

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинско згрижување преку практикување на медицина заснована на докази при постоење на Паркинсонова болест.

Член 2

Начинот на третман на Паркинсоновата болест е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување при Паркинсонова болест по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на медицинското згрижување, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-8942/2
30 ноември 2013 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

МЗД Упатство
4.01.2012

- Етиологија
- Симптоми
- Дијагноза
- Третман
- Посебен третман-поврзани проблеми
- Поврзани извори
- Референци

ЕТИОЛОГИЈА

- Почетокот на болеста е на возраст од 50-70 години, средна возраст 62 години.
- Моторните симптоми настануваат заради деструкција на невроните во стриатонигралните регии и консеквентното намалување на допаминот во corpus striatum.
- Етиологијата е непозната во повеќе случаи. Во ретки случаи причината може да биде генски дефект.
- Симптомите кои се слични на паркинсонските, се нарекуваат “Паркинсон плус синдром”.
- Секундарниот јатроген паркинсонизам е честа несакана појава кај пациентите кои употребуваат антипсихотични лекови или metoclopramide.
- Другите ретки случаи од секундарниот паркинсонизам ги вклучуваат состојбите на труење (јаглороден моноксид, манган, МТРТ¹, метанол), циркулаторните заболувања, туморите и мозочните повреди.

СИМПТОМИ

- Во почетокот обично е унилатерален. ***Посомневајте се и на други причини ако пациентот има симетрична, билатерална симптоматологија без тремор.***
- Најчесто има:
 - Тремор во мир кај апроксимативно 75% од болните.
 - Хипокинезија;
 - Зголемен тонус на мускулите (ригидност).
- Други:
 - Мускулна болка;
 - Абнормален став;
 - Тенденција за паѓање;
 - Нарушување на автономниот нервен систем (опстипација, импотенција, ортостатска хипотензија, уринарна итност и тешкотии во празнењето);
 - Лигавење, тешкотии во голтањето;
 - Масна кожа;
 - Нарушен осет за мирис;
 - Нарушување во однесувањето за време на REM фазата;
 - Депресија (кај околу 40- 50% од случаите), апатија и анксиозност;

¹ 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridone.

- Деменција во подоцнежните фази од болеста (во повеќе од 30% од случаите);
- Халуцинации и психотични симптоми, поврзани со лекови.
- Почести се лесните нарушувања на меморијата отколку деменцијата.
- Треморот е груб и ослабува за време на движењето.
- Вилицата може да трепери, додека главата обично не се движи („не-не” движењето е малку веројатно за Паркинсоновата болест).
- Ригидноста може да биде почувствувано континуирано (феномен на оловна шипка) или како ритмично повторуван отпор (феномен на запчаник), зависно од типот на треморот.
- Хипокинезијата се манифестира како осиромашување на движењата (акинезија) или бавност во движењата (брадикинезија).
- Лицевата експресија и трепкањето со очите се редуцирани, лицето станува масковидно, говорот може да биде монотон.
- Пишувањето станува побавно и ракописот се смалува (микрографија).
- Рацете се држат свиткани до појасот/струкот и отсутствува нивното нишање при чекорењето, чекорите се скусуваат и одот станува несмасен и бавен.
- Со време, ставот на телото станува поднаведнат.
- Тенденцијата за паѓање може да биде поврзана и со моторните тегоби и со ортостатската хипотензија.
- Психолошките и физиолошките стресови ги засилуваат симптомите.
- Сите пациенти ги немаат сите симптоми.

ДИЈАГНОЗА

- **Размислувајте за Паркинсоновата болест ако пациентот има две од трите главни симптоми (тремор, хипокинезија, ригидност).**
- Симптомите не започнуваат бргу во текот на неколку дена или недела.
- Паѓањето и деменцијата не се присутни во почетната фаза.
- Знаците не вклучуваат хиперрефлексија или позитивен Бабински.
- Најчесто погрешно поставена дијагноза е кај случаите со есенцијален тремор.
- **Исклучете ги болестите во кои има дополнителни симптоми од оние кај Паркинсоновата болест:**
 - Прогресивна супрануклеарна парализа (ограничена подвижност на очите);
 - Мултипна системска атрофија (назначена ортостатска хипотензија);
 - Кортикобазална дегенерација (унилатерална ригидност на екстремитетите, апраксија);
 - Хидроцефалус со нормален притисок (атаксија на долните екстремитети, инконтиненција);
 - „Lewy body” деменција (рана деменција, халуцинации);
 - Мултиинфарктен синдром (емоционални нарушувања и нарушувања на меморијата, спастичност и/или позитивен Бабински, нема тремор во мир);
 - Alzheimer-ова болест (тешка деменција);
 - Паркинсонова болест индуцирана од лекови (бргу започнува, треморот поретко се јавува);
- Некои болести предизвикуваат паркинсонизам („Lewy body” деменцијата, мултипната системска атрофија, кортикобазалната дегенерација, прогресивната супрануклеарна парализа). Тие не може со сигурност да бидат разликувани од Паркинсоновата болест во првите години од болеста.

ТРЕТМАН

- Се состои од вежби, лекови и понекогаш хируршки третман.
- Вежбањето (ннд-**D**) има за цел да го одржи функционалниот капацитет, рамнотежата и слободното движење во зглобовите.

- **Концептот за третманот треба да го подготвува неврологот**, особено за помладите пациенти (т.е. тие кои уште работат), за да се минимизираат несаканите ефекти од долгото лекување.
- Третманот со лекови се одбира индивидуално, зависно од возраста и од другите болести.
- Цел на третманот не е потполно ослободување од симптомите.
- Пациентите треба да бидат информирани за ефектите од лековите. Тие треба да бидат поттикнувани да водат евиденција за лековите, порциите и ефектот од лекот во текот на 2-3 дена пред контролата.

Леводопа

- Допаминаергиските клетки го трансформираат леводопа во допамин.
 - Употребуван паралелно со инхибитор на декарбоксилазата (carbidopa, benserazide), кој го инхибира метаболизмот на леводопата надвор од ЦНС, ги намалува периферните несакани ефекти.
 - Почетните дози се ниски (50mg три пати на ден), дозата се зголемува постепено во интервали од 3-5 дена до 100-200mg три пати на ден, зависно од одговорот и несаканите ефекти.
- Апсорпцијата варира индивидуално, дури може да е потребна и повисока доза.
- За подобра ефикасност, лекот се распределува за време на будниот период во денот. Во раните фази на лекувањето (првите неколку дена), лекот треба да биде земен околу 7 часот наутро, на пладне и 17 часот попладне, (на интервали од околу 5 часа), ако пациентот е буден од 7-22 часот.
 - Во првите 1-2 месеци од третманот, лекот се зема со храна (период на привикнување), подоцна на празен стомак, т.е. околу 30-45min. пред оброкот за да се обезбеди подобар и посигурен почеток на дејството и апсорпцијата (биорасположливост). Некои депо препарати се исклучоци од ова правило, бидејќи тие малку полесно се апсорбираат ако пациентот јадел барем малку.
 - Биолошката искористеност на депо препаратите е околу 70%, споредена од таа на стандардните лекови, пикот на концентрацијата во плазмата е понизок, времетраењето на ефектот е подолго и почетокот на дејството е побавен (во текот на 2 часа). Ефектот на стандардните препарати почнува за 45 минути, освен ако тие не биле изцвакани пред нивното голтање. Најбргу почнуваат да дејствуваат препаратите растворливи во вода (Quick®).
 - Лекот е ефикасен за ригидноста и за нарушувањето во движењето, несаканите ефекти во почетокот се подносливи.
 - Несакани ефекти:
 - Гастроинтестинални (гадење, гастрична болка, жиговина);
 - Вртоглавица, потење;
 - Конфузност, халуцинации;
 - Срцеви аритмии (не често).
 - Антипсихотиците и metoclopramide го намалуваат ефектот.
 - Долготрајниот третман со леводопа предизвикува дискинезија или дистонија кај многу пациенти. Намалувањето на дозата ги ослабува овие симптоми, но паралелно со нив и симптомите на Паркинсоновата болест се влошуваат. Друг карактеристичен проблем е скратување на должината на дејството на леводопата (of феномен). Се регистрираат дневни осцилации во кондицијата на пациентот.
 - Помладите пациенти се поподложни на дискинезиите. Бидејќи се очекува долг период на лекување на овие пациенти, лекувањето се започнува со лекови кои не предизвикуваат појава на дискинезии ако се користат како монотерапија (на пример MAO-B инхибитори и допамин агонисти). Почетокот на терапијата со леводопа може да се одложи или барем дневната доза да биде намалена.

- Кај посложените случаи за третман со леводопа, би можело да се препорачаат индивидуални дози од леводопа и карбидопа (Duodopa[®]). Со помош на перкутана ендоскопска гастростома (PEG) медикаментите директно се внесуваат во тенкото црево.

MAO-B инхибитори (selegiline, rasagiline)

- Тие делуваат како MAO-B инхибитори, го потенцираат дејството на леводопата. Selegiline се дава наутро 5-10mg, rasagiline 1mg наутро.
- Паралелното користење на MAO-A инхибитори е контраиндицирано (ризик за хипертезивна криза).
- Selegiline ја засилува ортостатската хипотензија и доведува до нарушување на сонот.
- Според некои докази MAO-B инхибиторите може да ја забават прогресијата на болеста, резултатите од некои студии се контрадикторни (ннд-**B**).

Entacapone

- Entacapone е инхибитор на catechol-O-methyltransferase (COMT) ензимот. Бидејќи леводопата е супстрат од COMT ензимот, entacapone го забавува метаболизмот на леводопа во телото и така го пролонгира ефектот.
- Се зема една таблетка (200mg) паралелно со леводопа.
- Корисен е за пациентите кои страдаат од “on-off” флукуациите (ннд-**A**).
- Entacapone не делува на максималната концентрација на леводопата ако се користат стандарни леводопа препарати, но заедно со депо-леводопата може да ја зголеми концентрацијата.
- Entacapone може да ги влоши допаминергиските несакани ефекти, продолжувајќи го траењето на дискинезиите (ннд-**C**). Со депо-леводопата, јачината на дискинезиите може да се зголеми. Во вакви случаи поединечната доза на леводопата треба да биде редуцирана.
- Може да предизвика дијареја, абдоминална болка и да ја обои уината.
- Освен таблети од 200mg entacapone, достапен е и препарат на комбинација од леводопа, карбидопа и entacapone во една таблета.

Допамински агонисти

- Ги стимулира рецепторите на допамин, т.е. дејствува како допамин.
 - Некои лекови, bromocriptine (ннд-**C**), cabergoline (ннд-**B**), се ерготамински деривати, додека некои од поновите препарати (pramipexole (ннд-**A**), ropinirole (ннд-**C**), rotigotine) не се.
- Пациентот треба бавно да се навикнува на лекот.
- Лекувањето се започнува со ниски дози, дозата постепено се зголемува, најчесто во текот на 4-8 недели, до дозата на одржување.
 - Допаминските агонисти не се така ефикасни како леводопата, но се поефикасни од amantadine, антихолинергиските лекови и MAO-B инхибиторите.
- Предноста на овие лекови, споредено со леводопата, е нивното подолготрајно дејство, полуживотот на овие лекови е неколку часа (леводопа 1 час).
 - Несаканите ефекти се исти како кај леводопата, но многу почести.
 - Може да се јават гадење (ннд-**B**) и повраќање во иницијалната фаза од третманот. Халуцинациите (ннд-**B**), отокот на долните екстремитети и ортостатизмот се најчестите несакани ефекти при подолготрајното лекување. Повозрасните пациенти подобро ги поднесуваат лековите отколку помладите.

- Заспивањето е посебен несакан ефект. Пациентот може ненадејно да заспие. Овој феномен е опишан кај сите агонисти на допаминот, исто така се јавуваат и алтерации во однесувањето, како што е зголемено либидо и патолошко коцкање.
- Ерготаминските деривати може да предизвикаат плеврит и фиброза во белите дробови, срцевите валвули и стомакот. Исто така, се јавува насобирање на течност во плеврата, забрзана седиментација и зголемен CRP. Плевралната течност се губи кога се прекинува со земањето на лекот, а пулмоналната фиброза може да биде ирреверзибилна и да доведе до трајно нарушување на респираторната функција.
- Кога се користат ерготаминските деривати, индицирано е следење на седиментацијата и CRP на секои 6 месеци. Индициран е и EKG.
- Пациентот кој развил плеврит може да користи и неерготамински агонисти. Промената со друг ерготамински агонист води до рекурентност на состојбата.
- Употребата на неерготаминските деривати може да биде препорачана заради поголема безбедност.
- Ароморфинот е стар агонист на допаминските рецептори. Во Европа има самоинјектор на ароморфин за супкутана администрација и систем за инфузија кој наликува на инсулинска пумпа.
- Ефектот на апоморфинот започнува за неколку минути и трае кратко (1-2 часа).

Антихолинергиски лекови

- Сите пациенти имаат корист од антихолинергиските лекови, но и несаканите ефекти се чести.
- Третманот започнува со ниски дози, кои се зголемуваат постепено додека не се постигне задоволителен одговор или, пак, со појавата на несаканите ефекти се спречува понатамошното зголемување на дозата.
- Несаканите ефекти од антихолинергиските лекови се: влошување на глаукомот со остар агол (нетретиран), нарушување во меморијата дури и кај пациентите со нормална меморија, нарушувања во видот, конфузност (треба да се запомни ако пациентот има дефицит во меморијата), сувост на устата, опстипација, уринарна ретенција (ако пациентот има хипертрофија на простата).

Amantadine

- Примарно е направен против инфлуенција А.
- Поволниот ефект на лекот врз симптомите на Паркинсоновата болест бил откриен случајно.
 - Механизмот на дејство долго бил нејасен, сè до моментот кога е откриено блокирањето на еден рецептор (N-methyl-D-aspartate, NMDA), на тој начин се идентифицира еден од механизмите.
 - NMDA рецепторите се поврзани со дискинезиите, нивната редукција стана една од индикациите за употреба на амантадинот.
 - Ефикасноста е споредлива со антихолинергичките, иако има малку докази од рандомизирани, контролирани студии (ннд-**D**).
- Третманот може да започне со терапевтски дози, а несаканите ефекти не се чести.
- Некогаш може да се јави толеранција.
 - Најтежок несакан ефект е livedo reticularis. Исто така, може да се јави и оток на долните екстремитети.

Стереотаксична хирургија

- Електричната стимулација што се изведува со помош на електрода која стереотаксично се имплантира во мозокот ги замени претходно изведуваниите невроаблативни процедури-таламотомија, палидотомија (ннд-**C**).
- Електродата може да се имплантира унилатерално/билатерално.

- Стимулацијата на супталамичните јадра може да помогне во осцилациите на состојбата (дискинезии, on-off феноменот) (ннд-**B**).
- Таламичната стимулација може да биде од корист во третманот на треморот.

ПОСЕБЕН ТРЕТМАН-ПОВРЗАНИ ПРОБЛЕМИ

- Дистонија:
 - Дистонијата е долготрајна и понекогаш болна, мускулна контракција.
 - Леводопата е корисен за нејзиниот третман, интензитетот на дистонијата може да се зголеми со порастот и падот на концентрацијата на лекот во плазмата.
 - Дистонијата која се јавува наутро или навечер може да се третира со агонисти на допаминските рецептори, бидејќи овие лекови имаат долготрајно дејство. Дијазепам (5mg) би требало да се зема пред спиење.
 - Наутро, најбрзиот ефект од леводопата се постигнува со Quick® формата на препаратот.
- Конфузност и халуцинации, поврзани со антипаркинсонските лекови:
 - Често пати е тежок проблем.
 - Кај подолготрајната болест и кај постарите лица, конфузноста е во корелација со оштетувањето на когнитивните функции и се јавува и кај некои други антипаркинсонски, освен леводопата:
 - Конфузноста обично се јавува кај агонисти на допаминските рецептори (ннд-**B**). Дозата мора да биде намалена или да се прекине лекот, да се надомести со зголемување на дозата на леводопата.
 - Класичните невролептици не може да се користат, бидејќи овие лекови ги блокираат допаминските рецептори и ги влошуваат симптомите на Паркинсоновата болест.
 - Таканаречените нетипични невролептици, како quetiapine, може да се користат ако се започне со ниски дози (седацијата може да го спречи давањето).
 - Лековите за Alzheimer-овата болест може да бидат корисни во третманот на психозата. Овие лекови може да ги засилат Паркинсонските симптоми.
 - Деменција:
 - Се разликува од Алцхајмеровата болест: помалку нарушување на помнењето, но повеќе во изведувањето на активностите;
 - Холинестеразните инхибитори може да се користат во третманот-најдобри резултати се постигнати со rivastigmine (ннд-**B**).
 - Третман на пациентот во крајна акинетска фаза:
 - Ефектот на леводопа се намалил, но и останатите лекови се без ефект;
 - Третманот е недоволен (основна грижа).

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

Кохранови прегледи

- Старата комбинација на бромокриптин/леводопа како стратегија во превенција на појавата на моторни компликации во третманот на Паркинсонската болест, можеби не е подобра од третманот само со леводопа (ннд-**C**).
- Третман на говорот може да ја зголеми јачината на гласот кај Паркинсоновата болест (ннд-**C**).
- Се чини дека физиотерапијата има ефект, иако нема точни податоци од контролните студии (ннд-**D**).
- Недоволни се податоците за ефектот на окупациската терапија кај Паркинсоновата болест (ннд-**D**).

- Нема суфициентни податоци за ефектот и за безбедноста на бета-блокаторите во третманот на треморот кај Паркинсоновата болест (ннд-**D**).
- Нема суфициентни податоци за ефектот на антидепресивите во третманот на депресијата кај Паркинсоновата болест (ннд-**D**).
- MAO-B инхибиторите може да имаат послаб ефект отколку леводопата и допамин агонистите во раната фаза на Паркинсоновата болест. Тие, можеби, ја редуцираат стапката на моторните осцилации, споредени со иницијалната леводопа-терапија и може даваат помалку значајни несакани ефекти отколку старите агонисти (ннд-**C**).
- Пациентите кои имаат нарушување на одот веројатно имаат повеќе корист од тренингот со фиксиран велосипед (ннд-**C**).
- Кај пациентите кои имаат додаток на леводопа-терапијата може да дојде до редуцирање на of-феноменот и ефективните леводопа дози, но ќе ја подобри општата способност на болните за сметка на дискинезиите и останатите несакани ефекти. Допамин агонистите може да овозможат многу поголема контрола отколку catechol-O-methyl transferase-инхибиторите (COMT) и monoamine oxidase typ B-инхибиторите (MAOBI) (ннд-**C**).

Други информативни прегледи

- Clozapine-от има поголем ефект во третманот на психозите кои се индуцирани со лекови кај Паркинсоновата болест (ннд-**C**).

Интернет извори

- Young adult-onset Parkinsonism. Orphanet ORPHA2828
- Progressive supranuclear palsy. Orphanet ORPHA683
- Multiple system atrophy. Orphanet ORPHA102
- Corticobasal degeneration. Orphanet ORPHA278
- Familial Parkinson's disease dementia. Orphanet ORPHA33540

Литература

- Lewitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. N Engl J Med 2008 Dec 4; 359(23):2468-76. **PubMed**
- Authors: This article is created and updated by the EBMG Editorial Team Article ID: rel00186 (036.047)© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

РЕФЕРЕНЦИ

1. van Hilten JJ, Ramaker CC, Stowe R, Ives NJ. Bromocriptine/levodopa combined versus levodopa alone for early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2007 Oct 17; (4):CD003634. **PubMed**
2. Deane KH, Whurr R, Playford ED, Ben-Shlomo Y, Clarke CE. Speech and language therapy for dysarthria in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2001; (2):CD002812. **PubMed**
3. Deane KH, Jones D, Playford ED, Ben-Shlomo Y, Clarke CE. Physiotherapy for patients with Parkinson's Disease: a comparison of techniques. Cochrane Database Syst Rev 2001; (3):CD002817. **PubMed**
4. Dixon L, Duncan D, Johnson P, Kirkby L, O'Connell H, Taylor H, Deane KH. Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jul 18; (3):CD002813. **PubMed**
5. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Beta-blocker therapy for tremor in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003; (1):CD003361. **PubMed**
6. Shabnam GN, Th C, Kho D, H R, Ce C. Therapies for depression in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3):CD003465.
7. Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009 Oct 7; (4):CD006661. **PubMed**

8. Mehrholz J, Friis R, Kugler J, Twork S, Storch A, Pohl M. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20; (1):CD007830. **PubMed**
9. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, van Hilten, Wheatley K, Gray R, Handley K, Furnston A. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jul 7; 7(7):CD007166. **PubMed**
10. Frieling H, Hillemacher T, Ziegenbein M, Neundörfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007 Feb; 17(3):165-71. **PubMed DARE**
11. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jul 20; (3):CD004898. Assessed as up-to-date: 8 Nov 2011 **PubMed**
12. Clarke C, Moore AP. What are the effects of drug treatments in people with early stage Parkinson's disease. *Clinical Evidence* 2005; 13:1661-1677.
13. 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. **PubMed**
14. Shepherd J, Clegg A. Entacapone as an adjunctive treatment to levodopa in Parkinson's disease. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development. Development and Evaluation 1999; 1-50. **DARE**
15. McAuley L. Entacapone: adjunctive use in patients with advanced Parkinson's disease. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2000:4. **DARE**
16. van Hilten JJ, Ramaker CC, Stowe R, Ives NJ. Bromocriptine versus levodopa in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4):CD002258. **PubMed**
17. Clarke CE, Deane KD. Cabergoline versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1):CD001519. **PubMed**
18. Clarke C E, Speller J M, Clarke J A. Pramipexole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3):CD002261. **PubMed**
19. Clarke C E, Speller J M, Clarke J A. Pramipexole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3):CD002261. **PubMed**
20. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16; (2):CD006564. **PubMed**
21. Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD003468. **PubMed**
22. Kottler A, Hayes S. Stereotactic pallidotomy for treatment of Parkinson's disease. *Technology Assessment Program* 1998; 8:1-17. **DARE**
23. Weaver FM, Follett K, Stern M et al, for the CSP 468 Study Group. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD, CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009 Jan 7; 301(1):63-73. **PubMed**
24. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1):CD004747. **PubMed**

Authors: Seppo Kaakkola Previous authors: Heikki Teräväinen Article ID: ebm00798(036.047)©2012Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 04.01.2012, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до јануари 2017 година.**