

2021.  
XXVI. évfolyam  
7. szám



# Háziorvos Továbbképző Szemle



a Háziorvos  
Továbbképző Szemle



Látogasson el a honlapunkra:  
[www.orvositudasbazis.hu](http://www.orvositudasbazis.hu)

- FELSŐ LÉGÚTI FERTŐZÉSEK
- ELHÍZÁSTUDOMÁNY
- NEUROLÓGIA
- POSZT-COVID-SZINDRÓMA
- FÜL-ORR-GÉGEGYÓGYÁSZAT
- HIPERTÓNIA



# A PARKINSON-KÓROS BETEGEK GONDOZÁSA

Zádori Dénes dr., Szpisjak László dr.,  
Klivényi Péter dr.

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK,  
SZAKK Neurológiai Klinika,  
Szeged



O L O H U

A cikk online változata  
megtekinthető a  
[www.olo.hu weboldalon](http://www.olo.hu/weboldalon).

A Parkinson-kór tünetileg a legjobban kezelhető neurológiai eredetű mozgászavar. Ennek megfelelően a széles gyógyszeres és eszközös repertoár segítségével – a jellegzetes motoros és nem motoros eltérések csökkentése révén – legtöbbször jól javítható a betegek mindennapi aktivitása és életminősége. Ugyanakkor a rendelkezésre álló monoamino-oxidáz-gátlók, dopaminagonisták, levodopakészítmények (beleértve a standard, diszpergálódó, elhúzódó felszívódású és katekol-O-metil-transzferáz-gátlókkal kiegészített formulákat), az amantadin és az antikolinerg szerek mono- vagy kombinációs terápiában való alkalmazása (főleg, ha hozzávesszük a nem motoros tünetek kezelésének speciális szempontjait is) sokszor kihívás elé állítja még a mozgászavarok ellátásában jártas neurológust is. Jelen összefoglaló közlemény ebben próbál irányt mutatni, rövid leírást adva az eszközös terápiák lehetőségéről is.

## BEVEZETÉS

A Parkinson-kór (PK) az Alzheimer-kór után a második leggyakoribb neurodegeneratív kórkép. Hozzávetőlegesen Magyarországon 1000-ból 2-4 embert érint, gyakorisága jelentősen növekszik az életkor előrehaladtával. A betegség patomechanizmusa mind a mai napig nem teljesen tisztázott. A legmarkánsabb eltérést a központi idegrendszer egyes területein fellépő dopaminhiány jelenti, többségében ez felelős a jellegzetes motoros és nem motoros tünetek kialakulásáért.

## A PARKINSON-KÓR KLINIKAI DIAGNÓZISÁNAK FELÁLLÍTÁSA

A kardinális motoros tünetek között kötelezően jelen kell lennie a bradykinesinának, amely alatt a mozgások meglassulását értjük. Ehhez társul egy jellegzetes izommerevség, a rigiditás és/vagy nyugalmi tremor jelenléte, amely alapján klinikailag tremordomináns, akinetikus-rigid vagy kevert kórfarmákat különböztetünk meg (1). A kardinális motoros tünetek jelenléte esetén parkinsonizmusról beszélünk, amelynek hátterében ugyan az

esetek valamivel több mint felében Parkinson-kór áll, de a klinikai diagnózis felállítása előtt az egyéb etiológiák (pl. gyógyszer- vagy agyi érrendszeri károsodások által előidézett tünettan) végig gondolása is szükséges, pontosabb klinikai diagnózis felállítása sokszor csak a kiegészítő vizsgálatok (pl. képalkotó diagnosztika) elvégzésével és a hosszabb távú nyomon követés során lehetséges. Éppen ezért, ha egy beteg új keletű kézremegéssel, mozgásának meglassulásával (több idő kell az adott tevékenység elvégzéséhez), vagy sokszor fájdalmas izommerevséggel (amelyet gyakran degeneratív ízületi megbetegedésnek tulajdonítanak) keresi fel orvosát, és rákérdezésre ehhez társuló nem motoros tünet vagy tünetek (pl. mély hangulati fekvés, szorongás, alvászavar, székrekedés, csökkent szaglás) jelenlétére is fény derül, akkor a beteg mozgászavarok ellátásában jártas neurológusnak való referálása szükséges, hiszen a megfelelően beállított tüneti terápia jelentős javulást hozhat a páciensek mindennapi aktivitásában és életminőségében. Ez Magyarországon kiemelt jelentőségű, hiszen az epidemiológiai adatok alapján várt 20 000-40 000 betegből valószínűleg kevesebb mint 50% áll neurológiai gondozás alatt.

## A PARKINSON-KÓR MOTOROS ÉS NEM MOTOROS TÜNETEINEK KEZELÉSE

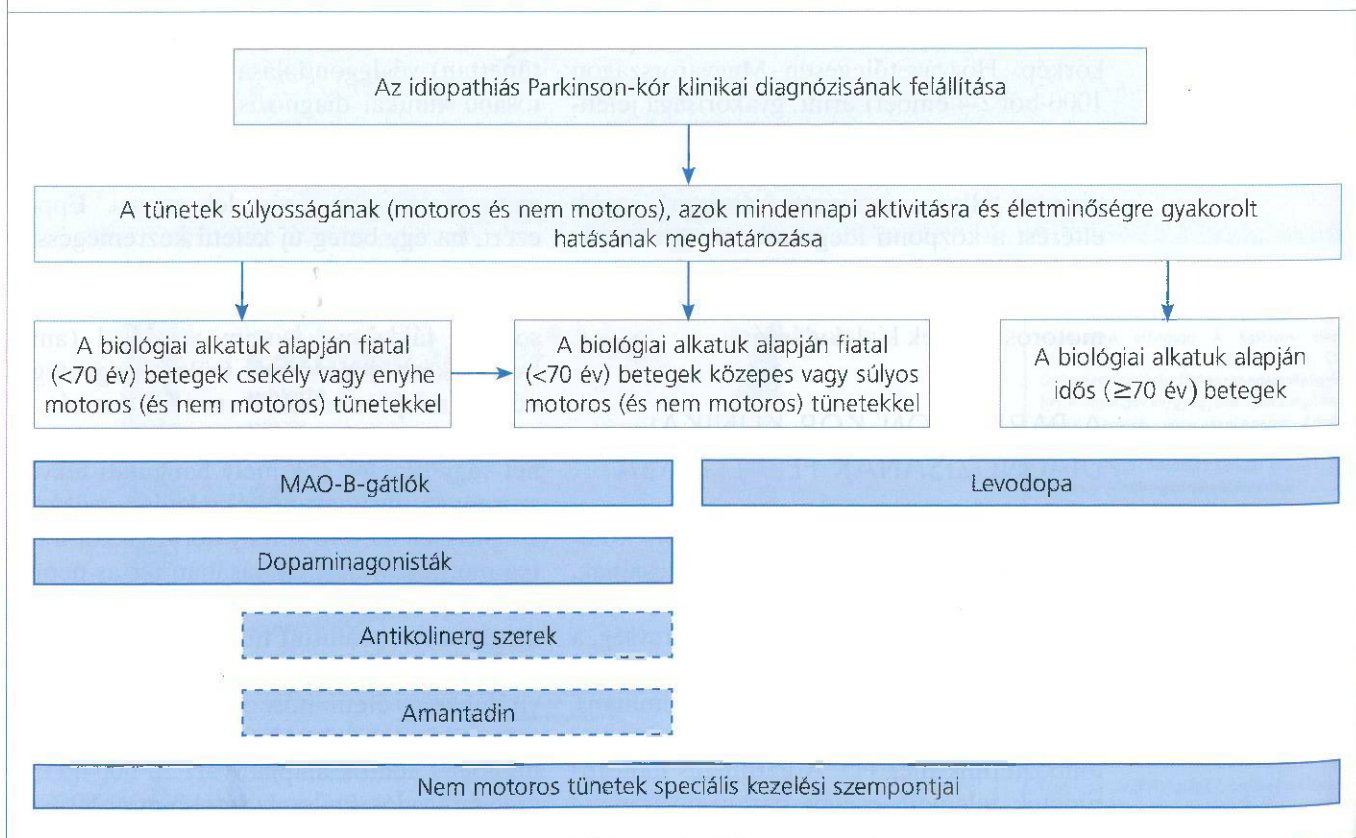
### ÁLTALÁNOS ALAPELVEK

Tekintettel arra, hogy a legnagyobb tudományos erőfeszítések ellenére a dopaminerg idegsejtek progresszív pusztulását bizonyítottan mérséklő hatóanyag nem áll rendelkezésre, így PK-ban elérhető gyógyszerek mono- vagy kombinációs terápiában való alkalmazását a tünetek súlyosságának és azok mindennapi aktivitásra, valamint életminőségre gyakorolt hatásának kell meghatározni (1. ábra, 1. táblázat).

Ennek megfelelően, a biológiai alkatuk alapján, a PK vonatkozásában fiatalabb (<70 éves), csekély vagy enyhe tünetekkel jellemezhető betegeknél monoamino-oxidáz-B- (MAO-B-) gátló (razagilin, szelegilin – ez utóbbi jelenleg egyedi engedélyeztetés alapján) és/vagy dopaminagonista (pramipexol, ropinirol, rotigotin) készítményekkel indítunk (2, 3). Idősebb (≥70 éves) betegek, vagy a megfelelően titrált és tolerált dopaminagonista-kezelés mellett sem megfelelő tünetkontroll esetén a PK terápiájában aranystandardnak számító, leghatékonyabb szerrel, a levodopával (a perifériás mellékhatások

csökkentése céljából dekarboxilázgátlóval kiegészítve: levodopa/benszerazid, levodopa/karbidopa – ez utóbbi egyedi engedélyeztetés alapján) indítunk vagy egészítjük ki az addig alkalmazott gyógyszereket (2, 3). A kórkép előrehaladtával megjelenő hatáscsökkenés mérséklése céljából a levodopát az említett szerek mellett katekol-O-metil-transzferáz- (KOMT-) gátlóval is alkalmazhatjuk a minél jobb adherencia céljából, főként kombinációs készítmény formájában (levodopa/karbidopa/entakapon). Az amantadin és az antikolinerg szerek (biperiden, prociklidin, trihexifenidil – ez utóbbi egyedi engedélyeztetés alapján) hatékonyságát a PK kezelésében csak alacsonyabb evidenciaszint támogatja, így többnyire az előbbit csak levodopa mellé úgynevezett add-on, míg az antikolinerg készítményeket az egyéb szerek intoleranciája esetén alkalmazzuk. Amennyiben megfelelő tünetkontroll a mozgászavarok ellátásában jártas neurológus által beállított per os és/vagy transzdermális kezeléssel sem érhető el, akkor a levodopaterápia mellett kialakult motoros komplikációkkal, jelentős fokú éjszakai alvászavarral vagy korlátozott mindennapi aktivitással jellemezhető előrehaladott PK-ban eszközös terápiák (mélyagyi stimulációs, levodopa/karbidopa intesztinális gél, apomorfinpen vagy -pumpa) alkalmazá-

1. ábra:  
A Parkinson-kór kezelési algoritmusának egyszerűsített vázlatja. A bázisterápia részét kevésbé képező hatóanyagcsoportok szaggatott vonallal vannak keretezve





HATÓANYAG (ÉS FORMULÁZÁS)	KEZDŐ DÓZIS	DÓZISITRÁLÁS	MINIMÁLISAN EFFEKTÍV DÓZIS (MAXIMÁLIS DÓZIS)	LED	JELENTŐSEBB MELLÉKHATÁSOK/ELLENJAVALLATOK
[Szelegilin*]	Reggel 5 mg	2-4 hét múlva 2×5 mg	5 (10) mg	10×	Fejfájás, hányinger, szédülés/ MAO-gátlók, több antidepresszáns, opioidok, GI-fekélyek
Razagilin	Másnaponta reggel 1 mg	1 hét múlva reggel 1 mg	1 (1) mg	100×	Fejfájás/MAO-gátlók, több antidep- resszáns, opioidok, májelégtelenség
Pramipexol (bázis/só)	0,26/0,75 mg	5-7 napos idő- közönként 0,52/0,75 mg-os lépcsőkben	0,52/0,75 mg (3,15/4,5 mg)	100× (só)	
Ropinirol	2 mg	Heti 2 mg-mal 8 mg-ig, majd 2 hetente vagy hosszabb időközönként 2-4 mg-mal	4 (24 mg)	20×	Lásd 2. táblázat (+ ritka, de súlyosként: impulzuskontroll-zavarok)/ károsodott máj-, illetve vese- működés, a tapaszt kardioverzió vagy MRI előtt le kell venni
Rotigotin	2 mg/24 h	Heti 2 mg/24 h	4 (8) mg/24 h korai PK-ban 4 (16) mg/24 h előre- haladott PK-ban	30×	
Levodopa + benszerazid [/karbidopa*] (dizszpergálódó [100/25 mg], standard [200/50 mg], elhúzódo felszívódású [100/25, illetve 200/50 mg])	3-4×1/4× 200/50 mg	Hetente maximum 1-2×1/2× 200/50 mg	Többnyire 300 mg napi összdózis (mellékhatások függvényében)	–	Hallucináció, zavart állapot, agitáció, ortosztatikus hipotenzio, szédülés, hányinger, hányás, dyskinesia, dopamindiszregulációs szindróma/ szűk zugú zöld hályog, pszichotikus tünetekkel járó pszichiátriai megbe- tegedések, dekompenzált endokrin, vese-, máj- vagy szívbetegség, 25 éves életkor előtt, melanoma
Levodopa + karbidopa + entakapon	Az entakapon előtti levodopadózis	A tünetek alapján fokozatosan emelve	3×50 mg napi levodopa-összdózis (375 mg karbidopa, 2000 mg entakapon)	LD× 1,33	Az előzőhöz képest: + ízületi, izom- és kötőszöveti fájdalom, vizeletelszínéződés
Amantadin	Reggel 100 mg	Hetente 100 mg-mal (délutáni utolsó adag)	100 mg (200-600 mg formulázástól függően)	1×	Szédülés, alvászavarok, motoros és pszichés agitáció, hallucináció, prostatata-hyperplasia esetén vizelet- retenció, livedo reticularis, száj- szárazság, hányinger, ortosztatikus hipotenzio/súlyos szívbetegség
Biperiden	2×1 mg	2 mg/nap	3-4×2 mg (16 mg)		Homályos látás, szájszárazság, székre- kedés, vizeletretenció, szédülés, szapora pulzus, kognitív funkcióromlás, szűk zugú zöld hályog, prostatatahyperplasia, ileus, myasthenia gravis, terhesség
Prociklidin	3×2,5 mg	2,5 mg/nap	15-30 mg (60 mg)	N. A.	
[Trihexifenidil*]	2 mg	2 mg/nap	15 mg (100 mg)		

\* = egyedi méltányosság alapján elérhető készítmények; GI = gasztrointesztinális; LD = levodopa; LED = levodopaekvivalens dózis; MAO = monoamino-oxidáz; MRI = mágnesesrezonancia-képképzés; N. A. = nincs adat; PK = Parkinson-kór

1. táblázat:  
A Parkinson-kór  
kezelésében  
használt per os  
és transzdermális  
készítmények

sa jöhet szóba (4). A terápiás alternatívákat, beleértve a nem motoros tünetek ellátását is, a következőkben részletezzük.

### MONOAMINO-OXIDÁZ-B-GÁTLÓK

Hatékonyágban (a terápiás céldózisok hatása 100 mg levodopáéval ekvivalens) valószínűleg nincs nagy különbség a razagilin és

a szelegilin között, a metabolizmusból adódóan az utóbbinál több mellékhatásra lehet számítani (5). Leggyakoribb mellékhatás a fejfájás (mindkettő), valamint a hányinger és a szédülés (szelegilin). Csekély tünetek enyhítése céljából kezdeti stádiumban célszerű őket alkalmazni, de a levodopa mérséklődő tünetkontrollja esetén add-on kezelésként is szóba jöhet a használatuk. Súlyos fokú túl-



2. táblázat:  
A dopaminagonisták  
gyakoribb  
mellékhatásainak  
súlyossági megoszlása

	PRAMIPEXOL	ROPINIROL	ROTIGOTIN
Hányinger	+	++	++
Hányás	–	++	+++++
Szédülés	+	+	+
Aluszékonyság	+	++	–
Álmatlanság	+	–	+/↓
Fejfájás	+	–	–
Hallucinációk	+++	++	++++
Zavartság	++	–	–
Székrekedés	++	–	–
Hasi fájdalom	–	–	–
Perifériás ödéma	++	++	++
Dyskinesia	++	++	++
Hipotenzió	+	+	+

*Jelmagyarázat:*  
 + A pluszjelek száma a mellékhatások mértékének kifejezettségét adja meg.  
 – Minuszjel esetén az adott mellékhatás kevésbé kifejezett.  
 ↓ A nyíl azt mutatja, hogy egyes tanulmányok szerint képes lehet még csökkenteni is a mellékhatásként megjelölt eltérést.

mozgások (dyskinesia) vagy pszichózis megjelenése esetén javasolt őket abbahagyni. Tilos együtt alkalmazni számos antidepresszánsal és opioidkészítménnyel, MAO-gátlóval, valamint gasztrointesztinális fekélyek (szelegilin) vagy súlyos májelégtelenség (ragilin) esetén.

### DOPAMINAGONISTÁK

A három, per os vagy transzdermálisan alkalmazott készítmény (pramipexol, ropinirol, rotigotin) hatékonysága hasonló (450-480 mg közötti levodopaekvivalencia érhető el a maximálisan tolerált dózissal), a MAO-B-gátlóknál leírtaknak megfelelően alkalmazhatók levodopakezelés mellé add-on terápiaként is (6). Társuló depresszió esetén a pramipexol, míg járáslefagyás megjelenése esetén a rotigotin lehet hatékonyabb a másik 2 készítményhez viszonyítva. Gyomorürülési probléma esetén, ha nincs jelen bőrirritációs tünet, akkor a rotigotin preferálandó, egyebekben az iménti szempontokat is figyelembe véve a betegpreferencia és mellékhatások alapján választunk, illetve váltunk a későbbiekben (2. táblázat).

Az egyes dopaminagonisták ekvivalens dózissal azonnal válthatók egymásra, nem szükséges átfedő titrálás. Ennek különös gyakorlati jelentősége táplálási korlátozottság (pl. műtét) akut jelentkezése (rotigotintapaszt többnyire ilyenkor is alkalmazható) vagy gyógyszerellátási zavar esetén lehet, amikor a készítmények

hirtelen elhagyása kapcsán levodopára nem reagáló dopaminagonista-megvonási szindróma alakulhat ki pszichés tünetekkel. A per os dopaminagonisták (pramipexol, ropinirol) gyors felszívódású és retard készítmények formájában egyaránt elérhetőek, az adherencia javítása céljából az esetek többségében az utóbbi formában célszerű őket alkalmazni. Az impulzuskontroll-zavarok (szerencsejáték-szenvedély, fokozott vásárlási kényszer, hiperszexualitás) ugyan igen ritka, de súlyos egzisztenciális vagy intrafamiliaris problémát okozó mellékhatásai lehetnek mindhárom dopaminagonistával való kezelésnek, így arra különös figyelmet kell fordítani, beleértve arra hajlamosító személyiségjegyek auto-, illetve heteroanamnesztikus felmérését. A másik kiemelendő mellékhatás a nappali aluszékonyság kérdésköre, hiszen a dopaminagonisták alkalmazása többnyire fiatalabb, sokszor gépjárművezetői engedéllyel rendelkező PK-os betegpopulációban történik, így erre a balesetveszély elkerülése érdekében külön fel kell hívni mind a beteg, mind a hozzátartozók figyelmét.

### LEVODOPA

A levodopaterápia során törekedni kell arra, hogy megfelelő tünetkontroll esetén (add-on szerek lehetőségét is figyelembe véve) minél tovább 400 mg összdózis alatt maradjunk, így késleltessük a motoros komplikációk kialakulását, amelynek esélye 600 mg összdózis felett

jelentősen emelkedik, fiatalabb betegeknel többnyire 2-4, míg idősebb betegek esetén többnyire 4-6 évnvi levodopakezelést követően szinte törvényszerűen megjelenik (7). Az adagolási frekvencia meghatározásánál (kezdetben többnyire háromszori) figyelembe kell venni a főétkezések időpontját (gyógyszerbevitel legalább 1 óra különbséggel), mivel az étkezések befolyásolhatják a gyomorürülést, és nagyobb fehérjetartalmú étel esetén interferencia léphet fel a levodopa vékonybélből való felszívódásával is. Az egyenletes hatás elérése céljából az ébren töltött időszakot nagyjából egyenlő részekre osztjuk a gyógyszer adagolási frekvenciájának megfelelően. Fontos, hogy a diszpergálódó formuláknak csak a későbbiekben részletezésre kerülő indikációban van helyük, nem helyettesíthetik a standard készítményeket. Jelentősebb mellékhatások között a hallucinációt, a zavart állapotot, az agitációt, az ortosztatikus hipotenziót, a szédülést, a hányingert, a hányást, a dyskinesiat és a dopamindiszregulációs szindrómát (kontrollálatlan gyógyszerbevitel) kell megemlítenünk. A kezelést, főleg nagyobb dózisok esetén, nem szabad hirtelen elhagynunk, mivel fennáll a malignus neuroleptikus szindróma kialakulásának esélye. Levodopaterápia indításának vonatkozásában relatív/abszolút ellenjavallatot jelent a szűk zugú zöld hályog, pszichotikus tünetekkel járó pszichiátriai megbetegedések, dekompenzált endokrin-, vese-, máj- vagy szívbetegség. Nem adható 25 éves életkor alatt (csontfejlődés befejeződése), valamint a kezelés során fokozott figyelmet kell fordítanunk melanoma irányába.

## NEM ESZKÖZÖS TERÁPIA- OPTIMALIZÁLÁS PARKINSON-KÓRBAN MOTOROS KOMPLIKÁCIÓKKAL VAGY AZOK NÉLKÜL

A korábban már említett wearing off (a levodopa hatása nem tart ki a következő adagig) megjelenése esetén KOMT-gátló, MAO-B-gátló, dopaminagonista, amantadin vagy antikolinerg szer add-on alkalmazása (idősebb populációban óvatosan), vagy elhúzódó felszívódást biztosító levodopaformulázás használata (egyedi engedélyeztetés alapján) jön szóba (8). Kora reggeli, jelentős fokú mozgáskorlátozottság, általában gyomorürülési zavarból adódó késleltetett hatásmegjelenés, vagy off

állapotban jelentkező kóros, fenntartott izomfeszülés (disztónia), illetve jelentős mértékű éjszakai off állapot jelentkezése esetén eseti diszpergálódó levodopakészítmény, továbbá az utóbbinál éjszakai levodopaadag, illetve esti dopaminagonista beiktatása jön szóba (8). Dyskinesia megjelenése esetén az egyes levodopadózisok nagyságának csökkentése az adagolási frekvencia esetleges növelése mellett, valamint KOMT- és MAO-B-gátlók elhagyása, amantadin alkalmazása segíthet (8). Az említett gyógyszeres lehetőségek mellett fizioterápia, ergoterápia, logopédia, neuropszichológiai támogatás, dietetikai tanácsadás alkalmazása is kiemelt jelentőségű.

## A NEM MOTOROS TÜNETEK SPECIÁLIS KEZELÉSI SZEMPONTJAI

Depresszió esetén elsősorban venlafaxin, esetleg duloxetin alkalmazását támogatja a legnagyobb evidencia (9). Apátia és/vagy kognitív funkciózavar esetén egyedi engedélyeztetés követően rivastigmin használata jön szóba (9). Pszichotikus tünetek kapcsán a legnagyobb evidenciaszint a klozapin alkalmazását támogatja, amely mellett rendszeres vérképellenőrzés szükséges, a jó klinikai gyakorlat alapján kvetiapin is használható (9). Gastro paresis esetén dopaminagonisták és levodopa bevezetése kapcsán átmenetileg domperidon alkalmazható, míg a krónikus székrekedés kezelése kapcsán a makrogol rendelkezik a legnagyobb evidenciaszinttel, amennyiben az életmódbeli tényezők változtatása önmagában nem segít (9). Ortosztatikus hipotenzio kapcsán fludrokortizon használható, míg vizeletinkontinencia esetén mirabegron vagy antikolinerg szerek (pl. solifenacin, oxybutinin) alkalmazása jön szóba, habár ez utóbbiak az esetlegesen fennálló kognitív funkciózavar fokozódásához vezethetnek (9). Erektiles diszfunkció esetén sildenafilil használható (9).

## ESZKÖZÖS TERÁPIÁK ELŐRE- HALADOTT PARKINSON-KÓRBAN

A kezelés alatt álló betegek hozzávetőlegesen 50%-a szenved előrehaladott PK-ban, közülük akár 60% lehet alkalmas a három, Magyarországon is elérhető eszközös terápia valamelyikére. Így amennyiben az imént rész-



letezett, megfelelően alkalmazott gyógyszeres lehetőségek mellett a betegek motoros és nem motoros tüneteinek vonatkozásában nem érhető el egyensúlyi állapot, úgy mindenképpen a mozgászavarok kezelésében jártas centrumellátást végző neurológusnak szükséges a beteget referálni, hogy amennyiben a részletes tájékoztatást és állapotfelmérést követően a beteg az általa is elfogadott eszközös terápiára alkalmasnak bizonyul, úgy egyénre szabott döntés keretében az mielőbb elindulhasson. A három, eszközös terápia közül a legkevésbé invazív az apomorfint és -pumpakezelés. A pen általi, bőr alatti injekció formájában adott szer indikációi nagyrészt megegyeznek a diszpergáló levodopakészítménynél leírtakkal, ugyanakkor gyorsabb és biztosabb hatás érhető el általa, és napi ötszörinél gyakoribb injekcióigény esetén kerülhet sor a pumpakezelés bevezetésére. A mélyagyi stimulációs kezelés jelentősen képes a motoros fluktuáció és tremor mérséklésére, viszont a beszéd- és nyelészavar, tartási instabilitás vonatkozásában javulás nem várható. A levodopa/karbidopa intesztinális gélkezelés alkalmazása többnyire mélyagyi stimulációra már nem alkalmas betegeknél jön szóba a jelentős fokú motoros fluktuáció csökkentése céljából. E keze-

lés alkalmazása nélkül az igen előrehaladott stádiumban lévő betegek sokszor már ágyhoz kötöttek lennének.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A rendelkezésre álló széles, gyógyszeres és eszközös repertoár lehetővé teszi a heterogén PK-s populációban mind motoros, mind nem motoros tünetek vonatkozásában egyénre szabott terápia alkalmazását, amelynek beállítása időnként komoly kihívás elé állítja még a mozgászavarok ellátásában jártas neurológusokat is, így kérdéses esetekben a betegek centrumellátás keretében történő konzultációja javasolt.

### Szerzői érdekeltségek

A szerzők az elmúlt 5 évben előadásokért kapott honoráriumban, konferencia- és azzal kapcsolatos utazási támogatásban, valamint oktatási támogatásban részesültek az Abbvie, az Abbott, az EVER Pharma, a Goodwill Pharma, a Krka, a Medtronic, a Sandoz, a TEVA és az UCB magyarországi képviselői által. A jelen összefoglalóban közölt adatok a szerzők saját véleményét tükrözik, a felsorolt támogatások azt nem befolyásolták.

## IRODALOM

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30: 1591–601.
2. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/IMDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013; 20: 5–15.
3. Rogers G, Davies D, Pink J, et al. Parkinson's disease: summary of updated NICE guidance. *BMI* 2017; 358: j1951.
4. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34: 2063–73.
5. Binde CD, Tsvete IF, Gåsemeyer J, et al. A multiple treatment comparison meta-analysis of monoamine oxidase type B inhibitors for Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84: 1917–27.
6. Zhou C-Q, Zhang J-W, Wang M, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2014; 21: 1094–101.
7. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2498–508.
8. Pirtošek Z, Bajenaru O, Kovács N, et al. Update on the management of Parkinson's disease for general neurologists. *Parkinsons Dis.* 2020; 2020: 9131474.
9. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease – an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019; 34: 180–98.