



درمان و مدیریت بیماری پارکینسون (قسمت اول)

ترجمه: دکتر گیتی حاجبی

گروه بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

ملاحظات رویکرد

(تعدیل کننده بیماری) تقسیم کرد. در حال حاضر، هیچ درمان نوروپروتکتیو یا تعدیل کننده بیماری اثبات شده‌ای وجود ندارد. لوودوپا، همراه با کاربی دوپا، یک مهارکننده دکربوکسیلاز محیطی (PDI)، استاندارد طلایی درمان علامتی بیماری پارکینسون است. کاربی دوپا از دکربوکسیلاسیون لوودوپا به دوپامین در گردش خون سیستمی جلوگیری می‌کند و امکان توزیع بیشتر لوودوپا در سیستم عصبی مرکزی را فراهم می‌کند. لوودوپا با کمترین عوارض جانبی در کوتاه‌مدت، بیشترین فایده ضدپارکینسونی را برای علایم

هدف از مدیریت پزشکی بیماری پارکینسون، کنترل علایم و نشانه‌ها تا زمان ممکن و در عین حال به حداقل رساندن اثرات نامطلوب است. مطالعات نشان می‌دهند که اگر درمان در زمان تشخیص یا زمان کوتاهی پس از تشخیص شروع نشود، کیفیت زندگی بیمار به سرعت بدتر می‌شود.

درمان علامتی و نوروپروتکتیو

درمان دارویی بیماری پارکینسون را می‌توان به درمان علامتی و نوروپروتکتیو

داروهای علامتی ضد پارکینسون معمولاً کنترل خوبی بر علائم حرکتی بیماری پارکینسون برای ۴ تا ۶ سال فراهم می‌کنند. پس از این، ناتوانی با وجود بهترین مدیریت پزشکی اغلب پیشرفت می‌کند و بسیاری از بیماران دچار عوارض حرکتی طولانی‌مدت، از جمله نوسانات و دیسکینزی می‌شوند. علل دیگر ناتوانی در اواخر بیماری شامل بی‌ثباتی وضعیتی (مشکل تعادل) و دمانس است. بنابراین، درمان علامتی برای اواخر بیماری نیاز به استراتژی‌های متفاوتی دارد.

اهداف نوروپروتکتیو تراپی، کند کردن، مسدود کردن یا معکوس کردن پیشرفت بیماری است. این درمان‌ها به‌عنوان درمان‌هایی تعریف می‌شوند که از دست رفتن نورون‌های دوپامین را کند می‌کنند. اگرچه هیچ درمانی به‌عنوان نوروپروتکتیو ثابت نشده است، علاقه به اثرات طولانی‌مدت مهارکننده‌های MAOB وجود دارد. سایر عواملی که در حال حاضر تحت بررسی هستند عبارتند از: کراتین و ایسرادپین. هر چه بیمار جوان‌تر باشد، محققان بر ملاحظات بلندمدت برای هدایت درمان اولیه تاکید بیشتری دارند. بیماران جوان امید به زندگی بیشتری دارند و بیشتر در معرض نوسانات حرکتی و دیسکینزی هستند. برای بیماران مسن‌تر و آنهایی که دچار اختلال شناختی هستند، تاکید کمتری بر ملاحظات بلندمدت می‌شود. در عوض، تمرکز بر ارایه منافع علامتی کافی در کوتاه‌مدت، با کمترین عوارض جانبی ممکن است.

و نشانه‌های حرکتی دارد. با این حال، استفاده طولانی‌مدت آن با ایجاد نوسانات حرکتی (wearing off) و دیسکینزی همراه است. هنگامی که نوسانات و دیسکینزی‌ها مشکل‌ساز می‌شوند، رفع آن‌ها دشوار است. مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز (MAO)B را می‌توان برای درمان اولیه بیماری زودرس در نظر گرفت. این داروها مزیت علامتی خفیفی دارند، پروفایل‌های عوارض جانبی عالی دارند و براساس یک بررسی کارکین، نتایج بلندمدت را در شاخص‌های کیفیت زندگی ۲۰ تا ۲۵ درصد بهبود بخشیده‌اند. آگونیست‌های دوپامین (روپینی‌رول، پرامی‌پکسول) در مقایسه با لوودوپا، فواید علامتی متوسطی را ارایه می‌کنند و ایجاد دیسکینزی را به تاخیر می‌اندازند. بیماران که آگونیست‌های خوراکی دوپامین دریافت می‌کنند، باید از نظر عوارض جانبی به‌صورت پیوسته غربالگری شوند. یک بررسی از پایگاه‌های اطلاعاتی Cochrane و PubMed از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۸ نشان داد که این عوامل باعث افزایش ۱۵ درصدی عوارض جانبی مانند خواب‌آلودگی، به خواب رفتن ناگهانی، توهم، ادم و اختلالات کنترل تکانه (به‌عنوان مثال، قمار، خرید، استفاده از اینترنت، سکس پاتولوژیک و احتکار) می‌شوند. توجه داشته باشید که بیماران ممکن است تمایلی به ذکر این رویدادها نداشته باشند یا ممکن است آن‌ها را به درمان خود نسبت ندهند.

گزارش می‌دهد که تشخیص پزشکی افسردگی در بیماری پارکینسون کم است و در کمتر از ۳۰ درصد موارد بالینی ثابت شده است. عوامل زیادی وجود دارند که تشخیص آن را در این بیماران مختل می‌کنند و افسردگی بیشترین تأثیر را بر کیفیت زندگی بیماران مبتلا به پارکینسون دارد.

در سال ۲۰۱۰، AAN دستورالعمل‌هایی را در مورد درمان علائم غیرحرکتی بیماری پارکینسون منتشر کرد. توصیه‌ها شامل این موارد بودند:

- سیلدنافیل سیترات (ویاگرا) ممکن است برای درمان اختلال نعوظ در نظر گرفته شود.
- پلی‌اتیلن گلیکول ممکن است برای درمان یبوست مدنظر قرار گیرد.
- مودافینیل باید برای بیمارانی در نظر گرفته شود که به‌طور ذهنی دچار خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز می‌شوند.
- برای بی‌خوابی، شواهد برای حمایت یا رد استفاده از لوودوپا برای بهبود پارامترهای عینی خواب که تحت تأثیر علائم حرکتی قرار نمی‌گیرند، کافی نیست. شواهد همچنین برای حمایت یا رد استفاده از ملاتونین برای کیفیت بد خواب، کافی نیست.
- لوودوپا/ کربی دوپا باید برای درمان حرکات دوره‌ای اندام در خواب در بیماری پارکینسون در نظر گرفته شود، اما داده‌های کافی برای حمایت یا رد استفاده از آگونیست‌های دوپامین‌غیرارگوت برای درمان این بیماری یا سندروم پای بی‌قرار وجود ندارند.

برای بیمارانی که دارای نوسانات حرکتی و دیسکینزی هستند که نمی‌توان آن‌ها را به اندازه کافی با دستکاری دارو مدیریت کرد، جراحی در نظر گرفته می‌شود. گزینه اصلی جراحی، تحریک عمقی مغز (DBS) است که تا حد زیادی جایگزین جراحی‌های ضایعه‌ای نوروآبلاسیون شده است. انفوزیون ژل روده‌ای لوودوپا/کربی دوپا در برخی کشورها در دسترس است و در کشورهای دیگر، از جمله ایالات متحده، در حال کارآزمایی بالینی می‌باشند.

علائم غیرحرکتی

اکنون مشخص شده که در بیماری پارکینسون، علائم غیرحرکتی ممکن است به اندازه علائم حرکتی یا بیشتر از آن در دسترس باشند. علائم غیرحرکتی را می‌توان به‌عنوان اتونومیك، شناختی/روانی و حسی طبقه بندی کرد و ممکن است شامل افسردگی، دمانس، توهم، حرکت سریع چشم (REM)، اختلال رفتار خواب (RMD)، هیپوتانسیون ارتواستاتیک و یبوست باشد. علائم غیرحرکتی نیز می‌توانند نوسان داشته باشند، به ویژه افسردگی، درد، بی‌حسی، پارستزی/دیستزی، آکاتیسیا و سندروم پاهای بی‌قرار. تشخیص علائم غیرحرکتی بیماری پارکینسون برای مدیریت مناسب ضروری است.

بیماران مبتلا به پارکینسون را از نظر افسردگی غربالگری و در صورت وجود، باید درمان شوند. یک دستورالعمل مبتنی بر شواهد از آکادمی نورولوژی آمریکا (AAN)

● دوپامین در گردش خون سیستمی جلوگیری می‌کند و امکان انتقال بیشتر لوودوپا به سیستم عصبی مرکزی را فراهم می‌کند. فرآورده‌های موجود در حال حاضر لوودوپا در ایالات متحده شامل قرص‌های لوودوپا/کاربی دوپا فوری رهش (Sinemet IR)، قرص لوودوپا/کاربی دوپا با رهش پایدار (Sinemet CR) و قرص‌های لوودوپا/کاربی دوپا دزانتگره خوراکی (Parcopa) می‌باشند. قرص دزانتگره خوراکی معادل بیولوژیکی لوودوپا/کاربی دوپا IR است، اما روی زبان بدون نیاز به بلعیدن آب حل می‌شود. قرص دزانتگره خوراکی در دهان جذب نمی‌شود، اما در بزاق به سمت مکان‌های جذب در روده کوچک حرکت می‌کند (جایی که سایر داروهای لوودوپا جذب می‌شوند).

لوودوپا/کاربی دوپا در ترکیب با entacapone، یک مهارکننده کاتکول - o - متیل ترانسفراز (COMT) نیز موجود است. هنگامی که انتاکاپون همراه با لوودوپا و کاربی دوپا تجویز می‌شود، سطوح پلاسمایی لوودوپا بالاتر و پایدارتر از تجویز لوودوپا و کاربی دوپا به تنهایی است. لوودوپا/کاربی دوپا/انتاکاپون در بیماری پارکینسون پیشرفته در بیماران با نوسانات حرکتی مفید است. در مطالعه STRIDE PD (Stalevo Reduction In Dyskinesia Evaluation)، بیماران مبتلا به بیماری اولیه پارکینسون تحت درمان با لوودوپا/کاربی دوپا/انتاکاپون (Stalevo) نسبت به بیمارانی که با لوودوپا/کاربی دوپا درمان

● متیل فنیدات ممکن است برای خستگی در نظر گرفته شود (توجه داشته باشید: متیل فنیدات پتانسیل سوءاستفاده و اعتیاد دارد).
● شواهد برای حمایت یا رد درمان‌های خاص هیپوتانسیون ارتواستاتیک، بی‌اختیاری ادرار، اضطراب و RMD کافی نمی‌باشند.

درمان علامتی، بیماری اولیه

داروهایی که معمولاً برای فواید علایم حرکتی در بیماری پارکینسون اولیه استفاده می‌شوند، که شامل لوودوپا، مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز (MAO)B و آگونیست‌های دوپامین هستند.

لوودوپا

لوودوپا، همراه با یک مهارکننده دوپادکربوکسیلاز محیطی مانند کاربی دوپا، استاندارد درمان علامتی بیماری پارکینسون است. این دارو بیشترین فایده آنتی‌پارکینسونی را با کمترین عوارض جانبی در کوتاه‌مدت ارائه می‌دهد. با این حال، استفاده طولانی‌مدت از لوودوپا با ایجاد نوسانات و دیسکینزی همراه می‌باشد. هنگامی که نوسانات و دیسکینزی‌ها مشکل‌ساز می‌شوند، رفع آن‌ها دشوار است. این اثرات نامطلوب دلیلی برای به تأخیر انداختن شروع لوودوپا است، در صورتی که جایگزین‌های دیگر قادر به کنترل علایم باشند.

لوودوپا/کاربی دوپا با دوز کم داده می‌شود و به آرامی افزایش می‌یابد. کاربی دوپا از دکربوکسیلاسیون لوودوپا به

می‌شود که مهارکننده‌های MAOB به‌عنوان درمان اولیه برای بسیاری از بیماران انتخاب خوبی باشد. هنگامی که مهارکننده MAOB به تنهایی برای کنترل علائم حرکتی کافی نباشد، می‌توان داروی دیگری (به‌عنوان مثال، آگونیست دوپامین یا لوودوپا) اضافه کرد.

سلژیلین به‌عنوان درمان کمکی (۵ میلی‌گرم هر صبح، حداکثر، ۱۰ میلی‌گرم روزانه) در درمان بیماری پارکینسون در بیماران تحت درمان با لوودوپا/کاربی دوپا استفاده می‌شود. راساژیلین برای درمان علائم و نشانه‌های بیماری پارکینسون به‌عنوان تک‌درمانی اولیه (۱ میلی‌گرم در روز) و به‌عنوان درمان کمکی (۰/۵ تا ۱/۰ میلی‌گرم در روز) با لوودوپا استفاده می‌شود. عوارض جانبی بالقوه شامل حالت تهوع، سردرد و سرگیجه است.

آگونیست‌های دوپامین

درمان اولیه با آگونیست دوپامین، که در صورت لزوم می‌توان لوودوپا را به آن اضافه کرد، با نوسانات حرکتی و دیسکینزی کمتری نسبت به لوودوپا به تنهایی در مطالعات آینده‌نگر و دوسوکور همراه است. آنالیزهای بعدی این مطالعات نشان می‌دهند که مزیت آگونیست‌های دوپامین در به تاخیر انداختن علائم حرکتی به دلیل توانایی آن‌ها در به تاخیر انداختن نیاز به لوودوپا/کاربی دوپا است. آگونیست‌های دوپامین که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل پرامی پکسول و روپینی رول هستند.

شده بودند، دچار دیسکینزی بیشتری شدند. بنابراین، لوودوپا/کاربی دوپا/انتاکاپون برای درمان بیماری اولیه توصیه نمی‌شود.

لوودوپا در ترکیب با یک مهارکننده دوپا دکربوکسیلاز با دوز کم شروع می‌شود و به آرامی برای کنترل علائم بالینی تیتراژ می‌شود. اکثر بیماران با دوز روزانه ۶۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم لوودوپا (معمولاً به ۳ یا ۴ بار در روز تقسیم می‌شود) به مدت ۳ تا ۵ سال یا بیشتر، پاسخ خوبی را تجربه می‌کنند. از دوزهای بالاتر از دوزهای لازم برای کنترل کافی علائم باید اجتناب شوند، زیرا دوزهای بالاتر خطر ابتلا به دیسکینزی را افزایش می‌دهند. در صورت بروز حالت تهوع، دوز لوودوپا را می‌توان بلافاصله بعد از غذا مصرف کرد. اقدامات اضافی برای کاهش حالت تهوع شامل افزودن کاربی دوپا اضافی یا تجویز دومپریدون (موجود در خارج از ایالات متحده) است. سایر عوارض جانبی شامل سرگیجه و سردرد است. در بیماران مسن، گیجی، هذیان، بی‌قراری، توهم و روان‌پریشی ممکن است بیشتر دیده شوند.

مهارکننده‌های MAOB

مهارکننده‌های MAOB، مانند selegiline و rasagiline، ممکن است برای درمان علامتی اولیه بیماری پارکینسون استفاده شوند. این داروها فواید علامتی خفیفی را ارائه می‌دهند، پروفایل اثرات جانبی عالی دارند و ممکن است نتایج بلندمدت را بهبود بخشند. این ویژگی‌ها باعث

بالای ۷۰ سال که ممکن است مستعد عوارض جانبی مانند توهّم آگونیست‌های دوپامین باشند و برای کسانی که احتمالاً فقط برای چند سال به درمان نیاز دارند، محققان ممکن است آگونیست دوپامین را انتخاب نکنند و در عوض به لوودوپا / PDI (مه‌ارکننده دکربوکسیلاز محیطی) به‌عنوان درمان علامتی اولیه وابسته باشند.

هنگام تجویز آگونیست دوپامین، مهم است که با دوز کم شروع شود و به آرامی افزایش یابد. دوز باید به سمت بالا تا زمانی که علائم کنترل شود، به حداکثر دوز برسد یا عوارض جانبی ظاهر شود، تیترا شود.

شایع‌ترین عوارض جانبی آگونیست‌های دوپامین تهوع، هیپوتانسیون ارتواستاتیک، توهّم، خواب‌آلودگی و اختلالات کنترل تکانه است. تهوع را معمولاً می‌توان با مصرف دارو بعد از غذا کاهش داد. دومپریدون، آگونیست محیطی دوپامین (موجود در خارج از ایالات متحده)، برای برطرف کردن حالت تهوع مقاوم به درمان بسیار مفید است.

از بیمارانی که آگونیست‌های دوپامین مصرف می‌کنند، باید به‌طور معمول در مورد خواب‌آلودگی، شروع خواب ناگهانی و اختلالات کنترل تکانه (از قبیل قمار، خرید، استفاده از اینترنت و فعالیت جنسی پاتولوژیک) سوال شود. این عوارض جانبی معمولاً با کاهش دوز یا قطع دارو برطرف می‌شوند. باید به بیماران هشدار داده شود که در صورت خواب‌آلودگی بی‌مورد،

آگونیست‌های دوپامین دارای فواید علامتی هستند که با لوودوپا/کاربی‌دوپا در بیماری اولیه قابل مقایسه است، اما این عوامل فاقد کارایی کافی برای کنترل علائم و نشانه‌ها در بیماری‌های پیشرفته‌تر به‌تنهایی هستند. آگونیست‌های دوپامین فواید علامتی متوسطی دارند و به ندرت به تنهایی باعث نوسانات و دیسکینزی می‌شوند، اما اثرات نامطلوب بیشتری نسبت به لوودوپا دارند، از جمله خواب‌آلودگی، توهّم، ادم و اختلالات کنترل تکانه. با این حال، این عوارض جانبی با کاهش دوز یا قطع دارو برطرف می‌شوند.

آگونیست‌های دوپامین معمولاً برای افراد جوان‌تر (پایین‌تر از ۷۰-۶۵ سال) که از نظر شناختی سالم هستند، استفاده می‌شوند. هنگامی که آگونیست دوپامین (با یا بدون مه‌ارکننده MAOB) دیگر کنترل خوبی بر علائم حرکتی ایجاد نمی‌کند، می‌توان لوودوپا را اضافه کرد. با این حال، آگونیست‌های دوپامین ممکن است چندین سال قبل از نیاز به لوودوپا، علائم را کنترل کنند.

برای بیماران ۶۵ تا ۷۰ ساله، محققان براساس وضعیت سلامت عمومی و وضعیت شناختی قضاوت می‌کنند. هر چه بیمار قوی و از نظر شناختی سالم باشد، احتمال بیشتری وجود دارد که محققان قبل از لوودوپا با آگونیست دوپامین درمان کنند و در صورت لزوم لوودوپا/کاربی‌دوپا را اضافه کنند. برای بیماران مبتلا به اختلال شناختی و افراد

۱ میلی‌گرم در هفته یا بیشتر، تا زمانی که در مجموع به ۴۶ میلی‌گرم در روز برسد یا تا زمانی که کنترل رضایت بخشی حاصل شود، تیتراژ کرد. برخی از بیماران ممکن است به دوزهای بالاتر نیاز داشته باشند. بنزتروپین (Cogentin) نیز معمولاً با دوز اولیه ۰/۵ تا ۱ میلی‌گرم در روز قبل از خواب استفاده می‌شود. دوز را می‌توان در فواصل هفتگی با افزایش ۰/۵ میلی‌گرم تا حداکثر ۶ میلی‌گرم در روز تیتراژ کرد.

آمانتادین

آمانتادین یک عامل ضد ویروس است که دارای فعالیت ضدپارکینسونی می‌باشد. مکانیسم اثر آن به‌طور کامل شناخته نشده است، اما به نظر می‌رسد آمانتادین پاسخ‌های دوپامینرژیک CNS را تقویت می‌کند و ممکن است دوپامین و نوراپی نفرین را از محل‌های ذخیره آزاد کند و بازجذب دوپامین و نوراپی نفرین را مهار کند. آمانتادین ممکن است در بیمارانی که اثرات حداکثری یا کاهش‌ی لوودوپا را تجربه می‌کنند، مزایای بیشتری داشته باشد.

آمانتادین معمولاً با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز تجویز می‌شود و به آرامی به دوز نگهدارنده اولیه ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ یا ۳ بار در روز افزایش می‌یابد. نگران‌کننده‌ترین عوارض جانبی بالقوه آمانتادین گیجی و توهم است. عوارض جانبی شایع عبارتند از: تهوع، سردرد، سرگیجه و بی‌خوابی. عوارض جانبی کمتر گزارش شده

راندگی نکنند. همچنین باید در مورد احتمال اختلالات کنترل تکانه و نیاز به اطلاع‌رسانی به پزشک خود در صورت بروز چنین اثری هشدار داده شود.

عوامل آنتی‌کولینرژیک

داروهای آنتی‌کولینرژیک را می‌توان برای بیمارانی استفاده کرد که به دلیل لرزش دچار ناتوانی می‌شوند که به اندازه کافی با داروهای دوپامینرژیک کنترل نمی‌شوند، اما این‌ها داروهای خط اول نیستند، زیرا اثربخشی محدودی دارند و احتمال عوارض جانبی عصبی - روانی وجود دارند. داروهای آنتی‌کولینرژیک برطرف‌کننده خوب لرزش در تقریباً ۵۰ درصد از بیماران هستند، اما برادی‌کینزی یا سفتی را بهبود نمی‌بخشند. از آنجایی که لرزش ممکن است به یک داروی آنتی‌کولینرژیک پاسخ دهد اما به داروی دیگر پاسخ ندهد، در صورت عدم موفقیت داروی اول معمولاً می‌توان داروی دوم آنتی‌کولینرژیک را امتحان کرد. این داروها باید با دوز کم داده شوند و به آرامی افزایش یابند تا عوارض جانبی از جمله مشکل حافظه، گیجی و توهم به حداقل برسند. اثرات نامطلوب شناختی به‌خصوص در افراد مسن نسبتاً شایع است. یکی از رایج‌ترین آنتی‌کولینرژیک‌های مورد استفاده تری‌هگزی فنیدیل است. دوز اولیه تری‌هگزی فنیدیل باید کم و به تدریج افزایش یابد. توصیه می‌شود درمان با تک دوز ۱ میلی‌گرم شروع شود. دوز را می‌توان با

۲ ساعت طول می‌کشد. زمانی که دارو برای برادی‌کینزی، سفتی و لرزش مفید است، زمان «روشن» نامیده می‌شود و زمانی که دارو فایده‌ای ندارد، زمان «خاموش» نامیده می‌شود. درمان نوسانات حرکتی در غیاب دیسکینزی پیک دوز نسبتاً آسان است. چند استراتژی مختلف، چه به تنهایی و چه در ترکیب، می‌توانند برای ارایه درمان دوپامینرژیک پایدارتر مورد استفاده قرار گیرند. استراتژی‌های ممکن شامل موارد زیر است:

- افزودن یک آگونیست دوپامین، مهارکننده کاتکول O متیل ترانسفراز (COMT)، مهارکننده منوآمین اکسیداز (MAO) B، یا آنتاگونیست انتخابی آدنوزین

- دوزینگ لوودوپا به دفعات بیشتر

- افزایش دوز لوودوپا

- افزودن دوزهای استنشاقی متناوب لوودوپا

- تغییر از شکل فوری رهش (IR) به لوودوپا/

کاربی دوپا پیوسته رهش (CR) یا لوودوپا/کاربی

دوپا/انتاکاپون

- انفوزیون مداوم داخل ژژونال یک

سوسپانسیون روده‌ای کاربی دوپا/لوودوپا

در ژانویه ۲۰۱۵، FDA سوسپانسیون روده‌ای

کاربی دوپا/لوودوپا (Duopa) را تایید کرد که

توسط یک پمپ قابل حمل به ژژنوم تزریق

می‌شود. اثربخشی سوسپانسیون روده‌ای برای

کاهش زمان خاموش و افزایش زمان روشن

در یک مطالعه بین‌المللی چند مرکزی نشان

داده شد. از ابتدا تا ۱۲ هفته، میانگین کاهش

زمان خاموش ۴/۰۴ ساعت برای ۳۵ بیمار

شامل اضطراب و تحریک‌پذیری، آتاکسی، لیودو رتیکولاریس (Livedo reticularis)، ادم محیطی و هیپوتانسیون ارتواستاتیک است.

در یک مطالعه کوچک متقاطع و دوسوکور، آمانتادین با بهبود قمار پاتولوژیک (یک اختلال روانی که با از دست دادن مداوم یا دوره‌ای کنترل بر قمار، اشتغال به قمار و به دست آوردن پول برای قمار کردن، تفکر غیرمنطقی و ادامه رفتار با وجود پیامدهای نامطلوب مشخص می‌شود) مرتبط با بیماری پارکینسون همراه بود. با این حال، در یک مطالعه بزرگ مقطعی، آمانتادین با شیوع بالاتر اختلالات کنترل تکانه، از جمله قمار مرتبط بود. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای درک نقش آمانتادین به‌عنوان یک درمان یا علت اختلالات کنترل تکانه در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون مورد نیاز است.

درمان علامتی، بیماری پیشرفته

نوسانات حرکتی

بیماران در ابتدا در پاسخ به لوودوپا مزایای

پایدار و پیوسته‌ای را در طول روز تجربه

می‌کنند. با این حال، پس از چند ماه تا چند

سال، بسیاری از بیماران متوجه می‌شوند که

مزایای لوودوپا/کاربی دوپا فوری رهش (IR)

پس از ۴ تا ۵ ساعت از بین می‌رود. با گذشت

زمان، این دوره کوتاه شده پاسخ، زودگذرتر

می‌شود و وضعیت بالینی بیشتر و بیشتر

در هماهنگی با غلظت لوودوپا محیطی در

نوسان است. در نهایت، سودمندی تنها حدود

را دور می‌زند و در نتیجه، شروع سریع اثر را در ۱۰ دقیقه ایجاد می‌کند. تایید براساس فاز ۳ کارآزمایی SPANPD (n=339) بود. تغییر در هفته ۱۲ در اسکور UPDRS III برای بیمارانی که دوز ۸۴ میلی‌گرمی دریافت کردند، ۹/۸۳ بود در مقایسه با ۵/۹۱ برای گروهی که دارونما دریافت می‌کردند (P=0.009).

Istradefylline (Nourianz)، یک آنتاگونیست انتخابی آدنوزین A2A، توسط FDA در آگوست ۲۰۱۹ به‌عنوان درمان کمکی برای لوودوپا/کاربی دوپا در بزرگسالان مبتلا به بیماری پارکینسون (PD) که دوره‌های «خاموش» را تجربه می‌کنند، تایید شد. تایید براساس چهار کارآزمایی تصادفی و کنترل شده با دارونما (n=1143) در بیماران تثبیت شده روی لوودوپا/کاربی دوپا با یا بدون داروهای دیگر برای بیماری پارکینسون بود. نتایج نشان دادند که از نظر آماری کاهش معنی داری در زمان OFF در گروه‌های درمان با ایسترادفیلین در مقایسه با دارونما وجود دارد.

درمان دوپامینرژیک باید تا زمانی که زمان خاموشی حذف شود، افزایش یابد، مگر اینکه با ظهور علائم پیک دوز مانند دیسکینزی یا توهم محدود شود. فرمولاسیون‌های یک بار در روز آگونیست‌های دوپامین روپینی رول و پرامی پکسول اکنون در دسترس است. به نظر می‌رسد این داروها اثربخشی و ایمنی مشابه فرمولاسیون IR را که ۳ بار در روز تجویز می‌شوند، ارائه می‌دهند.

اختصاص داده شده به گروه روده‌ای لوودوپا/کاربی دوپا در مقایسه با کاهش ۲/۲۴ ساعت برای ۳۱ بیمار در نظر گرفته شده به لوودوپا/کاربی دوپا خوراکی فوری رهش بود (P=0.0015). میانگین زمان روشن بدون دیسکینزی در دسرساز در گروه ژل روده‌ای تا ۴/۱۱ ساعت و در گروه خوراکی فوری رهش ۲/۲۴ ساعت افزایش یافت (P=0.0059).

Safinamide (Xadago)، یک مهارکننده MAOB، در مارس ۲۰۱۷ توسط FDA به‌عنوان درمان اضافی برای بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون که در حال حاضر لوودوپا/کاربی دوپا را مصرف می‌کنند و دوره‌های «خاموش» را تجربه می‌کنند، تایید شد. این اولین ماده شیمیایی جدید تایید شده در ایالات متحده در بیش از ۱۰ سال است. تایید براساس ۲ کارآزمایی فاز III شامل نزدیک به ۱۲۰۰ بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون با نوسانات حرکتی بود. نتایج نشان دادند که سافینامید به‌عنوان درمان اضافی برای لوودوپا/کاربی دوپا کاهش قابل توجه در زمان خاموش و افزایش قابل توجه در زمان روشن بدون دیسکینزی در دسرساز در بیمارانی که نوسانات حرکتی داشتند ایجاد کرد.

در دسامبر ۲۰۱۸ لوودوپا استنشاقی (Inbrija)، یک آگونیست دوپامین، برای درمان متناوب اپیزودهای «خاموش» در بیمارانی که قبلاً با کاربی دوپا/لوودوپا خوراکی درمان شده‌اند، تایید گردید. فرم استنشاقی، دستگاه گوارش

دیسکینزی

دیسکینزی. روشن با دیسکینزی غیردردساز یا روشن با دیسکینزی دردساز (تصویر ۱). هدف از مدیریت پزشکی به حداقل رساندن زمان خاموشی و زمان روشن با دیسکینزی دردساز است. به بیان دیگر، هدف به حداکثر رساندن زمان روشن بدون دیسکینزی دردساز است.

درمان نوسانات حرکتی با دیسکینزی

درمان بیمارانی که هم نوسانات حرکتی و هم دیسکینزی دردساز پیک دوز را دارند، می‌تواند دشوار باشد. هدف از درمان در این شرایط چنین است که تا حد امکان زمان عملکردی در طول روز فراهم شود. این امر با به حداکثر رساندن زمان روشن بدون دیسکینزی دردساز انجام می‌شود. تلاش می‌شود که هم زمان خاموشی و هم زمان با دیسکینزی دردساز یا ناتوان کننده کاهش یابد. متأسفانه، کاهش درمان دوپامینرژیک ممکن است زمان خاموشی را افزایش دهد و افزایش درمان با دوپامینرژیک ممکن است دیسکینزی با پیک دوز را بدتر کند.

برای بیمارانی که از فرمولاسیون لوودوپا/کاربی دوپا CR استفاده می‌کنند، تغییر به لوودوپا/کاربی دوپا IR اغلب یک چرخه دوز سازگارتر و قابل پیش‌بینی‌تر را فراهم می‌کند و تیتراسیون دقیق‌تری را ممکن می‌سازد. به‌طور کلی، دوزهای کوچک‌تر لوودوپا به دفعات بیشتر تجویز می‌شوند. باید به دنبال دوزی بود که

پس از چند ماه تا چند سال از شروع لوودوپا، بسیاری از بیماران دچار دیسکینزی پیک دوز متشکل از choreiform (داءالرقص) می‌شوند، که حرکات پیچشی/چرخشی است که زمانی رخ می‌دهد که سطح دوپامین مشتق شده از لوودوپا به اوج خود می‌رسد. در این مرحله، افزایش تحریک دوپامین به احتمال زیاد باعث بدتر شدن دیسکینزی‌های پیک دوز می‌شود و کاهش تحریک دوپامین ممکن است علایم حرکتی بیماری پارکینسون را بدتر کرده و زمان خاموشی را افزایش دهد. پنجره درمانی بالاتر از آستانه لازم برای بهبود علایم (در آستانه) و زیر آستانه برای دیسکینزی پیک دوز (آستانه دیسکینزی) قرار دارد. پنجره درمانی در طول زمان به دلیل کاهش تدریجی آستانه برای دیسکینزی پیک‌دوز باریک می‌شود.

اگرچه بسیاری از بیماران دیسکینزی خفیف را به زمان خاموشی ترجیح می‌دهند، پزشک باید تشخیص دهد که دیسکینزی می‌تواند به اندازه‌ای شدید باشد که برای بیمار دردساز باشد، چه با تداخل در فعالیت‌ها یا به دلیل ناراحتی. در تیتراسیون بهینه دارو مهم است از بیماران سوال شود که چه احساسی در زمان خاموشی و زمان با دیسکینزی دارند. تکمیل دفترچه یادداشت از بیماران ممکن است مفید باشد. دفترچه یادداشت باید به دوره‌های زمانی نیم ساعته تقسیم شوند که در آن بیمار یادداشت می‌کند که، خاموش است، روشن بدون

PARKINSON'S DISEASE DIARY

NAME _____

DATE _____

Instructions: For each half-hour time period place one check mark to indicate your predominant states during most of that period.
ON = Time when medication is providing benefit with regard to mobility, slowness, and stiffness.
OFF = Time when medication has worn off and is no longer providing benefit with regard to mobility, slowness, and stiffness.
Dyskinesia = involuntary twisting, turning movements. These movements are an effect of medication and occur during ON time.
Non-troublesome dyskinesia does not interfere with function or cause meaningful discomfort. **Troublesome dyskinesia** interferes with function or causes meaningful discomfort.
 Tremor is shaking back and forth and is not considered dyskinesia.

time	asleep	OFF	ON without dyskinesia	ON with non-troublesome dyskinesia	ON with troublesome dyskinesia	time	asleep	OFF	ON without dyskinesia	ON with non-troublesome dyskinesia	ON with troublesome dyskinesia
6:00 AM						6:00 PM					
30						30					
7:00 AM						7:00 PM					
30						30					
8:00 AM						8:00 PM					
30						30					
9:00 AM						9:00 PM					
30						30					
10:00 AM						10:00 PM					
30						30					
11:00 AM						11:00 PM					
30						30					
12:00 PM						12:00 AM					
30						30					
1:00 PM						1:00 AM					
30						30					
2:00 PM						2:00 AM					
30						30					
3:00 PM						3:00 AM					
30						30					
4:00 PM						4:00 AM					
30						30					
5:00 PM						5:00 AM					
30						30					

© 1991 Healy 1088

تصویر ۱- دفتر یادداشت بیماری پارکینسون. بیمار با مراقب باید یک علامت چک در هر بازه زمانی نیم ساعته بگذارد تا پاسخ غالب بیمار را در بیشتر آن دوره نشان دهد. هدف از مدیریت درمانی به حداقل رساندن زمان خاموشی و زمان روشن با دیسکینزی در دروساز است (حق چاپ رابرت هاووز، ۱۹۹۶. با مجوز استفاده شده است).

مهارکننده‌های COMT متابولیسم محیطی لوودوپا به 3-O-methyldopa (3-OMD) را مهار می‌کنند، در نتیجه، نیمه‌عمر لوودوپا را طولانی‌تر می‌کنند و لوودوپا بیشتری را برای انتقال از سد خونی مغزی در مدت زمان طولانی‌تری در دسترس قرار می‌دهند. به دلیل خطر بالقوه سمیت کبدی با Tolcapone

برای ایجاد مزیت بدون ایجاد دیسکینزی در دروساز کافی باشد. سپس، زمان تا خاموشی، فاصله بین دوز مناسب را تعیین می‌کند. نهایت این استراتژی استفاده از لوودوپا مایع است، محلولی که با آن می‌توان دوز را به خوبی تیترا کرد و هر ساعت یک بار تجویز نمود.

را کاهش می‌دهد و می‌تواند دیسکینزی و نوسانات حرکتی را به تاخیر بیندازد. سپس، می‌توان تلاش کرد تا دوز لوودوپا را کاهش داد. FDA کپسول‌های پیوسته رهش (ER) آمانتادین (Gocovir) را برای درمان دیسکینزی در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون که درمان مبتنی بر لوودوپا، با یا بدون داروهای دوپامینرژیک همزمان را دریافت می‌کنند، تایید کرده است. آمانتادین ER، که قبلاً با نام ADS-5102 شناخته می‌شد، اولین دارویی است که توسط FDA برای این کاربرد تایید شده است.

ایمنی و اثربخشی آمانتادین ER در دو کارآزمایی کنترل‌شده فاز ۳ در بیماران پارکینسون مبتلا به دیسکینزی مشاهده شد. در کارآزمایی Easy LID، بیماران تحت درمان با آمانتادین ER از نظر آماری کاهش قابل توجه و مرتبط بالینی در دیسکینزی را براساس مقیاس یکپارچه رتبه بندی دیسکینزی (UDysRS) در مقایسه با دارونما در هفته ۱۲ (۳۷ درصد در مقابل ۱۲ درصد) داشتند. در کارآزمایی Easy LID2، بیماران تحت درمان با آمانتادین ER، ۴۶ درصد کاهش UDysRS در مقایسه با ۱۶ درصد در گروه دارونما داشتند. برای هر دو مطالعه، درمان با آمانتادین ER زمان عملکرد روزانه (زمان روشن بدون دیسکینزی در دسرساز) را برای بیماران در هفته ۱۲ (به ترتیب ۳/۶ ساعت و ۴/۰ ساعت) در مقابل دارونما (به ترتیب ۰/۸ ساعت و ۲/۱ ساعت) افزایش داد.

(Tasmar)، ارزیابی تست عملکرد کبد ضروری است و این دارو باید فقط در بیمارانی استفاده شود که نوسانات حرکتی لوودوپا را تجربه می‌کنند که نمی‌توان آن را به اندازه کافی با سایر داروها کنترل کرد. در صورت بروز دیسکینزی، دوز لوودوپا باید کاهش یابد. در بیماران که از قبل دیسکینزی دارند، دوز لوودوپا اغلب در زمان تجویز تولکاپون ۳۰ تا ۵۰ درصد کاهش می‌یابد.

Entacapone (Comtan) یک مهارکننده COMT است که باعث سمیت کبدی نمی‌شود. تست‌های عملکرد کبد با این دارو لازم نیست. Levodopa/carbidopa/ entacapone (Stalevo) در حال حاضر به‌عنوان یک ترکیب دارویی برای بیماری پارکینسون موجود است.

یکی دیگر از مهارکننده‌های COMT، Opicapone (Ongentys)، در آوریل ۲۰۲۰ تأیید شد. این دارو از راه خوراکی یک بار در روز قبل از خواب مصرف می‌شود. تایید براساس مطالعات بالینی فاز ۳ (n~1000) (BIPARK-1 و BIPARK-2) بود. کاهش قابل توجهی در زمان خاموشی روزانه و دیسکینزی با اوپیکاپون ۵۰ میلی‌گرم در مقایسه با دارونما مشاهده شد ($P<0.0001$). به‌طور مشابه، آگونیست‌های دوپامین را می‌توان به لوودوپا اضافه کرد تا پاسخ را هموار کنند. اگر بیمار با لوودوپا هم دارای نوسانات و هم دیسکینزی باشد، افزودن یک آگونیست دوپامین احتمالاً شدت بیماری

برادی کینزی

یک مطالعه منتشر شده در Neurology نشان داد که کفش‌های لیزری می‌توانند دوره‌های انجماد را در بیماران مبتلا به PD بهبود بخشند. این کفش‌ها به‌طور ویژه طراحی شده‌اند تا پرتو لیزر را بر زمین در جلو ساطع کنند و یک نشانه دیداری برای بیمار و هدفی برای هدف قرار دادن فراهم کنند. در این مطالعه، کفش‌ها دوره‌های انجماد و مدت زمان کلی آن را در زمان خاموشی (off دارو) ۴۹/۵ درصد و در زمان روشن (on دارو)، ۳۷/۷ درصد در بیماران کاهش دادند.

نوروپروتکتیو تراپی احتمالی

درمان‌های نوروپروتکتیو به‌عنوان درمان‌هایی تعریف می‌شوند که از دست دادن سلول‌های عصبی را کند می‌کنند. در حال حاضر، هیچ درمان نوروپروتکتیو اثبات شده‌ای برای بیماری پارکینسون وجود ندارد. اگر یک درمان نوروپروتکتیو برای بیماری پارکینسون در دسترس بود، از زمان تشخیص به بعد انجام می‌شد. در حال حاضر، بیشترین علاقه به محافظت عصبی مربوط به مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز (MAO)B، سلژیلین و راساژیلین است. سایر عوامل مورد علاقه عبارتند از: کراتین و ایسرادپین. کارآزمایی‌های بالینی از اثرات نوروپروتکتیو برای ویتامین E یا کوآنزیم Q10 پشتیبانی نکرده‌اند.

این دارو باید برای بیمارانی در نظر گرفته شود که دیسکینزی مرتبط بالینی دارند و کسانی که به نظر می‌رسد احتمالاً این دارو را می‌توانند تحمل کنند.

نتایج حاصل از مطالعه سه ماهه، پارالل گروه، whashout AMANDYSK (آمانتادین برای دیسکینزی) نشان داد که درمان آمانتادین اثر ضد دیسکینزی خود را طی چند سال در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون و دیسکینزی ناشی از لوودوپا حفظ می‌کند. عوارض جانبی اصلی آمانتادین توهّم و گیجی است. بنابراین، این دارو معمولاً برای بیمارانی که از قبل اختلال عملکرد شناختی دارند، مناسب نیست.

برای بیمارانی که دارای نوسانات حرکتی و دیسکینزی هستند که به اندازه کافی با دستکاری دارو قابل کنترل نیست، جراحی در نظر گرفته می‌شود.

لرزش

لوودوپا/کاربی دوپا، آگونیست‌های دوپامین و آنتی‌کولینرژیک‌ها هر کدام فواید خوبی برای لرزش تقریباً در ۵۰ تا ۶۰ درصد بیماران دارند. اگر بیمار لرزش در دسترس را تجربه می‌کند و اگر علایم به اندازه کافی با یک دارو کنترل نمی‌شود، باید داروی دیگری را امتحان کرد. اگر لرزش به اندازه کافی با دارو کنترل نشود، درمان جراحی ممکن است در هر زمانی در طول بیماری در نظر گرفته شود.

سلژیلین

سلژیلین (Eldepryl, Zelapar) یک مهارکننده برگشت ناپذیر MAOB است. در انسان، دوپامین مغز توسط MAOB متابولیزه می‌شود و انسداد این آنزیم باعث کاهش متابولیسم دوپامین می‌شود. در مطالعه DATATOP (دپرنیل و توکوفرول آنتی‌اکسیداتیو تراپی پارکینسونیسم) به‌طور قطعی نشان داده شد که سلژیلین نیاز به درمان با لوودوپا را در بیماری پارکینسون اولیه به تأخیر می‌اندازد. گروه مطالعه پارکینسون توانایی سلژیلین و توکوفرول را برای به تأخیر انداختن پیشرفت ناتوانی بالینی در بیماری پارکینسون اولیه با تصادفی کردن ۸۰۰ بیمار برای دریافت سلژیلین (۱۰ میلی‌گرم در روز) یا دارونما و توکوفرول (۲۰۰۰ واحد در روز) یا دارونما ارزیابی کرد. بیمارانی که سلژیلین، با دارونما یا با توکوفرول دریافت کردند، تأخیر قابل توجهی در نیاز به درمان با لوودوپا را تجربه کردند. بیمارانی که دارونما دریافت کردند به لوودوپا در میانگین پیش بینی شده ۱۵ ماه پس از ثبت نام نیاز داشتند، در حالی که آن‌هایی که سلژیلین دریافت کردند به لوودوپا در میانگین پیش بینی شده ۲۴ ماه پس از ثبت نام نیاز داشتند. توکوفرول تأثیری بر پیشرفت ناتوانی نداشت.

از آنجایی که مشاهده شد سلژیلین یک مزیت علامتی کوچک اما از نظر آماری معنی‌دار (اولیال) ارائه می‌دهد، نمی‌توان تعیین کرد که آیا یک اثر نوروپروتکتیو در

تأخیر نیاز به لوودوپا در مطالعه DATATOP نقش داشته است یا خیر.

در یک مطالعه دیگر، بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون اولیه که سلژیلین را طی یک دوره ۷ ساله دریافت کردند، پیشرفت بالینی کمتری را تجربه کردند و نیاز کمتری به لوودوپا نسبت به بیماران دریافت‌کننده دارونما داشتند. در این مطالعه، بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون اولیه به‌طور تصادفی به سلژیلین یا دارونما تقسیم شدند و در صورت نیاز لوودوپا اضافه شد. پس از ۵ سال، بیمارانی که تحت درمان با دارونما قرار گرفتند، در مقیاس رتبه بندی بیماری پارکینسون یکپارچه (UPDRS) نمراتی داشتند که ۳۵ درصد بالاتر (بدتر) از بیماران تحت درمان با سلژیلین بود، حتی با دریافت ۱۹ درصد دوزهای بالاتر لوودوپا. این یک یافته قابل توجه است، با توجه به این که سلژیلین به‌عنوان تک‌درمانی در بیماری اولیه، تنها بهبود مختصری از علایم ایجاد می‌کند.

سلژیلین دارویی است که برای اولین بار به‌عنوان یک عامل نوروپروتکتیو احتمالی برای بیماری پارکینسون مورد توجه قرار گرفت. تحقیقات آزمایشگاهی برای ارزیابی شواهدی مبنی بر اینکه سلژیلین مستقل از مهار MAOB یک اثر نوروپروتکتیو برای نورون‌های دوپامین ارائه می‌دهد، ادامه دارد. گزارش شده که سلژیلین از سلول‌های دوپامین در موش‌ها در برابر سمیت MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)

می‌کنند. اگر فاز II به اندازه‌های طولانی باشد که امکان پوشش کامل اثرات علامتی را فراهم کند، هر گونه تفاوت بین گروه‌ها در پایان مطالعه باید به دلیل مزایای پایداری باشد (به‌عنوان مثال اصلاح بیماری) که فقط به گروهی تعلق می‌گیرد که داروی فعال مطالعه را در طول فاز I دریافت کرده است. به بیانی دیگر، در طراحی با شروع تاخیری، نیمی از افراد مورد مطالعه داروی آزمایشی را از روز اول مصرف می‌کنند و نیمی دیگر از دارونما استفاده می‌کنند. با این حال، در نیمه راه مطالعه، گروه دارونما از دارونما به داروی آزمایشی تغییر می‌کند. اگر این دارو واقعاً در کند کردن پیشرفت بیماری مفید باشد، آن‌هایی که کارآزمایی را با دارونما شروع کرده‌اند، هرگز نباید از نظر پیشرفت بیماری به کسانی که از ابتدای مطالعه داروی آزمایشی را دریافت کرده‌اند، برسند.

مطالعات ADAGIO و TEMPO

در اکتبر ۲۰۱۱، کمیته مشاوره داروهای سیستم عصبی محیطی و مرکزی سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) اندیکاسیون راسازیلین برای اثرات اصلاح‌کننده بیماری را تایید نکرد. کمیته مشورتی تشخیص داد که ۲ مطالعه راسازیلین با شروع تاخیری شواهد قانع‌کننده‌ای مبنی بر این که راسازیلین پیشرفت بیماری پارکینسون را کند می‌کند، ارائه نکرده است. این کارآزمایی‌ها مطالعات ADAGIO (کاهش پیشرفت بیماری با Azilect یک بار در روز) و

محافظت می‌کند، حتی زمانی که این دارو پس از تأخیر کافی برای اکسیداسیون MPTP به $MPP+(1\text{-methyl-4-phenylpyridinium})$ تجویز شد، اثری که نمی‌توان آن را به مهار MAOB نسبت داد.

در سیستم‌های کشت سلولی، اثر نوروپروتکتیو سلزایلین با سنتز پروتئین جدید انجام می‌شود. سلزایلین رویدادهای رونویسی را القا می‌کند که منجر به افزایش سنتز پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آپوپتوز می‌شود. شواهد نشان می‌دهند که یکی از متابولیت‌های سلزایلین، دس متیل سلزایلین، عامل فعال نوروپروتکشن است. این امکان وجود دارد که متابولیت‌های آمفامین سلزایلین با عملکردهای نوروپروتکتیو آن تداخل داشته باشد.

راسازیلین

راسازیلین (Azilect) همچنین یک مهارکننده MAOB است که اثرات نوروپروتکتیو را در کشت سلولی و مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد. اثرات احتمالی اصلاح‌کننده بیماری از راسازیلین در ۲ مطالعه بزرگ با شروع تاخیری مورد مطالعه قرار گرفت. در چنین مطالعاتی، افراد به‌طور تصادفی به درمان با داروی فعال مطالعه یا دارونما و به دنبال آن داروی فعال مطالعه تقسیم می‌شوند. که ۲ فاز در مطالعه ایجاد می‌کند. در فاز I، یک گروه دارونما مصرف می‌کنند و گروه دیگر داروی فعال مطالعه را دریافت می‌کنند. در فاز دوم، هر دو گروه داروی فعال مطالعه را دریافت

است. هنگامی که محققان TEMPO به نتایج طولانی‌مدت (۶/۵ سال دوره پیگیری) درمان زود هنگام راساژیلین نسبت به درمان دیر هنگام در بیماری پارکینسون اولیه پرداختند، بیمارانی که در گروه درمان اولیه راساژیلین قرار داشتند، که دارو را از ابتدای مطالعه TEMPO دریافت کرده بودند، در مقایسه با بیماران گروه با شروع تاخیری به‌طور قابل توجهی بدتر شدن کل امتیازات UPDRS خود را کاهش دادند، حتی اگر محققان داروهای ضد پارکینسون دیگری را در صورت نیاز اضافه کردند.

در یک مطالعه بزرگ و دقیق با شروع تاخیری به نام ADAGIO، بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون اولیه به مدت ۱۸ ماه به‌طور تصادفی به راساژیلین ۱ میلی‌گرم در روز، راساژیلین ۲ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۸ ماه، دارونما به مدت ۹ ماه، به دنبال آن راساژیلین ۱ میلی‌گرم در روز به مدت ۹ ماه، یا دارونما به مدت ۹ ماه و به دنبال آن راساژیلین ۲ میلی‌گرم در روز به مدت ۹ ماه تقسیم شدند. نتایج نشان دادند که راساژیلین با دوز ۱ یا ۲ میلی‌گرم در روز با سرعت آهسته تری بدتر شدن در گروه‌های دارویی فعال نسبت به گروه‌های دارونما همراه بود. بعد از ۱۸ ماه، راساژیلین ۱ میلی‌گرم در روز با شروع زود و در مقایسه با زمانی که دیر شروع شد، منجر به کمتر بدتر شدن میانگین نمره کل UPDRS شد. با این حال، برای گروه‌هایی که راساژیلین ۲ میلی‌گرم در روز دریافت کردند، در ۱۸ ماهگی تفاوتی بین

TEMPO (راساژیلین در تک‌درمانی اولیه برای بیماران سرپایی بیماری پارکینسون) بودند که در زیر مورد بحث قرار می‌گیرند.

در مطالعه TEMPO، بیماران به‌طور تصادفی تحت درمان با راساژیلین ۱ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۲ ماه، راساژیلین ۲ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۲ ماه یا دارونما به مدت ۶ ماه و به دنبال آن راساژیلین ۲ میلی‌گرم در روز به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. راساژیلین با دوز ۱ یا ۲ میلی‌گرم در روز برای ۶ ماه اول به بهبود نمرات مقیاس یکپارچه رتبه بندی بیماری پارکینسون (UPDRS) نسبت به دارونما منجر شد. همچنین نسبت بیشتری از بیماران با پاسخ درمانی در گروه‌های درمانی فعال نسبت به گروه دارونما وجود داشت. علاوه بر این، هر دو گروه راساژیلین، در مقایسه با گروه دارونما، تفاوت‌های قابل توجهی در زیرمقیاس‌های حرکتی و فعالیت‌های روزمره زندگی UPDRS (ADL) و در مقیاس کیفیت زندگی بیماری پارکینسون (PDQUALIF) نشان دادند.

در طول ۱۲ ماه مطالعه TEMPO، بیمارانی که در ابتدا با دارونما تحت درمان قرار گرفتند، نسبت به بیمارانی که برای ۱۲ ماه کامل تحت درمان با راساژیلین قرار گرفتند، پیشرفت بیشتری در علایم بالینی داشتند، همان‌طور که توسط امتیازات UPDRS ارزیابی شد. این یافته حاکی از آن است که اثری فراتر از یک اثر علامتی ساده و به‌طور بالقوه با یک اثر اصلاح‌کننده بیماری سازگار

بیماری خفیف پارکینسون پنهان کرده باشد. آن‌ها همچنین خاطرنشان کردند که ممکن است نتایج با ۱ میلی‌گرم در روز مثبت کاذب باشد، به جای این که نتایج با ۲ میلی‌گرم در روز منفی کاذب باشد.

بنابراین، علاقه‌ای به این موضوع وجود دارد که آیا سلژیلین و راساژیلین نتایج طولانی‌مدت را برای بیماران مبتلا به پارکینسون بهبود می‌بخشند، اما این امر به‌طور قطعی ثابت نشده است و مکانیسم آن نامشخص است.

گروه‌های شروع زودهنگام و شروع تاخیری وجود نداشت.

براساس یافته‌ها، محققان ADAGIO به این نتیجه رسیدند که درمان زودهنگام با راساژیلین با دوز ۱ میلی‌گرم در روز، مزایایی را ارائه می‌دهد که با اثر احتمالی اصلاح‌کننده بیماری سازگار است، اما درمان زودهنگام با راساژیلین با دوز ۲ میلی‌گرم در روز، این اثر را ندارد. آن‌ها حدس زدند که اثر دوز ۲ میلی‌گرم بر علایم ممکن است هر گونه اثر اصلاح‌کننده بیماری را در بیماران مبتلا به