

Zastosowanie ropinirolu w chorobie Parkinsona

Andrzej Bogucki, Agata Gajos

Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Ropinirol jest nieergotaminowym agonistą receptorów dopaminowych. Wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów dopaminowych D_2 i D_3 . Obecnie stosowany jest w postaci o kontrolowanym uwalnianiu (ropinirol CR [controlled release]), umożliwiającej przyjmowanie leku raz dziennie. Ropinirol zmniejsza nasilenie objawów choroby Parkinsona i jest stosowany w leczeniu w jej wczesnym okresie. Rozpoczęcie leczenia choroby Parkinsona od monoterapii ropinirolem opóźnia wystąpienie dyskinez. Skutecznie redukuje nasilenie objawów ruchowych u chorych wcześniej nieleczonych lub leczonych lekami niedopaminergicznymi oraz w przypadku braku satysfakcjonującej kontroli objawów u chorych bez fluktuacji, u których wcześniej stosowano monoterapię lewodopą. U pacjentów z fluktuacjami ruchowymi ropinirol umożliwia skrócenie łącznego czasu trwania stanów *off* bez spowodowania częstszego występowania uciążliwych dyskinez.

Polski Przegląd Neurologiczny 2015, tom 11, 2, 77–85

Słowa kluczowe: ropinirol, choroba Parkinsona, fluktuacje ruchowe, dyskinezy

Wprowadzenie

Pierwszym agonistą dopaminergicznym (DA, *dopaminergic agonist*) zastosowanym w chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) była apomorfina. W 1951 roku Schwab i wsp. [1] wykazali jej skuteczność w odniesieniu do drżenia i sztywności. W 1974 roku Calne i wsp. [2] przedstawili wyniki leczenia pochodną ergotaminy — bromokryptyną. Dopiero na przełomie stuleci DA

stali się lekami o szerokich wskazaniach w PD, stosowanymi w mono- lub politerapii w różnych stadiach jej zaawansowania. Badania dotyczyły DA będących pochodnymi ergotaminy (bromokryptyna, kabergolina, dihydroergokryptyna, lizuryd, pergolid) oraz DA nieergotaminowych (apomorfina, piribedil, pramipeksol, ropinirol i rotygotyna). Nowych DA wprowadzono na rynek w tym samym czasie, w którym pojawiły się informacje o możliwym toksycznym oddziaływaniu lewodopy na neurony dopaminergiczne istoty czarnej. Informacje te wywołały wśród pacjentów i niektórych lekarzy lęk przed stosowaniem lewodopy (zjawisko to nazwano nawet „fobią lewodopową”), a w konsekwencji życzliwsze podejście do DA [3].

Na początku ubiegłej dekady ukazały się pierwsze doniesienia o występowaniu niezapalnego zwłóknienia zastawek serca w przebiegu leczenia pergolidem i kabergoliną [4, 5]. W badaniach potwierdzono związek między terapią tymi dwoma DA i niedomykalnością zastawek serca [6–8]. Nie ma jednoznacznych danych na ten temat w odniesieniu do bromokryptyny i lizurydu, jednak stosowanie ergotaminowych DA znacznie ograniczono. Nie ma danych wskazujących na uszkodzenie zastawek serca w przypadku stosowania nieergotaminowych DA, dlatego przede wszystkim leki z tej grupy są stosowane w leczeniu PD [9].

Agoniści dopaminergiczni jako leki przeciwparkinsonowskie mają szereg cech odróżniających je od lewodopy:

- oddziałują bezpośrednio na receptory dopaminowe bez udziału neuronów istoty czarnej — nie ma konieczności modyfikacji metabolicznych leku oraz jego magazynowania i uwalniania;
- nie wymagają aktywnego transportu z udziałem nośników w przewodzie pokarmowym i mózgu;

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Andrzej Bogucki, prof. nadzw.
Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego
Uniwersytet Medyczny
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
e-mail: andrzej.bogucki@umed.lodz.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2015, tom 11, 2, 77–85
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
Copyright © 2015 Via Medica

- dzięki dłuższemu okresowi półtrwania zapewniają bardziej stabilną stymulację receptorów [10].

Ropinirol jest nieergotaminowym DA. Cechuje go wysokie powinowactwo do receptorów dopaminowych D_2 i D_3 , nie oddziałuje natomiast na receptory D_1 . Efekt terapeutyczny w PD jest najprawdopodobniej wynikiem pobudzenia postsynaptycznych receptorów D_2 w prążkowie. Ropinirol i jego metabolity nie wykazują istotnego powinowactwa do receptorów serotoninowych 5-HT₁, 5-HT₂, α_1 - i α_2 - i β -adrenergicznych GABA-ergicznych ani benzodiazepinowych [11]. Jest metabolizowany w wątrobie. Lek i jego nieczynne pochodne są wydalane przez nerki.

Ropinirol wprowadzono na rynek w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (IR, *immediate release*). Przy tej formie jego maksymalne stężenie było osiągane 1–2 godziny po przyjęciu dawki, a okres półtrwania wynosił 5–6 godzin [12]. Dlatego konieczne było przyjmowanie 3 dawek leku na dobę.

Leczenie wczesnej fazy choroby Parkinsona

W pierwszym randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu [13] wykazano, że ropinirol w dawce do 4,5–24 mg/dobę (średnio $15,7 \pm 8,3$ mg/d.) skuteczniej niż placebo (–24% v. +3%; $p < 0,001$) zmniejszał nasilenie objawów ocenianych za pomocą III części *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS). Odsetek pacjentów, u których odnotowano ponad 30-procentową redukcję wyniku w tej skali, wyniósł 47% wśród otrzymujących ropinirol i 20% w grupie przyjmujących placebo, a odsetek chorych ze znaczną lub bardzo znaczną poprawą (CGI, *Clinical Global Improvement*) wyniósł odpowiednio 33% i 12% (różnice znamienne statystycznie). Podczas trwającego 6 miesięcy leczenia odsetek chorych wymagających włączenia lewodopy był istotnie niższy w grupie otrzymującej ropinirol (11 v. 29%).

W drugim badaniu z zastosowaniem placebo (czas obserwacji 12 tygodni) potwierdzono, że ropinirol efektywnie zmniejsza nasilenie objawów motorycznych (III cz. UPDRS; ropinirol o 43,4%; placebo o 21,0%; $p = 0,018$), ponadto w grupie leczonej ropinirolem znamienne większa liczba chorych została zaklasyfikowana jako reagujący na leczenie i istotnie lepszy wynik uzyskano w skali *Clinician's Global Evaluation* [14].

W kolejnym badaniu [15] porównywano przebieg 3-letniej, prowadzonej w grupie 335 pacjentów, terapii ropinirolem (dawka maks. 24 mg/d.,

średnia dawka 12 ± 6 mg/d.) lub bromokryptyną (dawka maks. 40 mg/d., średnia dawka 24 ± 8 mg/d.). Podobny odsetek badanych nie kontynuował monoterapii jednym ze stosowanych leków przez cały okres badania (ropinirol — 47%, bromokryptyna — 40%), przede wszystkim z powodu działań niepożądanych. Po 3 latach leczenia oba leki pozwalały uzyskać znamienne poprawę stanu ruchowego chorych wyrażającą się obniżeniem wyniku w III części UPDRS (ropinirol o 31%, bromokryptyna o 22%; $p = 0,086$). Natomiast wynik w II części UPDRS — służącej ocenie zdolności do wykonywania czynności życia codziennego — był istotnie lepszy w grupie przyjmującej ropinirol ($p = 0,009$).

Szczególne znaczenie miały wyniki badania, w którym porównywano 5-letni okres leczenia ropinirolem i lewodopą [16]. Grupa 179 pacjentów przyjmowała ropinirol (średnia dawka w chwili zakończenia badania $16,5 \pm 6,6$ mg/d.), a 89 osób otrzymywało lewodopę (753 ± 398 mg/d.). Pięcioletni okres leczenia ukończyło 47% (85/179) badanych w pierwszej i 51% (45/89) w drugiej grupie. W chwili ukończenia badania monoterapię utrzymano u 64% (29/45) leczonych lewodopą i u 34% (29/85) otrzymujących ropinirol. W tej ostatniej grupie u pozostałych pacjentów zaszła potrzeba dołączenia lewodopy, średnio w dawce 427 ± 221 mg/dobę.

Największe znaczenie miały dane dotyczące dyskinez. Dyskinezy występowały u 20% (36/177) chorych w grupie leczonej ropinirolem i u 45% (40/88) w grupie leczonej lewodopą. Czas do rozwinięcia się dyskinez u 25% pacjentów nadal uczestniczących w badaniu wyniósł 214 tygodni w pierwszej z tych grup i 104 tygodnie w drugiej. Dołączenie lewodopy do ropinirolu nie miało wpływu na pojawienie się uciążliwych dyskinez; dotyczyły one 8% osób w grupie leczonej ropinirolem oraz 23% osób w grupie leczonej lewodopą. W chwili zakończenia badania wynik w II części UPDRS nie wykazał istotnych różnic między badanymi grupami (ropinirol — wzrost o $1,6 \pm 5,4$ pkt., lewodopa — wzrost o $0,0 \pm 4,7$ pkt.). Wynik w III części UPDRS wykazał nieznaczna poprawę ($0,8 \pm 10,1$ pkt.) w stosunku do stanu wyjściowego u chorych otrzymujących ropinirol i większą ($4,8 \pm 8,3$ pkt.) u przyjmujących lewodopę (różnica znamienne statystycznie; $p = 0,008$). U 23% (39/172) chorych leczonych ropinirolem i u 34% (29/85) przyjmujących lewodopę rozwinęły się fluktuacje końca dawki (*wearing off*). Jako mechanizmy potencjalnie odpowiedzialne za znaczne

opóźnienie wystąpienia dyskinez w przebiegu leczenia ropinirolem wskazywano z jednej strony dłuższy okres jego półtrwania (6–8 h) i pulsacyjną stymulację receptorów, a z drugiej strony — ograniczoną ekspozycję na lewodopę (jeśli ją włączano, to później i stosowano w mniejszych dawkach), która ma znaczny potencjał dyskinezotwórczy [16].

Po upływie 10 lat od rozpoczęcia omówionego wyżej badania możliwe było porównanie danych pochodzących od 42 osób leczonych wyjściowo ropinirolem i 27 osób zakwalifikowanych do grupy przyjmującej lewodopę [17]. Dyskinezy występowały u 52,4% chorych w pierwszym przypadku i u 77,8% w drugim ($p = 0,046$). Czas (mediana) do wystąpienia dyskinez wynosił 3156 dni (8,6 roku) w pierwszym przypadku i 2563 dni (7,0 lat) w drugim ($p = 0,007$). Co najmniej umiarkowanie uciążliwe dyskinezy były prawie 2-krotnie rzadsze wśród leczonych początkowo ropinirolem (14,3% v. 25,9%). Obserwacje te potwierdzają, że decyzja o tym, w jaki sposób jest rozpoczynane i prowadzone leczenie PD w jej wczesnym okresie, wpływa na stan chorego po upływie dekady.

Przeprowadzono również odrębną analizę danych pochodzących z 3 przytoczonych wyżej badań [13, 15, 16] w celu oceny skuteczności ropinirolu w leczeniu drżenia. Wykorzystano wyniki dla punktu 20. III części UPDRS jako miarę nasilenia drżenia spoczynkowego, i wyniki dla punktu 21. do oceny drżenia posturalnego/kinetycznego. Analizie poddano wyniki po 6 miesiącach leczenia. Ropinirol znamienne ograniczył drżenie spoczynkowe, a stwierdzany efekt był porównywalny z uzyskiwanym po lewodopie. W dwóch z badań wykazano również istotną poprawę w zakresie drżenia posturalnego/kinetycznego, jednak nie było możliwe porównanie z lewodopą [18].

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona

Przydatność ropinirolu w leczeniu zaawansowanej PD badano, oceniając jego skuteczność jako leku dołączonego do terapii u pacjentów leczonych uprzednio lewodopą.

Porównanie wyników uzyskanych u chorych przyjmujących przez 6 miesięcy ropinirol ($n = 95$) lub placebo ($n = 54$) wykazało, że u 35% w pierwszej grupie i u 13% w drugiej uzyskano co najmniej 20-procentowe zmniejszenie dawki lewodopy i co najmniej 20-procentowe skrócenie stanów *off* ($p = 0,002$) [19]. Redukcja dawki lewodopy wyniosła odpowiednio 242 mg/dobę i 51 mg/dobę ($p < 0,001$). Czas spędzony przez

chorych podczas dnia w stanie *off* uległ skróceniu o 11,7% u pacjentów przyjmujących ropinirol i o 5,1% u otrzymujących placebo ($p = 0,039$).

Randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem STRONG [20] objęto grupę 243 pacjentów. Czas leczenia wynosił 16 tygodni, dawka ropinirolu 0,75–15,0 mg/dobę (średnio $7,12 \pm 2,88$ mg/d.); najczęściej stosowaną dawką było 9,0 mg/dobę. U chorych otrzymujących ropinirol uzyskano istotnie większą redukcję nasilenia objawów ruchowych w stanie *on* ($9,5 \pm 8,7$ pkt. v. $4,5 \pm 7,9$ pkt.; $p = 0,00001$) i poprawę zdolności do wykonywania czynności życia codziennego ($2,7 \pm 4,0$ v. $1,0 \pm 3,2$; $p = 0,0002$). Skrócenie łącznego czasu *off* o co najmniej 20% osiągnęło 58,7% pacjentów w grupie leczonej ropinirolem oraz 38,6% w grupie leczonej placebo ($p = 0,03$). Na podstawie wyniku w CGI „znaczna” lub „bardzo znaczną poprawę” stwierdzono, odpowiednio, u 55,0% i 28,3% ($p = 0,00004$).

Porównywano również skuteczność ropinirolu i bromokryptyny w terapii dodanej [21]. Badanie przeprowadzono w 3 grupach: 1) u chorych, u których lewodopa była stosowana w niewielkich dawkach w monoterapii i zachodziła potrzeba zwiększenia dawki leku; 2) u chorych z fluktuacjami ruchowymi leczonych względnie dużymi dawkami lewodopy, wymagającymi dodatkowego leczenia; 3) u chorych z fluktuacjami ruchowymi, otrzymujących lewodopę i DA przed włączeniem do badania.

Odsetek pacjentów, u których osiągnięto ponad 20-procentowe zmniejszenie dawki lewodopy, stosując dwa oceniane leki, był we wszystkich grupach podobny, aczkolwiek była zauważalna tendencja do większej redukcji dawki u chorych przyjmujących ropinirol. Porównywalne były również zmiany stopnia nasilenia objawów ruchowych (UPDRS).

Ropinirol CR

Postać ropinirolu o kontrolowanym uwalnianiu (ropinirol CR) umożliwia przyjmowanie leku raz na dobę. Charakteryzuje się jednostajnym profilem zmian stężenia w osoczu krwi w czasie 24 godzin. Maksymalne stężenie leku (C_{max}) jest osiągane po około 6 godzinach od przyjęcia dawki. Normalizowane względem dawki C_{max} jest nieco niższe (ok. 12%) w porównaniu z ropinirolem IR. Natomiast pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia w czasie 24 godzin (AUC_{0-24} , *area under the curve during 24 hours*) i minimalne stężenie leku (C_{min}) normalizowane

względem dawki 1 mg są podobne dla obu postaci leku. Właściwości farmakokinetyczne ropinirolu CR są proporcjonalne do dawki. Ponadto AUC_{0-24} i C_{min} zachowują się podobnie, gdy ropinirol CR jest przyjmowany na czczo i po posiłku [22].

Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu ropinirolu CR w monoterapii we wczesnym okresie PD były przedmiotem badania typu *non-inferiority*, w których komparatorem była postać leku o bezpośrednim uwalnianiu. Było to randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie w układzie naprzemiennym (ang. *crossover study*) [23]. Okres leczenia stabilną dawką obejmował 24 tygodnie; w tym czasie pacjenci ($n = 161$) otrzymywali — według skomplikowanego schematu — jedną z postaci leku przez 8 tygodni, a drugą przez 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem oceny końcowej była zmiana w następstwie leczenia wyniku w III części UPDRS w chwili zakończenia podawania określonego preparatu w stosunku do wartości wyjściowych. Porównywane formy ropinirolu nie różniły się istotnie pod tym względem.

Na koniec okresu zwiększania (miareczkowania) dawki „znacznej” lub „bardzo znacznej poprawy” w skali *Clinical Global Impression-Global Improvement* (CGI-I) osiągnęło 70% pacjentów w grupie leczonej ropinirolem CR i 44% pacjentów w drugiej grupie (różnica nieistotna statystycznie). Różnica ta uległa zatarciu w kolejnych fazach leczenia. Również w grupie leczonej ropinirolem CR po 4 tygodniach zwiększania dawki u większej liczby chorych uzyskano 30-procentową redukcję wyniku w III części UPDRS; po 12 tygodniach różnica była nieistotna statystycznie. Dwie ostatnie obserwacje dowodzą, że ropinirol CR umożliwił szybsze osiągnięcie skutecznej dawki. Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami w wynikach w II części UPDRS, *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) i *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS). W badaniu wykazano, że możliwe było przejście z dnia na dzień z postaci o bezpośrednim uwalnianiu na ropinirol CR i nie powodowało to zmian w stanie chorego [23].

Efektywność postępowania w zaawansowanej postaci PD polegającego na dołączeniu do lewodopy ropinirolu CR oceniono w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo [24]. Do badania włączono 393 pacjentów, okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Na zakończenie badania średnia dawka ropinirolu CR wyniosła $18,8 \pm 6,26$ (2–24) mg/d. W grupie leczonej ropinirolem CR łączny czas stanów *off*

uległ skróceniu średnio o 2,1 godziny, a w grupie przyjmującej placebo — o 0,3 godziny. Średnia różnica skrócenia łącznego czasu *off* między badanymi grupami wyniosła 1,7 godziny; $p < 0,0001$ (pierwszorzędowy punkt końcowy). Stwierdzono istotne różnice między grupą leczoną ropinirolem CR i grupą przyjmującą placebo dotyczące wydłużenia łącznego czasu stanów *on* (odpowiednio o 1,6 i $-0,1$ h) i stanów *on* bez uciążliwych dyskinez, a także poprawy wyników w II (odpowiednio o 3,5 i 0,9 pkt.) i III części (6,5 i 1,7 pkt.) UPDRS (wszystkie $p < 0,0001$). Wyniki w ESS i PDSS nie różniły się w sposób istotny [24].

Retrospektywna analiza danych z przedstawionego wyżej badania wykazała, że dołączenie ropinirolu CR u pacjentów z zaawansowaną PD niewystarczająco skutecznie leczonych lewodopą pozwala uzyskać poprawę w zakresie objawów motorycznych już po 2 tygodniach terapii [25].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym w grupie pacjentów z zaawansowaną PD porównywano ropinirol CR z ropinirolem IR (350 pacjentów, 24 tygodnie obserwacji) [25]. Pierwszorzędowym punktem końcowym było prawdopodobieństwo osiągnięcia przez chorego skrócenia o co najmniej 20% łącznego czasu *off* w dzień. Prawdopodobieństwo to wyniosło 66% dla ropinirolu CR i 51% dla ropinirolu IR ($p = 0,009$). Znamienne większy odsetek chorych otrzymujących ropinirol CR osiągnął „znacznej” lub „bardzo znacznej poprawy” w skali CGI-I (55% v. 43%; $p = 0,027$), ponadto w tej grupie osiągnięto istotnie większą redukcję nasilenia objawów w stanie *on* ($-10,2$ v. $-7,9$ pkt. w III cz. UPDRS; $p = 0,022$). Przyjmowana przez pacjenta dawka lewodopy uległa zmniejszeniu odpowiednio o 162 ± 226 mg i 113 ± 138 mg. W chwili zakończenia badania średnia dawka ropinirolu CR wynosiła $18,6 \pm 6,45$ mg/dobę, a ropinirolu IR — $10,4 \pm 6,39$ mg/dobę. Większa dawka ropinirolu CR osiągnięta w fazie miareczkowania wydawała się najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem jego większej skuteczności. Jako potencjalną przyczynę wskazywano bardziej stabilną stymulację receptorów dopaminowych przez ropinirol CR. Ponieważ u pacjentów przyjmujących ropinirol CR większej redukcji uległy dawki lewodopy, to można również przyjąć, że całkowity poziom stymulacji dopaminergicznej był w obu grupach porównywalny, ale w różnym stopniu odpowiadały za to ropinirol i lewodopa [26].

Kolejne badanie [27] przeprowadzono w grupie pacjentów leczonych nie dłużej niż 3 lata

lewodopą w dawce mniejszej lub równej 600 mg, u których nie uzyskano optymalnej kontroli objawów motorycznych, a ponadto występowały fluktuacje ruchowe. Porównywano efekt postępowania polegającego na włączeniu do terapii ropinirolu CR lub dalszym zwiększaniu dawek lewodopy. W okresie 2 lat dyskinezy wystąpiły u 3% leczonych ropinirolem CR (średnia dawka 10 mg/d.) i u 17% w grupie lewodopy (średnie zwiększenie dawki o 284 mg/d.) ($p < 0,001$).

Wszystkie omówione w niniejszym opracowaniu badania dotyczące stosowania ropinirolu CR w leczeniu PD prowadzono nad oryginalną substancją, której producentem jest firma GlaxoSmithKline. Obecnie w Polsce zdecydowana większość pacjentów jest leczona preparatami generycznymi ropinirolu. Według *European Medicines Agency* (EMA) dwa produkty lecznicze zawierające tę samą substancję leczniczą są biorównoważne, jeżeli ich dostępność biologiczna po podaniu w tej samej dawce molowej jest zasadniczo podobna w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Na producentach leków generycznych nie spoczywa obowiązek przeprowadzania badań klinicznych, a podstawą uznania ich skuteczności są badania przeprowadzone dla leku oryginalnego. W przypadku ropinirolu CR przeprowadzono badanie służące porównaniu skuteczności klinicznej leku oryginalnego (GlaxoSmithKline) z preparatem generycznym produkowanym przez firmę Krka [28].

Badaniem objęto grupę 22 pacjentów z fluktuacjami i dyskinezami leczonych lewodopą oraz — w pierwszej fazie badania — oryginalnym preparatem ropinirolu CR. Następnie z dnia na dzień pacjenci zaczęli otrzymywać preparat generyczny. Przedmiotem oceny było nasilenie objawów motorycznych (wszystkie w IV cz. UPDRS), nasilenie drżenia (*Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale*), czas trwania stanów *off* oraz *on* bez dyskinez i z dyskinezami (dzienniczek pacjenta), objawy pozaruchowe (*Non-Motor Symptom Assessment Scale*), sen, senność (PDSS, ESS), obecność depresji oraz jakość życia (*EQ-5D, The EuroQol instrument for detecting health outcome*). Jedyna różnica w zakresie objawów ruchowych dotyczyła czasu trwania stanów *on*. W okresie przyjmowania preparatu generycznego skróceniu uległ czas *on* bez dyskinez (o 3,5 h), a wydłużył się (o 2,5 h) czas *on* z łagodnymi dyskinezami. Z punktu widzenia pacjenta taka różnica nie ma dużego znaczenia, gdyż w obu tych stanach zachowuje on niezależność w zakresie wszystkich czyn-

ności życia codziennego. W zakresie wszystkich pozostałych ocenianych parametrów nie stwierdzono znamiennych różnic między ocenianymi preparatami ropinirolu CR. Nie różniły się one też istotnie pod względem charakteru i częstości występowania działań niepożądanych [28].

Modyfikacja przebiegu choroby Parkinsona

Badanie REAL-PET [29] stanowiło próbę ustalenia, czy ropinirol wykazuje działanie neuroprotektcyjne i w korzystny sposób modyfikuje przebieg PD. Badano wiązanie ^{18}F -dopy w skorupie przed rozpoczęciem leczenia lewodopą lub ropinirolem, a następnie po 2-letnim okresie leczenia. W grupie leczonej ropinirolem redukcja (–14,1%) wiązania ligandu była znamienne mniejsza ($p < 0,001$) niż u przyjmujących lewodopę (–22,9%). Jednak wyniki tego badania budzą szereg wątpliwości interpretacyjnych. Nie jest na przykład jasne, czy stwierdzone różnice są wynikiem korzystnego działania ropinirolu, czy niekorzystnego lewodopy (brak grupy przyjmującej placebo). Obecnie nie istnieją żadne dane przemawiające za możliwością neuroprotektyjnego działania leków z grupy DA.

Działania niepożądane

Ostre działania niepożądane w przebiegu leczenia DA, w tym ropinirolem, są klasyfikowane jako obwodowe (nudności, wymioty, zaburzenia ortostatyczne, obrzęki kończyn dolnych) lub ośrodkowe (zaburzenia psychotyczne i zachowania, senność). Metaanaliza obejmująca 40 badań kontrolowanych z DA w PD wykazała, że profil ostrych działań niepożądanych występujących w przebiegu leczenia ropinirolem jest bardzo podobny jak w przypadku innych DA [30].

W badaniu, w którym oceniano ropinirol CR w największej grupie chorych ($n = 202$, placebo = 191) wykazano, że co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u 64% przyjmujących ropinirol oraz u 55% otrzymujących placebo [24]. Działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów, to: dyskinezy u 13% (w grupie przyjmującej placebo u 3%), nudności u 11% (4%), nieukładowe zawroty głowy u 8% (3%), senność u 7% (4%), halucynacje u 6% (1%) oraz niedociśnienie ortostatyczne u 5% (2%).

Wymienione wyżej działania niepożądane ujawniają się zazwyczaj przy rozpoczynaniu leczenia lub zwiększaniu dawki ropinirolu i zwykle stopniowo ustępują [31]. Ryzyko ich wystąpienia można ograniczyć, bardzo powoli zwiększając dawkę leku. Takie postępowanie ułatwia również

ustalenie optymalnej dawki, w myśl zasady, że stosuje się najmniejszą dawkę pozwalającą uzyskać satysfakcjonujący efekt kliniczny.

Inna analiza nie wykazała różnic w częstości występowania wszystkich działań niepożądanych między ropinirolem i pramipeksolem stosowanymi w monoterapii [32]. Jednak stosowanie ropinirolu wiązało się z istotnie częstszym występowaniem objawów ze strony przewodu pokarmowego, a także zaburzeń snu oraz istotnie rzadszym występowaniem dysfunkcji poznawczych niż w przypadku pramipeksolu. Ropinirol i pramipeksol nie różniły się istotnie pod względem odsetka chorych, którzy przerwali udział w badaniu.

Problem **dyskinez** dotyczy przede wszystkim ropinirolu CR dołączanego do lewodopy. Dyskinezy płaśawicze szczytu dawki są objawem, którego mechanizm, najprawdopodobniej złożony, został poznany jedynie częściowo [33]. Z jednej strony dyskinezy są niewątpliwie wyrazem progresji choroby z postępującym ubytkiem neuronów dopaminergicznych istoty czarnej i zmianami w obrębie receptorów dopaminowych prądkowia. Z drugiej strony istotną rolę odgrywają leki o krótkim okresie półtrwania — przede wszystkim lewodopa — odpowiedzialne za pulsacyjną stymulację receptorów. U pacjenta przyjmującego lewodopę dołączenie DA powoduje podniesienie na wyższy poziom stymulacji dopaminergicznej, czego wyrazem jest wystąpienie lub nasilenie się dyskinez szczytu dawki.

Łagodnych, nieuciążliwych dla chorego dyskinez nie należy leczyć [34]. Postępowanie polegające na zmniejszeniu dawek leków dopaminergicznych zazwyczaj prowadzi do wydłużenia i nasilenia stanów *off*. Włączenie amantadyny lub klozapiny — leków wykazujących działanie antydyskinezy — niesie ze sobą wszystkie zagrożenia związane z polifarmakoterapią. Dyskinezy płaśawicze o niewielkim nasileniu są zazwyczaj akceptowane i dobrze tolerowane przez pacjentów, zwłaszcza gdy mają oni świadomość, że alternatywę stanowi nasilenie objawów parkinsonowskich.

Rozpoczynając stosowanie ropinirolu u pacjenta leczonego wcześniej lewodopą, należy go uprzedzić o możliwości pojawienia się lub nasilenia — jeśli występowały one wcześniej — dyskinez i wyjaśnić, że w takim przypadku dawka lewodopy będzie odpowiednio zmniejszana. Takie postępowanie nie tylko pozwala zapobiec wystąpieniu dyskinez uciążliwych dla pacjenta, ale również ograniczyć ich występowanie w postaci łagodnie

lub umiarkowanie upośledzającej funkcjonowanie chorego [24].

Obrzęki kończyn dolnych nie należą do ostrych objawów niepożądanych, dlatego dane na temat ich występowania w badaniach klinicznych są skąpe. Zwykle ujawniają się po 2 latach przyjmowania DA, a czynnikami ryzyka są płeć żeńska i współistniejące schorzenia układu krążenia [35]. W 5-letnim badaniu, w którym ropinirol porównywano z lewodopą, obrzęki takie ujawniły się odpowiednio u 14% i 6% pacjentów [16]. Obrzęki ustępują po odstawieniu DA i takie postępowanie jest zalecane, ponieważ stosowanie leków moczopędnych może nasilić zaburzenia ortostatyczne [10].

Senność i napady snu są znanymi od dawna działaniami niepożądanymi u chorych leczonych DA, w tym ropinirolem [36]. Ankieta przeprowadzona w grupie 2952 pacjentów z PD wykazała, że napadowe zaśnięcie występowało u 2,9% przyjmujących lewodopę w monoterapii, u 5,3% przyjmujących jedynie DA i u 7,3% stosujących jednocześnie lewodopę i DA [37].

Zespół regulacji dopaminergicznej i zaburzenia kontroli impulsów są zaburzeniami neuropsychiatrycznymi stosunkowo często obserwowanymi u pacjentów z PD leczonych przewlekłe lekami dopaminergicznymi, a zwłaszcza DA. Lekarzowi prowadzącemu nie wolno przeoczyć tych objawów.

Zespół dysregulacji dopaminergicznej to zwiększanie przez pacjenta dawek leków dopaminergicznych powyżej niezbędnych do kontroli objawów ruchowych. Pacjent odczuwa potrzebę szybszego przyjęcia kolejnej dawki, mimo że pozostaje w stanie *on*, nierzadko nawet z dyskinezami. Zwykle zapewnia sobie możliwość przepisywania leku przez kilku lekarzy i gromadzi jego zapasy. Przyjmuje leki dopaminergiczne w sposób odbiegający od obowiązujących zasad, na przykład nadużywa szybko działających rozpuszczalnych form lewodopy, przyjmuje lek wielokrotnie w nocy. Próby zmniejszenia dawek wyzwalają zespół odstawienia objawiający się dysforią, agresją i lękiem. Zespół dysregulacji dopaminergicznej dotyczy 3–4% pacjentów z PD. Czynniki ryzyka tego zespołu to wczesny początek choroby i dłuższy czas jej trwania, osobowość introwertyczna, problemy z nadużywaniem leków lub alkoholu oraz zaburzenia depresyjne w wywiadzie. Istnieje związek między zespołem dysregulacji dopaminergicznej a wysokością przyjmowanych dawek lewodopy i jej ekwiwalentów, natomiast DA jako klasa leków nie są czynnikiem specjalnie predysponującym [38–40].

Zaburzenia kontroli impulsów objawiają się powtarzalnymi zachowaniami, będącymi wynikiem impulsu do działania, nad którym pacjent nie jest w stanie zapanować. Podejmowane działania mają charakter destruktywny dla samego pacjenta oraz dla jego otoczenia. W tej grupie mieszczą się między innymi patologiczny hazard, hiperseksualizm, kompulsywne zakupy i jedzenie [41–43]. U jednego pacjenta może występować więcej niż jedno z tych zaburzeń. Stosowanie DA jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń kontroli impulsów w PD. Ich obecność częściej stwierdzano u osób przyjmujących DA (17,1% v. 6,9%); problem dotyczy w tym samym stopniu pramipeksolu i ropinirolu (odpowiednio 17,7% i 15,5% leczonych) [44].

Punding to powtarzanie z dużym zaangażowaniem określonej czynności, zwykle bezcelowej, często znajdującej odniesienie we wcześniejszych zwyczajach pacjenta, jego zawodzie lub *hobby*.

Mogą to być zarówno czynności mało skomplikowane (porządkowanie dokumentów, przekładanie ubrań w szafie), jak i bardziej złożone (praca z komputerem, zbieractwo, uprawianie ogrodu). *Punding* może występować u 14% pacjentów z PD [45, 46].

Działanie ropinirolu CR z perspektywy pacjenta

Przestrzeganie zaleceń dotyczących sposobu przyjmowania leków stanowi w PD istotny problem [47]. Niezgodność postępowania pacjenta z zaleceniami lekarza zwiększa się wraz z liczbą dawek leku/leków przyjmowanych w ciągu dnia [48]. Lek jest przyjmowany o ustalonej godzinie przez 88% chorych zażywających jedną dawkę na dobę i tylko przez 33%, gdy liczba dawek wzrasta do dwóch [49]. Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących sposobu przyjmowania leku wiąże się z gorszym stanem klinicznym chorych i większym nasileniem objawów motorycznych

Tabela 1. Agoniści dopaminergiczni (DA, *dopaminergic agonist*) w leczeniu choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) w świetle rekomendacji *European Federation of Neurological Societies/Movement Disorders Society-European Section (EFNS/MDS-ES)* z 2013 roku (źródło [9])

Rekomendacja	Opis
Terapia wczesnej nieleczonej PD	Wybór leku zależy od jego skuteczności w odniesieniu do niesprawności ruchowej (skuteczność większa w przypadku lewodopy), w zestawieniu z ryzykiem wystąpienia powikłań ruchowych (wyższe u pacjentów młodych, opóźnione w przypadku stosowania DA) oraz powikłań neuropsychiatrycznych (częstszych u pacjentów starszych i z zaburzeniami funkcji poznawczych, większe w przypadku DA) Rozpoczynanie leczenia od DA może być zalecane u młodszych pacjentów
Dostosowywanie leczenia do stanu pacjenta u chorych bez powikłań ruchowych	U pacjentów, u których leczenie rozpoczęto od inhibitora MAO-B, leku antycholinergicznego lub amantadyny, przychodzi moment, gdy zachodzi potrzeba dodania lewodopy lub DA Postępowanie u pacjentów poddanych leczeniu dopaminergicznemu Pacjenci przyjmujący DA: <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki DA • zamiana DA na inny • dołączenie lewodopy Pacjenci leżeni lewodopą: <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki lewodopy • dołączenie DA • dołączenie inhibitora COMT
Leczenie fluktuacji ruchowych	
<i>Wearing off</i> (akineza końca dawki, przewidywalne <i>on-off</i>)	Dołączenie DA: DA niebędący pochodnymi ergotaminy są lekami pierwszego rzutu; DA skracają czas fazy <i>off</i> Nie wykazano przewagi żadnego z DA nad innymi, ale zamiana jednego DA na inny może być pomocna
Nieprzewidywalne stany <i>on-off</i>	Należy brać pod uwagę strategie postępowania stosowane w dyskinezach i w <i>wearing off</i>
Dyskinezy szczytu dawki	Zmniejszenie dawki lewodopy: istnieje ryzyko wydłużenia stanów <i>off</i> ; można tego uniknąć, zwiększając liczbę dawek lewodopy lub dołączając DA
Dystonie stanów <i>off</i> i wczesnoporanne	Należy uwzględnić strategie postępowania stosowane w dyskinezach i w <i>wearing off</i> Skuteczne mogą być dodatkowe dawki lewodopy lub DA podawane na noc

MAO-B (*monoamine oxidase B*) — monoaminoooksydaza B; COMT (*catechol-O-methyl-transferase*) — katecholo-O-metylotransferaza

[50]. Zastosowanie DA (kabergoliny) raz na dobę wiązało się z istotnie lepszą systematycznością przyjmowania leku niż w przypadku preparatów DA (ropinirolu i pramipeksolu) przyjmowanych 3 razy na dobę [50]. Wyniki tych obserwacji można zapewne odnieść do aktualnie wykorzystywanych preparatów ropinirolu CR stosowanych raz na dobę. Monoterapia prowadzona z ich zastosowaniem jest dla pacjentów rozwiązaniem bardzo komfortowym, tym bardziej że przyswajalność leku nie zależy od tego, czy są przyjmowane na czczo, czy po posiłku [22].

Porównanie ropinirolu i rotygotyny

W dwóch badaniach nie wykazano istotnych różnic w zakresie skuteczności ropinirolu podawanego doustnie i rotygotyny stosowanej w postaci transdermalnej (plastry). W pierwszym [51] porównywano skuteczność rotygotyny (w dawkach do 8 mg/d.) i ropinirolu (≤ 24 mg/d.) we wczesnym okresie PD. Oba leki pozwoliły na uzyskanie obniżenia łącznego wyniku w II i III części UPDRS o minimum 20% u porównywalnego odsetka chorych. Stopień poprawy wyrażony obniżeniem łącznego wyniku w II i III części UPDRS u osób leczonych dwoma ocenianymi lekami nie wykazywał znamienych różnic. W drugim badaniu, przeprowadzonym w grupie pacjentów z zaawansowaną postacią PD, przyjmujących jednocześnie lewodopę, nie wykazano istotnych różnic w wynikach w II i III części UPDRS w stanach *off* i *on* [52]. Na uwagę zasługuje fakt, że w obu badaniach oceniano konwencjonalną postać ropinirolu (stosowaną 3 razy/d.), a więc zapewniająca mniej stabilne stężenia leku niż ropinirol CR.

Podsumowanie

W badaniach klinicznych wykazano, że ropinirol jest lekiem skutecznie zmniejszającym nasilenie objawów ruchowych u pacjentów wcześniej nieleczonych lub leczonych lekami niedopaminergicznymi oraz w przypadku braku satysfakcjonującej kontroli objawów u chorych bez fluktuacji, u których stosowano wcześniej monoterapię lewodopą. Rozpoczęcie leczenia PD od monoterapii ropinirolem opóźnia wystąpienie dyskinez. U chorych z fluktuacjami ruchowymi ropinirol umożliwia skrócenie łącznego czasu trwania stanów *off* bez spowodowania częstszego występowania uciążliwych dyskinez. Możliwości potencjalnego zastosowania ropinirolu w leczeniu wczesnej i zaawansowanej PD wyznaczają zalecenia *European Federation of Neurological*

Societies/Movement Disorders Society-European Section (EFNS/MDS-ES) dotyczące między innymi stosowania DA (tab. 1) [9].

PIŚMIENNICTWO

- Schwab R.S., Amador L.V., Lettvin J.Y. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 1951; 56: 251–253.
- Calne D.B., Teychenne P.F., Leigh P.N., Bamji A.N., Greenacre J.K. Treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet* 1974; 2: 1355–1356.
- Kurlan R. „Levodopa phobia”: a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 923–924.
- Pritchett A.M., Morrison J.F., Edwards W.D., Schaff H.V., Connolly H.M., Espinosa R.E. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin. Proc.* 2002; 77: 1280–1286.
- Horvath J., Fross R.D., Kleiner-Fisman G. i wsp. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov. Disord.* 2004; 19: 656–662.
- Bhattacharyya S., Schapira A.H., Mikhailidis D.P., Davar J. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet* 2009; 374: 577–585.
- Steiger M., Jost W., Grandas F., Van Camp G. Risk of valvular heart disease associated with the use of dopamine agonists in Parkinson's disease: a systematic review. *J. Neural. Transm.* 2009; 116: 179–191.
- Rasmussen V.G., Østergaard K., Dupont E., Poulsen S.H. The risk of valvular regurgitation in patients with Parkinson's disease treated with dopamine receptor agonists. *Mov. Disord.* 2011; 26: 801–806.
- Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. i wsp. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 5–15.
- Perez-Lloret S., Rascol O. Dopamine receptor agonists for the treatment of early or advanced Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2010; 24: 941–968.
- Eden R.J., Costall B., Domeneq A.M. i wsp. Preclinical pharmacology of ropinirole (SK&F 101468-A) a novel dopamine D2 agonist. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991; 38: 147–154.
- Boothman B.R., Spokes E.G. Pharmacokinetic data for ropinirole. *Lancet* 1990; 336: 814.
- Adler C.H., Sethi K.D., Hauser R.A. i wsp. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 393–399.
- Brooks D.J., Abbott R.J., Lees A.J. i wsp. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1998; 21: 101–107.
- Korczyn A.D., Brunt E.R., Larsen J.P., Nagy Z., Poewe W.H., Ruggieri S. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. The 053 Study Group. *Neurology* 1999; 53: 364–370.
- Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D., De Deyn P.P., Clarke C.E., Lang A.E. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1484–1491.
- Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D. i wsp. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov. Disord.* 2007; 22: 2409–2417.
- Schrag A., Keens J., Warner J. Ropinirole for the treatment of tremor in early Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9: 253–257.
- Lieberman A., Olanow C.W., Sethi K. i wsp. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Ropinirole Study Group. Neurology* 1998; 51: 1057–1062.
- Mizuno Y., Abe T., Hasegawa K. i wsp. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1860–1865.
- Brunt E.R., Brooks D.J., Korczyn A.D., Montastruc J.L., Stocchi F. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J. Neural. Transm.* 2002; 109: 489–502.
- Tompson D.J., Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin. Ther.* 2007; 29: 2654–2666.
- Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L., Nausieda P.A., Giorgi L. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 2883–2895.

24. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. i wsp. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1108–1115.
25. Hersh B.P., Earl N.L., Hauser R.A., Stacy M. Early treatment benefits of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov. Disord.* 2010; 25: 927–931.
26. Stocchi F., Giorgi L., Hunter B., Schapira A.H. PREPARED: Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1259–1265.
27. Watts R.L., Lyons K.E., Pahwa R. i wsp. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25: 858–866.
28. Bosnyák E., Herceg M., Pál E. i wsp. Are branded and generic extended-release ropinirole formulations equally efficacious? A rater-blinded, switch-over, multicenter study. *Parkinsons. Dis.* 2014; 2014: 158353.
29. Whone A.L., Watts R.L., Stoessl A.J. i wsp. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann. Neurol.* 2003; 54: 93–101.
30. Kulisevsky J., Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf.* 2010; 33: 147–161.
31. Yamamoto M., Schapira A.H. Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2008; 8: 671–677.
32. Zagmutt F.J., Tarrants M.L. Indirect comparisons of adverse events and dropout rates in early Parkinson's disease trials of pramipexole, ropinirole, and rasagiline. *Int. J. Neurosci.* 2012; 122: 345–53.
33. Heumann R., Moratalla R., Herrero M.T. i wsp. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. *J. Neurochem.* 2014; 130: 472–489.
34. Connolly B.S., Lang A.E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014; 311: 1670–1683.
35. Biglan K.M., Holloway Jr R.G., McDermott M.P., Richard I.H. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 187–195.
36. Frucht S., Rogers J.D., Greene P.E., Gordon M.F., Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908–1910.
37. Paus S., Brecht H.M., Köster J., Seeger G., Klockgether T., Wüllner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; 18: 659–667.
38. Giovannoni G., O'Sullivan J.D., Turner K., Manson A.J., Lees A.J. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 423–428.
39. Evans A.H., Lawrence A.D., Potts J., Appel S., Lees A.J. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1570–1574.
40. O'Sullivan S.S., Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009; 23: 157–170.
41. Voon V., Hassan K., Zurowski M. i wsp. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1254–1257.
42. Ceravolo R., Frosini D., Rossi C., Bonuccelli U. Spectrum of addictions in Parkinson's disease: from dopamine dysregulation syndrome to impulse control disorders. *J. Neurol.* 2010; 257 (supl. 2): S276–283.
43. Vilas D., Pont-Sunyer C., Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18 (supl. 1): S80–84.
44. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. i wsp. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 2010; 67: 589–595.
45. Evans A.H., Katzenschlager R., Paviour D. i wsp. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord.* 2004; 19: 397–405.
46. Katzenschlager R. Dopaminergic dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2011; 310: 271–275.
47. Leopold N.A., Polansky M., Hurka M.R. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19: 513–517.
48. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1502–1507.
49. Grosset K.A., Grosset D.G. Effect of educational intervention on medication timing in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2007; 7: 20.
50. Grosset D., Antonini A., Canesi M. i wsp. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov. Disord.* 2009; 24: 826–832.
51. Giladi N., Boroojerdi B., Korczyn A.D., Burn D.J., Clarke C.E., Schapira A.H. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov. Disord.* 2007; 22: 2398–2404.
52. Mizuno Y., Nomoto M., Hasegawa K. i wsp. Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease: a double-blind study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20: 1388–1393.