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 929-37. [\[CrossRef\]](#)
33. Faulkner MA. Safety overview of FDA-approved medications for the treatment of the motor symptoms of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1055-69. [\[CrossRef\]](#)
34. Samanta J, Hauser RA. Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 657-64. [\[CrossRef\]](#)
35. Jenner P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology* 2004; 62: S47-55. [\[CrossRef\]](#)
36. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216-23. [\[CrossRef\]](#)
37. Olanow W, Schapira AH, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23: S117-26. [\[CrossRef\]](#)
38. Rodnitzky RL, Narayanan NS. Amantadine's role in the treatment of levodopa-induced dyskinesia. *Neurology* 2014; 82: 288-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Jenner P. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 665-77. [\[CrossRef\]](#)
40. Pirtosek Z. 'Bad guys' among the antiparkinsonian drugs. *Psychiatr Danub* 2009; 21: 114-8.
41. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011; 68: 1550-6. [\[CrossRef\]](#)