

PSYCHOFARMAKOTERAPIE PSYCHICKÝCH KOMPLIKACÍ PARKINSONOVY NEMOCI

MUDr. Jiří Masopust, MUDr. Martin Vališ

Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Péče o pacienty s Parkinsonovou nemocí vyžaduje interdisciplinární přístup neurologů a psychiatrů. Popisujeme základní charakteristiky nejčastěji se vyskytujících psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. Tyto často nejsou rozpoznány a nebo jsou nesprávně léčeny. Při výběru psychofarmaka musíme brát v úvahu věk a somatický stav nemocného, riziko lékových interakcí a možný vliv daného léku na zhoršení motorických příznaků Parkinsonovy nemoci. Podáváme souhrn nejvhodnějších preparátů k léčbě psychických komplikací podle literatury i klinických zkušeností.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, psychické komplikace, psychofarmaka, extrapyramidové vedlejší účinky.

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je jedním z nejčastějších neurodegenerativních onemocnění.

Klinickým projevem je soubor charakteristických symptomů – hypokineze, rigidita a tremor.

Idiopatická Parkinsonova choroba je příčinou parkinsonského syndromu až v 80 % případů. Zbýlých 20 % je sekundární etiologie nebo se jedná o jiné neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy (CNS). Sekundární parkinsonské syndromy jsou nejčastěji polékové, toxické, postencefalické nebo vaskulární etiologie. Mezi neurodegenerativní onemocnění CNS s projevy parkinsonského syndromu patří multisystémová atrofie, progresivní supranukleární obrna, Alzheimerova choroba a jiné demence (např. Pickova choroba). Častým diferenciálně diagnostickým problémem je rozlišení esenciálního tremoru a tremoru dominantního v počáteční fázi Parkinsonovy choroby.

Základním podkladem poškození CNS je degenerace dopaminergních buněk v pars compacta substantia nigra s následným deficitem dopaminu ve striatu. Jedná se tedy o presynaptickou poruchu dopaminergního přenosu. Degenerativní poškození buněk postihuje také nucleus basalis, locus coeruleus a nucleus dorsalis raphae se sekundárním narušením cholinergního, adrenergního a serotonergního systému. Tato dysfunkce se odráží v dalších typických příznacích Parkinsonovy choroby. Těmi jsou posturální, vegetativní a psychické poruchy.

Léčba Parkinsonovy nemoci nespočívá pouze ve farmakoterapii. Nutností je komplexní péče o pacienta zahrnující rehabilitaci, psychoterapii, edukaci a sociální péči. Nadále základním substitučním lékem zůstává L-DOPA,

jejíž dlouhodobé podávání je však u pokročilých stavů spojeno s výskytem pozdních hybných komplikací. Další možností terapie jsou agonisté dopaminových receptorů, anticholinergika, inhibitory COMT (katechol-O-metyltransferáza), amantadin a inhibitor MAO-B (monoaminoxidázy B) selegilin. Při nedostatečném efektu farmakoterapie připadá v úvahu lezionální chirurgie (stereotaktická talamotomie, pallidotomie). Nejprogresivnější chirurgickou metodou je dnes chronická stimulace (DBS, deep brain stimulation). Po zavedení léčebných postupů spojených s genovou manipulací nebo využitím kmenových buněk snad bude mít větší uplatnění neurotransplantace (14).

Častá je komorbidita spojená s polypragmazií. S přidáváním dalších léků je spojeno riziko lékových interakcí (9). Interakce jsou také ovlivněny změnami absorpce L-DOPA v závislosti na dietě a vyprazdňování žaludku. U každého nemocného PN musíme v prvním kroku zhodnotit stávající antiparkinsonskou terapii a jinou přídatnou medikaci. Neopodstatněné léky je třeba vysadit a v některých případech upravit dávku farmaka. Nevhodné jsou časté změny medikace (11). Při určování terapie musíme vzít v úvahu faktory spojené s věkem a tělesným stavem nemocného. Vždy začínáme malými dávkami, u pacientů s PN často účinkují již minimální dávky a naopak

běžně používané dávky mohou vyvolat silné nežádoucí účinky.

Parkinsonova nemoc je spojena s některými psychickými projevy (tabulka 1). Tyto jsou nezdědka nedostatečně diagnostikovány nebo nesprávně léčeny. Nerozpoznání a neléčení psychických komplikací je spojeno se snížením kvality života pacientů a s non-compliance. Některé stavy dokonce ohrožují nemocné na životě (suicidální chování, jednání pod vlivem psychotických prožitků apod.).

Kognitivní postižení a demence

Prevalence demence při PN se odhaduje mezi 10 a 40 %. Stoupá s věkem a se stupněm motorického postižení. Vyšší prevalence je také u pacientů s pozdním začátkem onemocnění (nad 60 let věku) a s převažujícími akineticko-rigidními příznaky. Demence je převážně podkorového typu. Většinou se nevyskytují korové výpadové jevy pod obrazem fatických, praktických a gnostických poruch. Charakteristické je postižení exekutivních funkcí. Zatím nebyl prokázán často diskutovaný vliv dopaminergní léčby na vznik demence. Kognitivní deficit nedosahující kritérií demence se vyskytuje až u poloviny nemocných PN. Deprese může imitovat kognitivní dysfunkci. Hovoříme pak o pseudodemenci, kterou je někdy zpočátku těžké odlišit od demence.

Tabulka 1. Psychické komplikace PN

Psychická komplikace	Výskyt
kognitivní deficit	30–60 %
demence	10–40 %
deprese	30–70 %
úzkost	40 %
poruchy spánku	až 80 %
psychotické příznaky	20–40 %
bradyfrenie (zpomalené myšlení)	neuvedeno

Předpokladem léčby demence při PN je kompenzace somatických onemocnění, správná výživa a dostatečná hydratace. V prvním kroku je nutné postupně vysadit anticholinergika a léky s částečným anticholinergním účinkem jako jsou tricyklická antidepresiva. Zcela nevhodné je podávání benzodiazepinů v anxiolytické i hypnotické indikaci. Nedoporučuje se léčba vazodilatací a nootropiky pro riziko vzniku zmatenosti nebo kardiovaskulárních komplikací (16). První otevřené studie a kazuistiky ukazují na efekt inhibitorů cholinesteráz (donepezil, rivastigmin, galantamin) v léčbě kognitivních a psychotických příznaků u PN (2, 3, 4, 9). Otázkou je ovlivnění motoriky inhibitory cholinesteráz. Z pohledu inhibice jednotlivých izoform cholinesteráz se zdá pro dlouhodobou léčbu parkinsoniků nejvhodnější rivastigmin, který je vysoce selektivní pro G1 izoformu. Donepezil blokuje převážně izoformy G2 a G4, pouze mírně G1, což může být spojeno s extrapyramidovými nežádoucími účinky a narušením spánku (3). Tento pouze teoretický předpoklad bude však nutné v budoucnosti porovnat s výsledky dvojité slepé studie.

Deprese

Depresivní porucha je častou psychickou komplikací PN. Asi v jedné třetině případů deprese předchází motorickým příznakům. Hloubka deprese nekoreluje s tíží motorického postižení. Slaughter et al. (18) analyzovali 45 studií zabývajících se výskytem depresivní poruchy u PN v letech 1922–1998. Zjistili prevalenci 31 %. Nejčastějšími příznaky deprese byly apatie, psychomotorická retardace, zhoršení paměti, pesimismus a suicidální myšlenky se suicidálním chováním. Hypokineze, hypomie, flekční držení trupu a ztráta libida se podobají depresivním příznakům. Včasné a správné stanovení diagnózy depresivní poruchy při rozvíjející se PN proto nemusí být vždy snadné. V diferenciálně diagnostickém uvažování nám může napovědět efekt antidepresivní léčby nebo pozitivní L-DOPA test a vést ke stanovení diagnózy deprese, resp. Parkinsonovy nemoci. Neléčená deprese vede u těchto nemocných k narušení spolupráce při léčbě a rehabilitaci, snížení soběstačnosti, negativnímu ovlivnění motorických příznaků a zhoršení kvality života. Rizikem je možnost suicidálního jednání.

Mánie se vyskytuje u Parkinsonovy choroby zřídka a většinou je způsobena dopaminergní léčbou.

V léčbě deprese používáme antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Vhodné jsou zejména citalopram a sertralin z důvodu minimální inhibice cytochromoxidázového systému CYP450, izoenzymu 2D6 a tím malého rizika

farmakokinetických interakcí a také díky své receptorové čistotě. V literatuře nacházíme studiemi doložený dobrý efekt citalopramu bez zhoršení motorických příznaků. Popsáno bylo zhoršení motorických příznaků PN po podání fluoxetinu a paroxetinu (19). Nevýhodou je třes a další extrapyramidové projevy vyskytující se vzácně jako nežádoucí účinek SSRI. Z tohoto pohledu mohou SSRI parkinsonské příznaky zhoršit nebo vyvolat. Tyto případy jsou poměrně řídké a rozhodně nedosahují rizika spojeného s podáváním jiných antidepresiv. Možným vysvětlením je vzájemný vztah serotoninergního a dopaminergního systému v nigrostriatální oblasti. Antidepresiva se serotoninergním účinkem, včetně klomipraminu, nelze kombinovat se selegilinem pro možnost vzniku serotoninového syndromu, hypertenzní krize a extrapyramidových nežádoucích účinků. Marsh (11) však uvádí, že většina nemocných tyto kombinace dobře snáší. Dodržet se musí též potřebná vymývací perioda. Na empirickém základě je podáván tianeptin v dávce 12,5 mg třikrát denně (1).

Bupropion SR (forma s prodlouženým vylučováním léku) je doporučován v léčbě deprese u PN. Bupropion je blokátorem zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu. Vzhledem k účinku na dopamin by neměl zhoršovat parkinsonský tremor. Forma SR při zachování kontraindikací nevykazuje vyšší riziko epileptických záchvatů než ostatní moderní antidepresiva (12). Duální serotoninergní a noradrenergní efekt venlafaxinu je výhodný u nemocných PN, protože se u nich vyskytuje deficit těchto neurotransmiterů. Vzestup krevního tlaku, jako potenciální nežádoucí účinek venlafaxinu, může přinést užitek u parkinsoniků s hypotenzí (18).

Antidepresiva ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) mohou reagovat s levodopou za vzniku hypertenzní krize. Používá se však reverzibilní selektivní inhibitor MAO-A moclobemid v doporučené dávce 300 mg pro die (1). Pro svůj dopaminergní účinek je přímo v léčbě PN používán ireverzibilní selektivní inhibitor MAO-B selegilin. V dávkách nad 20 mg denně ztrácí svou selektivitu a má antidepresivní účinek. V léčbě deprese u PN byla použita i kombinace moclobemidu s malou dávkou selegilinu (10 mg denně). Tato kombinace je nebezpečná pro riziko vzniku serotoninového syndromu a hypertenzní krize, nezbytné je pomalé dávkování a dieta chudá na tyramin.

Tricyklická antidepresiva (TCA) jsou účinná při léčbě deprese u PN, v současné době je však v této indikaci nepoužíváme. Účinnost a dobrá snášenlivost byla prokázána studiemi u imipraminu, desipraminu a nortriptylinu. U nortriptylinu je v této indikaci doporučováno

počáteční dávku 10–20 mg denně postupně navyšovat na konečnou dávku 75–100 mg pro die. Zkušenosti jsou s léčbou amitriptylinem a dosulepinem. Anticholinergní aktivita TCA může být užitečná možným ovlivněním výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků (EPS) a v léčbě tremoru. TCA však výjimečně EPS také vyvolávají. Tricyklicka mohou narušovat absorpci levodopy (19). Použití TCA je vzhledem ke spektru nežádoucích účinků limitováno u starších a tělesně nemocných pacientů. Nebezpečnými nežádoucími účinky TCA u této skupiny nemocných jsou především posturální hypotenze, synkopy a pády v důsledku adrenolytického působení a poruchy paměti nebo delirium na podkladě anticholinergního působení.

Mírné příznaky deprese může upravit extrakt z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Kombinace třezalky a sertralinu zvyšuje dopaminergní efekt antiparkinsonské medikace (9).

Z tymoprofylaktik u nemocných s Parkinsonovou chorobou upřednostňujeme karbamazepin (19). Litium a valproát sodný mohou i v terapeutických dávkách způsobit třes, který je těžko odlišitelný od primárního parkinsonského tremoru.

Elektrokonvulzivní terapie (ECT) je v léčbě deprese účinná a přechodně zlepšuje motoriku. Antidepresivní účinek ECT v léčbě deprese při PN je výrazný, ale často jen krátkodobý a byly rovněž zaznamenány případy deliria indukovaného elektrokonvulzivní terapií (18). ECT lze použít přímo v léčbě PN, efekt však bývá pouze dočasný.

Z agonistů dopaminových receptorů byl prokázán efekt u pramipexolu (5, 15).

Důležité místo v léčbě deprese zaujímá psychoterapie.

Úzkost

Anxieta často doprovází průběh onemocnění. Při PN se komorbidně vyskytuje panická porucha, generalizovaná úzkostná porucha a fobické poruchy. Úzkost provází také další psychické komplikace PN, nejčastěji depresi, psychotické příznaky, ale i demenci. Při výrazné fluktuaci se objevuje masivní epizodická úzkost charakteru panické ataky v hypodopaminergním „off“ stavu.

Na přechodnou dobu lze užít k potlačení úzkosti nižší dávky benzodiazepinů. V žádném případě je však nepodáváme dlouhodobě pro riziko vzniku návyku. U starších pacientů benzodiazepiny negativně ovlivňují kognitivní funkce. Příležitostně mohou benzodiazepiny působit proti účinku L-DOPA (19). U parkinsoniků nejsou benzodiazepiny vhodné též pro možnou sedaci, indukci deliria či desinhibici.

Nebenzodiazepinové anxiolytikum hydroxyzin působí dobře proti úzkosti, může však sedovat nebo vyvolat zmatenost. Proto hydroxyzin podáváme intermitentně a v co nejnižší účinné dávce, kterou může být již 6,25 mg jednorázově. Pro zvládnutí chronické úzkosti nebo úzkosti spojené s depresí je vhodné použít antidepressiva se skupiny SSRI. Úzkostní pacienti někdy hůře snášejí lehce aktivující antidepressiva jako fluoxetin, venlafaxin a bupropion.

Z nefarmakologických strategií se osvědčila relaxace, podpůrná psychoterapie a postupy zahrnující tělesné cvičení.

Psychotické příznaky

Psychotické příznaky se objeví u 20–40 % nemocných a většinou souvisí s antiparkinsonskou léčbou. Zvýšené riziko přináší zejména kombinace léků užívaných v léčbě PN a jejich náhlé navýšení, přítomnost demence a deprese. Častěji je nacházíme také u pacientů s pozdním začátkem onemocnění (nad 60 let věku) a s prevažujícími příznaky rigidity a hypokineze. Vyskytují se též u pacientů, kteří nedodržují doporučené dávkování antiparkinsonik. Vývoj psychotických příznaků často začíná výskytem živých snů, nočních děsů a nočních můr. Nejčastěji se objevují zrakové halucinace nebo iluze a paranoidně perzekuční blud. Obraz halucinací objevujících se při PN je zcela osobitý. Na rozdíl od halucinací v rámci schizofrenie jsou tyto měnlivé a v počátku se objevují na velmi krátkou dobu. Sluchové halucinace se vyskytují méně často, ale většinou společně se zrakovými. Objevují se též bludné paranoidní představy a stavy zmatenosti (10).

Při výskytu psychotických příznaků v první řadě redukuje velmi častou přídatnou medikaci, vysazujeme vazoaktiva, nootropika a benzodiazepiny. V dalším kroku se zaměříme na léky používané v terapii PN. Snížení dávky nebo úplné vysazení provádíme v pořadí: anticholinergika, IMAO-B, amantadin a agonisté dopaminu. Při přetrvávání obtíží po těchto úpravách nastavíme pouze minimální účinnou dávku L-DOPA. Také podání tohoto preparátu po jídle zpomaluje jeho absorpci a může tak zmírnit psychické komplikace. Pokud popsané úpravy antiparkinsonské medikace nedostačují, přistupujeme k nasazení antipsychotik. Při zhoršení motorických obtíží znovu opatrně nasazujeme antiparkinsonika v opačném pořadí, než jaké bylo posáno při vysazování (19).

Léčba klasickými antipsychotiky je u PN absolutně kontraindikována. Při jejich podání může vzniknout akinetická krize a neuroleptický maligní syndrom.

Lékem volby jsou atypická antipsychotika s malou pohotovostí ke vzniku EPS. Atypická antipsychotika, na rozdíl od klasických, dobře kontrolují halucinace a další psychotické

příznaky bez zhoršení základního onemocnění. Minimální výskyt EPS vykazuje klozapin. Doporučená iniciační dávka klozapinu v této indikaci je 12,5 mg denně s pozvolným navýšením. V některých případech je dostatečná velmi malá dávka 6,25–25 mg denně (9). Dávky nad 100 mg pro die jsou spojeny s vyšším výskytem nežádoucích účinků a zhoršením motoriky. Klozapin u parkinsoniků, vedle potlačení psychotických příznaků, zlepšuje dyskinezy a dystonie, akatizii a fluktuaci motoriky. Užitek mohou mít pacienti s PN z pozitivního účinku klozapinu na tremor (6). Riziko agranulocytózy je při dodržení monitorovacího systému LEX-SYS 0,38 % a mortalita při této komplikaci poklesla až na 2–3 %. Nutnost stanovení krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu jedenkrát týdně prvních 18 týdnů a dále jednou měsíčně může v některých případech nasazení klozapinu limitovat. Podobně účinný a bezpečnější by mohl být quetiapin (13, 20). Tento preparát je charakterizován minimem nežádoucích účinků. Doporučená iniciační dávka je 6,25 mg denně. Z praktických důvodů v našich podmínkách léčbu začneme nejlépe dávkou 12,5 mg (tj. polovina tablety s nejmenším obsahem účinné látky). Většinou jsou třeba dávky nad 100 mg denně (9). Účinným a dobře snášeným antipsychotikem je olanzapin. Doporučeno je začínat dávkou 1,25 mg pro die (v naší praxi tedy dávkou 2,5 mg). Počínáme si velmi opatrně, protože i olanzapin může zhoršovat parkinsonské příznaky. Maximální dávky se dle snášenlivosti pohybují mezi 5–15 mg denně. Goetz (7) popsal významné zhoršení motorické symptomatiky u pacientů s PN a halucinacemi léčených olanzapinem oproti nemocným léčeným klozapinem. Průměrná dávka olanzapinu v této studii byla 11,4 mg. O užití risperidonu v léčbě psychóz při PN jsou rozporuplné zprávy. Někteří autoři risperidon pro vysoký výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků v této indikaci přímo nedoporučují. Pokud lék použijeme, opatrně titrujeme od dávky 0,125 mg denně, nejlépe preparátem ve formě roztoku. Popsán byl efekt malé dávky risperidonu v léčbě levodopou indukované dyskinezy.

Přes výše uvedená omezení zůstává lékem volby při výskytu psychotických příznaků při PN klozapin (13). Eventualitou je quetiapin a méně vhodný je olanzapin a risperidon. Někteří autoři doporučují pouze quetiapin nebo klozapin. Malou pohotovost k EPS vykazuje též sulpirid. Všechna atypická antipsychotika však musíme používat opatrně, vzhledem k jejich potenciálnímu negativnímu účinku na motorické příznaky. Vzhledem ke svému mechanismu účinku dualistického působení na dopaminové D2-receptory se v této indikaci jeví slibně aripiprazol.

Při současném výskytu demence jsou psychotické příznaky dobře ovlivnitelné inhibitory cholinesteráz (2, 3, 4, 13).

Zajímavé je, že antipsychoticky může působit ondansetron, vysoce selektivní antagonist serotoninových 5-HT₃ receptorů, používaný jako antiemetikum při cytotoxické chemoterapii a radioterapii. Může se uplatnit také anxiolyticky a v léčbě pooperačních stavů agitovanosti.

K tlumení akutního neklidu je vhodný tiaprid v injekční formě nebo v kapkách.

Je třeba odlišit tardivní dyskinezi při terapii neuroleptiky od dopaminem indukované dyskineze při dlouhodobé léčbě levodopou nebo od vzácné spontánní dyskineze.

Poruchy spánku

U pacientů s PN se objevuje řada nočních problémů spojených se základním onemocněním a antiparkinsonskou terapií. Rušivě ve spánku působí zvýšený svalový tonus, pohyby, svalové kontrakce, myoklonické záškuby nebo epizody třesu. Je známo, že Parkinsonova nemoc ovlivňuje cirkadiální rytmicitu. Setkáváme se ale i s prostou insomnií. Zejména při užívání dopaminergních agonistů se objevuje zvýšená denní spavost (excessive daytime sleepiness) (14, 17). Došlo již k případům náhlého usnutí při řízení motorového vozidla při léčbě dopaminergiky a L-DOPA.

V léčbě nespavosti dáváme přednost hypnotikům III. generace (zopiklon, zolpidem) s minimem nežádoucích účinků a bez většího rizika vzniku závislosti. V některých případech se nelze vyhnout podání benzodiazepinového hypnotika (nitrazepam) nebo přiměřené dávky tiapridu. Marsh (11) udává dobrý efekt malé dávky (25–100 mg) trazodonu na noc. Růžička (16) popisuje úspěšné podávání amitriptylinu ve večerní dávce 25–50 mg při insomnii a nočních problémech s močovou urgencí. Předpokladem je vyloučení urologického onemocnění. Hledají se možnosti využití malých dávek některých atypických antipsychotik v hypnotické indikaci. Základem léčby je dodržování zásad spánkové hygieny.

Zpomalené myšlení při PN se nazývá bradyfrenie. Skládá se z příznaků jako je apatie, zpomalené využití dříve získaných znalostí („psychická akineze“) a poruchy pozornosti (16). Je popsána pozitivní korelace mezi noradrenergními metabolity a kognitivním výkonem u bradyfrenie, která naznačuje souvislost apatie s deficitem v katecholaminergních cestách a v locus coeruleus. Chatterjee a Fahn (8) přináší kazuistiku 82letého nemocného s PN, u kterého ustoupila apatie při léčbě 5 mg metylfenidátu denně.

Souhrnně jsou léky používané při léčbě psychických komplikací PN uvedeny v tabulce 2.

Závěr

Parkinsonova nemoc je spojena s dalšími poruchami včetně psychických komplikací. Při jejich výskytu v první řadě musíme zhodnotit antiparkinsonskou terapii a vysadit neopodstatněné přídatné léky. V současné době již máme k dispozici psychofarmaka, která jsou vhodná pro léčbu psychických komplikací PN a nezhoršují její příznaky.

Naše sdělení bylo zaměřeno na farmakoterapii psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. Vedle medikace je nezbytná psycho-terapie, edukace, sociální péče a spolupráce s rodinou. Důležitou roli hrají podpůrné skupiny nemocných a jejich rodinných příslušníků.

Parkinsonova nemoc, ostatně jako většina neurodegenerativních onemocnění, vyžaduje interdisciplinární spolupráci neurologů a psychiatrů.

Tabulka 2. Nejvhodnější psychofarmaka pro terapii psychických komplikací PN

Psychická komplikace	Medikace
demence	inhibitory cholinesteráz – rivastigmin, donepezil, galantamin
deprese	SSRI – citalopram, sertralin inhibitory MAO – moclobemid další antidepressiva – bupropion, venlafaxin TCA – imipramin, desipramin, nortriptylin agonisté D receptorů – pramipexol ECT
úzkost	hydroxyzin přechodně nižší dávky benzodiazepinů při dlouhodobé léčbě vhodnější SSRI
psychotické příznaky	úprava antiparkinsonské medikace klozapin, quetiapin olanzapin, risperidon, sulpirid inhibitory acetylcholinesterázy (při současné demenci)
poruchy spánku	zopiklon, zolpidem přechodně nitrazepam, tiaprid amitriptylin (při močové urgenci)

Literatura

1. Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 2000; 320: 1287–1288.
2. Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 107–110.
3. Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 258–264.
4. Burn DJ, McKeith IG. Current treatment of dementia with Lewy bodies and dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl 6): S72–79.
5. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000; 11: 58–65.
6. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 201–211.
7. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55: 748–749.
8. Chatterjee A, Fahn S. Methylphenidate treats apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 461–462.
9. Jost WH, Brück C. Drug interactions in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249 (Suppl 3): 24–29.
10. Korczyn AD. Hallucinations in Parkinson's disease. *Lancet* 2001; 358: 1031–1032.
11. Marsh L. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics* 2000; 41: 15–23.
12. Pidman V. První zkušenosti s užitím blokátorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu v léčbě deprese. *Psychiatrie pro praxi* 2002; 3: 35–37.
13. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl 6): S80–87.
14. Rektor I, Rektorová I et al. Centrální poruchy hybnosti v praxi. *Movement disorders*. Praha: Triton 2003; 196.
15. Rektorová I, Rektor I, Bareš M, Dostál V, Ehler E, Fanfrdlová Z, Fiedler J, Klajblová H, Kulišák P, Rössner P, Svátová J, Urbánek K, Velísková J. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 399–406.
16. Růžicka E, Roth J, Kaňovský P et al. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Praha: Galén 2000; 290.
17. Schlesinger I, Ravin PD. Dopamine agonists induce episodes of irresistible daytime sleepiness. *Eur Neurol* 2003; 49: 30–33.
18. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 187–196.
19. Taylor D, McConnell H, McConnell D et al. The Maudsley Prescribing guidelines. 6th ed. London: Martin Dunitz Ltd 2001; 221.
20. Wijnen HH, van der Heijden FMMA, van Schendel FME, Tuinier S, Verhoven WMA. Quetiapine in the elderly with parkinsonism and psychosis. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 372–373.