

Postępowanie w dyskinezach wywołanych przez lewodopę w chorobie Parkinsona: rola agonistów dopaminergicznych

Andrzej Bogucki, Agata Gajos

Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Dyskinezy, określane także mianem dyskinez wywołanych przez lewodopę, są objawem charakterystycznym dla zaawansowanej choroby Parkinsona. Główne czynniki odpowiedzialne za rozwój dyskinez to czas trwania choroby oraz leczenie lewodopą. Praktyczny, uwzględniający relacje czasowe z przyjmowanymi dawkami lewodopy oraz stanami *on* i *off*, podział dyskinez obejmuje: 1) dyskinezy szczytu dawki, 2) dyskinezy stanów *off* oraz 3) dyskinezy dwufazowe. Leczenie dyskinez obejmuje między innymi modyfikację leczenia dopaminergicznego, w tym przede wszystkim stosowanie doustnych agonistów dopaminergicznych. Rozpoczęcie leczenia od monoterapii agonistą dopaminergicznym opóźnia wystąpienie dyskinez. W grupie chorych z pierwszymi fluktuacjami ruchowymi, ale jeszcze bez dyskinez, prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest mniejsze w przypadku dołączenia agonisty niż w przypadku zwiększania dawek lewodopy. U pacjentów z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami szczytu dawki włączenie agonisty dopaminergicznego pozwala na lepszą kontrolę fluktuacji ruchowych, ale jednocześnie powoduje nasilenie się dyskinez szczytu dawki. Właściwe postępowanie w takiej sytuacji polega na zmniejszaniu dawek lewodopy. Agoniści dopaminergiczni znajdują również zastosowanie w leczeniu dyskinez stanu *off* oraz dyskinez dwufazowych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (4): 208–212

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, dyskinezy, agoniści dopaminergiczni

Wprowadzenie

Dyskinezy stanowią objaw specyficzny dla zaawansowanego stadium choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*). Istnieje związek między stosowaniem lewodopy i rozwojem dyskinez, dlatego bywają one określane mianem dyskinez wywołanych przez lewodopę (*levodopa-induced dyskinesia*) [1, 2]. Obecność nasilonych dyskinez płasawicznych związanych ze stosowaniem lewodopy jest jednym z kryteriów wspomagających rozpoznanie PD według *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria* [3]. Dyskinezy wpływają negatywnie na jakość życia [4, 5], a ich obecność wiąże się z wyższymi kosztami leczenia [6].

Patogeneza dyskinez ma charakter wieloczynnikowy i została tylko częściowo poznana. Istotną rolę odgrywają postępujące uszkodzenie i ubytek presynaptycznych neuronów dopaminergicznych, a także нефизjologiczna, pulsacyjna stymulacja receptorów prążkowania i wysokie stężenia dopaminy w przebiegu leczenia lewodopą. W efekcie dochodzi do zmian w neuronach prążkowania (na poziomie receptorów, białek wewnątrzkomórkowych, ekspresji genów). Zmiany obejmują także neurony glutaminergiczne, serotoninericzne i adrenergiczne [7].

Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia dyskinez są czas trwania choroby i stopień zaawansowania objawów. Spektakularne różnice stwierdzono, porównując dalszy przebieg choroby po włączeniu lewodopy u pacjentów leczonych współcześnie i pacjentów, którzy zachorowali przed wprowadzeniem lewodopy,

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Andrzej Bogucki, prof. nadzw.
Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
e-mail: andrzej.bogucki@umed.lodz.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13; 4, 208–212
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2017 Via Medica

czyli chorujących znacznie dłużej w chwili rozpoczęcia leczenia. Współcześnie dyskinezy obserwuje się u 38% pacjentów po 4–6 latach leczenia, natomiast w materiale historycznym po 5–6 miesiącach leczenia były obecne u 50% chorych [8]. Również niedawno opublikowane porównanie ewolucji obrazu choroby u pacjentów w Ghanie, u których ze względu na ograniczony dostęp leczenie jest rozpoczynane później, oraz u pacjentów we Włoszech (leczonych wcześniej) ukazało przede wszystkim związek między czasem trwania choroby i wystąpieniem dyskinez [9]. Drugim czynnikiem wpływającym na rozwój dyskinez jest terapia lewodopą, przy czym nie rozstrzygnięto, czy większe znaczenie ma okres leczenia czy wielkość stosowanych dawek [1, 2].

Problem dyskinez dotyczy prawie wszystkich pacjentów z PD [10]. Po włączeniu lewodopy dyskinezy rozwijają się u około 10% chorych rocznie [8]. Szybciej ujawniają się u pacjentów młodszych [11, 12], natomiast w postaci z dominującym drżeniem zagrożenie dyskinezami jest mniejsze. Inne czynniki zwiększonego ryzyka ujawnienia się dyskinez to mniejsza masa ciała i jej utrata w przebiegu choroby oraz płeć żeńska. Wszystkie postaci dyskinez są zazwyczaj bardziej nasilone po tej stronie, po której silniej wyrażone są objawy parkinsonowskie [1, 13].

Podział dyskinez

Podział dyskinez, znajdujący zastosowanie w codziennej praktyce, obejmuje:

- dyskinezy szczytu dawki, występujące w stanie *on* 1–2 godziny po przyjęciu lewodopy. Ze względu na sekwencję objawów obserwowanych po przyjęciu kolejnej dawki lewodopy określane są również skrótem I-D-I (*improvement–dyskinesia–improvement*). Są to dyskinezy obserwowane najczęściej, zwykle też ujawniają się jako pierwsze. Mają różnorodny obraz kliniczny, na który składają się ruchy płasawicze kończyn, tułowia i szyi oraz ruchy dystoniczne szyi i głowy. Można zaobserwować również ruchy balistyczne [14, 15];
- dyskinezy stanu *off* (dyskinezy końca dawki), ujawniające się, gdy poziom stymulacji dopaminergicznej maleje, na przykład z powodu dłuższej przerwy między przyjmowanymi dawkami lewodopy. Zazwyczaj są to ruchy dystoniczne obejmujące dystalne części kończyn dolnych [16, 17]. Rzadziej może to być kurcz powiek, dystonia szyi i ręki lub ruchy otwierania ust. Najbardziej charakterystyczną postacią dy-

skinez stanu *off* są wczesnoporanne, bolesne dystonie stopy i kurcze mięśni podudzi [18];

- dyskinezy dwufazowe, D-I-D (*dyskinesia–improvement–dyskinesia*). Pojawiają się 10–15 minut po przyjęciu lewodopy i utrzymują się przez około 15 minut, po czym pacjent osiąga stan *on*. Ich ponowne wystąpienie poprzedza przejście w stan *off*. Zazwyczaj mają postać stereotypowych lub balistycznych ruchów jednej kończyny dolnej, mogą się rozszerzyć ipsilateralnie na inne części ciała, a także objąć jego drugą połowę [13]. Powodują zaburzenia chodu, często o obrazie „chodu dziwnego” [16, 19]. Jest to najrzadsza i najtrudniejsza do rozpoznania forma dyskinez w przebiegu PD.

Leczenie dyskinez związanych ze stosowaniem lewodopy obejmuje między innymi modyfikację leczenia dopaminergicznego, w tym przede wszystkim stosowanie doustnych agonistów dopaminergicznych [20–23].

Dyskinezy szczytu dawki

Rozpoczęcie leczenia we wczesnym stadium PD od monoterapii agonistą dopaminergicznym obniża ryzyko rozwinięcia się dyskinez i opóźnia moment ich ujawnienia się. Potwierdzono to między innymi w badaniach nad ropinirolem [24, 25] oraz pramipeksolem [26, 27]. Należy jednak pamiętać, że skuteczność agonistów w odniesieniu do objawów motorycznych PD jest mniejsza niż lewodopy. Ponadto przyjmowanie agonistów dopaminergicznych wiąże się z możliwością wystąpienia objawów ubocznych, które mogą uniemożliwić osiągnięcie dawki skutecznej u danego chorego [28–30]. Kandydatami do leczenia jednym z agonistów są w pierwszej kolejności pacjenci z PD o wczesnym początku, w znacznie większym stopniu zagrożeni wczesnymi, ciężkimi dyskinezami, ale jednocześnie zwykle lepiej tolerujący przyjmowanie doustnych agonistów dopaminergicznych [31].

Pacjenci często oczekują wyjaśnienia, dlaczego lekarz proponuje im agonistę, a nie lewodopę. Elementem odpowiedzi na takie pytanie powinny być przekazane w przystępnej formie informacje na temat dyskinez, choć ich wystąpienie jest w tym momencie sprawą raczej odległej przyszłości. Edukacji w tym zakresie wymagają również pacjenci leczeni dotychczas lewodopą, zwykle czteroma lub większą liczbą dawek dziennie, z pierwszymi fluktuacjami ruchowymi coraz trudniej poddającymi się kontroli, ale jeszcze bez dyskinez. Także w tej grupie chorych prawdopodobieństwo wystąpienia dyskinez jest mniejsze w przypadku

dołączenia agonisty, zamiast dalszego zwiększania liczby i wielkości dawek lewodopy [32]. W takich przypadkach edukacja pacjenta jest jeszcze ważniejsza. W ulotkach doustnych preparatów agonistów pacjenci znajdują informację o tym, że jeśli leki te są przyjmowane w połączeniu z lewodopą, to mogą wystąpić — określone jako częste lub bardzo częste działanie niepożądane — ruchy mimowolne. Dlatego w odbiorze wielu chorych wystąpienie dyskinez po włączeniu agonisty oznacza, że leczenie nie jest prowadzone prawidłowo, a wybór leku nie był właściwy.

Zdarza się również, że wystąpienie dyskinez płasawicznych chorego i jego otoczenie odbierają jako nasilenie drżenia i taka informacja zostaje przekazana lekarzowi [2]. W praktyce przydatne może być sfilmowanie przez opiekuna niepokojących objawów smartfonem i przedstawienie ich neurologowi podczas kolejnej wizyty.

W omawianej grupie chorych problem dyskinez — ze względu na znaczne prawdopodobieństwo ich szybkiego ujawnienia się — powinien stanowić obowiązkowy element edukacji chorego, a także jego opiekunów. Rozmowa na ten temat powinna poprzedzić wystąpienie dyskinez. Należy przekazać informację, że dyskinezy płasawiczne szczytu dawki są objawem zaawansowanej PD i stanowią wyraz zmienionej odpowiedzi na leki dopaminergiczne w tym stadium choroby.

Osobny problem kliniczny stanowią pacjenci, u których agonistów dopaminergicznych stosuje się w celu lepszej kontroli fluktuacji ruchowych (celem jest zazwyczaj skrócenie łącznego czasu trwania stanów *off*), ale już wcześniej były obecne u nich dyskinezy szczytu dawki. W tej grupie występuje już zwykle wyraźne „zwężenie okna terapeutycznego”, co oznacza, że bardzo trudno jest uzyskać stan *on* bez jednoczesnej obecności dyskinez o różnym stopniu nasilenia. Dołączenie agonisty oznacza zwiększenie stymulacji dopaminergicznej do wyższego poziomu, co zwykle powoduje nasilenie się dyskinez szczytu dawki. Pacjent, a najlepiej również jego opiekunowie, powinni zostać o tym uprzedzeni. Ponadto powinni zostać poinformowani, że w takiej sytuacji nie należy rezygnować z dalszego stosowania agonisty, a właściwe postępowanie będzie polegało na stopniowym zmniejszaniu dawek lewodopy. Redukcja dawek lewodopy jest w tych przypadkach niezbędna, aby utrzymać korzystne działanie łączonej terapii dopaminergicznej w stosunku do fluktuacji ruchowych bez jednoczesnego pogorszenia w zakresie dyskinez [33, 34].

Pacjenci bardzo często nie zauważają i nie są świadomi obecności pierwszych, niewielkich dyskinez [35]. W praktyce dyskinezy płasawiczne klasyfikuje się jako nieuciążliwe lub uciążliwe [36, 37]. Te pierwsze są zwykle akceptowane i dobrze tolerowane przez pacjentów, jeżeli mają oni świadomość, że jest to w ich przypadku warunek osiągnięcia i utrzymania stanu *on*. Natomiast modyfikacji leczenia dopaminergicznego lub dołączenia innego leku wymagają dyskinezy o większym nasileniu, uciążliwe dla chorego i zaburzające jego codzienne funkcjonowanie.

Dyskinezy zwykle znacznie trudniej są akceptowane przez osoby z najbliższego otoczenia chorego. Dlatego opiekunowie także powinni otrzymać odpowiednie informacje na ten temat. Pacjent i opiekunowie powinni mieć świadomość, że w miarę postępu choroby dyskinezy szczytu dawki stają się po pewnym czasie nieuniknionym elementem obrazu PD. Otoczenie chorego jest często lepszym niż on sam źródłem informacji na temat dyskinez, ich charakteru i związku czasowego z kolejnymi dawkami lewodopy.

Dyskinezy stanu *off*

Dołączenie do lewodopy agonisty, zwłaszcza postaci o powolnym uwalnianiu, jest jednym ze sposobów na kontrolę dyskinez stanu *off*. Zwiększenie stymulacji dopaminergicznej skraca łączny czas trwania i zmniejsza nasilenie stanów *off* w ciągu dnia, a tym samym ogranicza dyskinezy dystoniczne. W przypadkach wczesnoporannych, często bolesnych, dystonii kończyn dolnych wskazane jest podawanie jednorazowej dawki agonisty wieczorem (wskazanie dobrej praktyki wg [21]). Zazwyczaj pozwala to zapobiec występowaniu nad ranem stanów *off* spowodowanych dłuższą, nocną przerwą między dawkami lewodopy i dzięki temu nie pojawiają się dyskinezy dystoniczne.

Dołączenie do lewodopy agonisty w dużych dawkach, przy równoległym adekwatnym zmniejszeniu dawki lewodopy, może spowodować nie tylko ograniczenie dyskinez stanu *off*, ale również dyskinez płasawicznych występujących w stanach *on* [38].

Dyskinezy dwufazowe

W przypadku dyskinez dwufazowych postępowanie diagnostyczne sprawia wiele trudności. Duży problem stanowi już sama ich prawidłowa identyfikacja. Pacjent może nie umieć uchwycić związku czasowego między przechodzeniem ze stanu *off* w *on* (i odwrotnie) a pojawianiem się dyskinez. Niekiedy konieczna jest bezpośrednia obserwacja dyskinez przez neurologa.

Nie prowadzono badań służących ocenie skuteczności różnych strategii terapeutycznych w dyskinezach dwufazowych. Dobra praktyka kliniczna wskazuje na zasadność takiego samego postępowania jak w przypadku dyskinez szczytu dawki Ferreira [21]. Oznacza to, że modyfikacja leczenia dopaminergicznego w przypadkach dyskinez dwufazowych może polegać na włączeniu agonisty i stopniowym zwiększaniu jego dawki przy jednoczesnym zmniejszaniu dawek lewodopy.

W przypadkach, w których zostaną wyczerpane możliwości leczenia zaawansowanej PD lewodopą oraz agonistami dopaminergicznymi (w postaci preparatów doustnych lub systemu transdermalnego), zastosowanie znajdują terapie infuzyjne i głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*). Obie dostępne obecnie terapie infuzyjne stanowią zbliżone pod względem skuteczności formy leczenia dopaminergicznego. Są do dojelitowe wlewy lewodopy (system Duodopa) oraz podskórne wlewy apomorfiny — agonisty dopaminergicznego o profilu farmakologicznym odmiennym od innych leków z tej grupy [21, 39].

PIŚMIENNICTWO

- Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord.* 2015; 30(1): 80–89, doi: [10.1002/mds.26125](https://doi.org/10.1002/mds.26125), indexed in Pubmed: 25488260.
- Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-induced dyskinesia, part 1: treatment of levodopa-induced dyskinesia. *Drugs.* 2016; 76(7): 759–777, doi: [10.1007/s40265-016-0566-3](https://doi.org/10.1007/s40265-016-0566-3), indexed in Pubmed: 27091215.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55(3): 181–184, doi: [10.1136/jnnp.55.3.181](https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181), indexed in Pubmed: 1564476.
- Péchevis M, Clarke CE, Vierregge P, et al. Trial Study Group. Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study. *Eur J Neurol.* 2005; 12(12): 956–963, doi: [10.1111/j.1468-1331.2005.01096.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01096.x), indexed in Pubmed: 16324089.
- Marras C, Lang A, Krahn M, et al. Parkinson Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord.* 2004; 19(1): 22–28, doi: [10.1002/mds.10642](https://doi.org/10.1002/mds.10642), indexed in Pubmed: 14743356.
- Dodel RC, Berger K, Oertel WH. Health-related quality of life and healthcare utilisation in patients with Parkinson's disease: impact of motor fluctuations and dyskinesias. *Pharmacoeconomics.* 2001; 19(10): 1013–1038, doi: [10.2165/00019053-200119100-00004](https://doi.org/10.2165/00019053-200119100-00004), indexed in Pubmed: 11735671.
- Schaeffer E, Pilotto A, Berg D. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2014; 28(12): 1155–1184, doi: [10.1007/s40263-014-0205-z](https://doi.org/10.1007/s40263-014-0205-z), indexed in Pubmed: 25342080.
- Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001; 16(3): 448–458, doi: [10.1002/mds.1090](https://doi.org/10.1002/mds.1090), indexed in Pubmed: 11391738.
- Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014; 137(Pt 10): 2731–2742, doi: [10.1093/brain/awu195](https://doi.org/10.1093/brain/awu195), indexed in Pubmed: 25034897.
- Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Brain.* 2000; 123(11): 2297–2305, doi: [10.1093/brain/123.11.2297](https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2297), indexed in Pubmed: 11050029.
- Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, et al. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord.* 2005; 20(3): 342–344, doi: [10.1002/mds.20360](https://doi.org/10.1002/mds.20360), indexed in Pubmed: 15580606.
- Kostic V, Przedborski S, Flaster E, et al. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology.* 1991; 41(2 (Pt 1)): 202–205, doi: [10.1212/wnl.41.2_part_1.202](https://doi.org/10.1212/wnl.41.2_part_1.202), indexed in Pubmed: 1992362.
- Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord.* 2005; 20 Suppl 11: S11–S16, doi: [10.1002/mds.20458](https://doi.org/10.1002/mds.20458), indexed in Pubmed: 15822109.
- Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, et al. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurol.* 2010; 9(11): 1106–1117, doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70218-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70218-0), indexed in Pubmed: 20880751.
- Defazio G, Antonini A, Tinazzi M, et al. Mirror movements in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23(2): 253–258, doi: [10.1002/mds.21825](https://doi.org/10.1002/mds.21825), indexed in Pubmed: 17999432.
- Luquin MR, Scipioni O, Vaamonde J, et al. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord.* 1992; 7(2): 117–124, doi: [10.1002/mds.870070204](https://doi.org/10.1002/mds.870070204), indexed in Pubmed: 1350058.
- Marconi R, Lefebvre-Caparrós D, Bonnet AM, et al. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord.* 1994; 9(1): 2–12, doi: [10.1002/mds.870090103](https://doi.org/10.1002/mds.870090103), indexed in Pubmed: 8139601.
- Melamed E. Early-morning dystonia. A late side effect of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1979; 36(5): 308–310, doi: [10.1001/archneur.1979.00500410086014](https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500410086014), indexed in Pubmed: 444100.
- Růžicka E, Zárubová K, Nutt J, et al. "Silly walks" in Parkinson's disease: unusual presentation of dopaminergic-induced dyskinesias. *Mov Disord.* 2011; 26(9): 1783–1784, doi: [10.1002/mds.23667](https://doi.org/10.1002/mds.23667), indexed in Pubmed: 21495073.
- Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(Suppl 3): S2–41, doi: [10.1002/mds.23829](https://doi.org/10.1002/mds.23829), indexed in Pubmed: 22021173.
- Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013; 20(1): 5–15, doi: [10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x), indexed in Pubmed: 23279439.
- Schaeffer E, Pilotto A, Berg D. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2014; 28(12): 1155–1184, doi: [10.1007/s40263-014-0205-z](https://doi.org/10.1007/s40263-014-0205-z), indexed in Pubmed: 25342080.
- Slawek J, Bogucki A, Koziorowski D, et al. Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg — rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol.* 2016; 12: 1–14.
- Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004; 61(7): 1044–1053, doi: [10.1001/archneur.61.7.1044](https://doi.org/10.1001/archneur.61.7.1044), indexed in Pubmed: 15262734.
- Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009; 66(5): 563–570, doi: [10.1001/archneur.66.1.nct90001](https://doi.org/10.1001/archneur.66.1.nct90001), indexed in Pubmed: 19433655.
- Rascol O, Brooks D, Korczyn A, et al. 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(20): 1484–1491, doi: [10.1056/nejm200005183422004](https://doi.org/10.1056/nejm200005183422004).
- Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord.* 2007; 22(16): 2409–2417, doi: [10.1002/mds.21743](https://doi.org/10.1002/mds.21743), indexed in Pubmed: 17894339.
- Gray R, Ives N, Rick C, et al. PD Med Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014; 384(9949): 1196–1205, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60683-8), indexed in Pubmed: 24928805.
- Haaxma CA, Horstink MW, Zijlmans JC, et al. Risk of disabling response fluctuations and dyskinesias for dopamine agonists versus levodopa in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2015; 5(4): 847–853, doi: [10.3233/JPD-150532](https://doi.org/10.3233/JPD-150532), indexed in Pubmed: 26444087.

30. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2): CD006564, doi: [10.1002/14651858.CD006564.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006564.pub2), indexed in Pubmed: [18425954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425954/).
31. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25(4): 433–447, doi: [10.1097/WCO.0b013e3283542fc2](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283542fc2), indexed in Pubmed: [22691758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22691758/).
32. Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, et al. 228 Study Investigators. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(7): 858–866, doi: [10.1002/mds.22890](https://doi.org/10.1002/mds.22890), indexed in Pubmed: [20461803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20461803/).
33. Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, et al. PREPARED: Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(7): 1259–1265, doi: [10.1002/mds.23498](https://doi.org/10.1002/mds.23498), indexed in Pubmed: [21469195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21469195/).
34. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(4): 587–598, doi: [10.1002/mds.23517](https://doi.org/10.1002/mds.23517), indexed in Pubmed: [21370258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21370258/).
35. Pietracupa S, Fasano A, Fabbrini G, et al. Poor self-awareness of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical features and mechanisms. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(11): 1004–1008, doi: [10.1016/j.parkreldis.2013.07.002](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.002), indexed in Pubmed: [23890762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890762/).
36. Encarnacion EV, Hauser RA. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: etiology, impact on quality of life, and treatments. *Eur Neurol.* 2008; 60(2): 57–66, doi: [10.1159/000131893](https://doi.org/10.1159/000131893), indexed in Pubmed: [18480609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18480609/).
37. Papapetropoulos SS. Patient diaries as a clinical endpoint in Parkinson's disease clinical trials. *CNS Neurosci Ther.* 2012; 18(5): 380–387, doi: [10.1111/j.1755-5949.2011.00253.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00253.x), indexed in Pubmed: [22070400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22070400/).
38. Cristina S, Zangaglia R, Mancini F, et al. High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias. *Clin Neuropharmacol.* 2003; 26(3): 146–150, doi: [10.1097/00002826-200305000-00008](https://doi.org/10.1097/00002826-200305000-00008), indexed in Pubmed: [12782917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12782917/).
39. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, et al. National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21(10): 1133–1144, doi: [10.1016/j.parkreldis.2015.07.020](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.020), indexed in Pubmed: [26233582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233582/).