

Zastosowanie ropinirolu w leczeniu choroby Parkinsona

The Role of Ropinirole in Treatment of Parkinson's Disease

lek. med. Inga Gniatkowska

II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Kierownik kliniki: dr hab. med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska

Oddano do publikacji: 23.07.2014 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Ropinirol, jeden z grupy agonistów receptorów dopaminergicznych niebędących pochodnymi ergotaminy, jest szeroko stosowany w leczeniu choroby Parkinsona w jej wczesnym i późnym stadium. Jest to lek pozwalający opanować w zadowalający sposób objawy ruchowe, a w szczególności bradykinezę oraz sztywność i jest preferowany w grupie chorych poniżej 70. r.ż. Uważa się, że ropinirol może odsuwać w czasie wystąpienie powikłań ruchowych leczenia lewodopą. W późnym stadium choroby Parkinsona ropinirol dodany do lewodopy ma potencjał zmniejszania dyskinez i fluktuacji ruchowych. W trakcie rozpoczynania terapii ropinirolem należy być świadomym możliwości wystąpienia objawów niepożądanych: senności w ciągu dnia, hipotonii ortostaticznej, psychoz i zaburzeń kontroli zachowań impulsywnych. **Słowa kluczowe:** ropinirol, agoniści receptorów dopaminergicznych, leczenie choroby Parkinsona, dyskinezy.

■ **Abstract:** Ropinirole, one of non-ergotamine-derived dopamine receptor agonists, is widely used in the treatment of Parkinson Disease (PD) in its early and late stages. It offers a good control of motor symptoms, especially bradykinesia and stiffness and is preferred choice as an initial treatment for a group of patients younger than 70 years old. Ropinirole is believed to postpone the onset of motor complications of levodopa treatment. In late stages of PD ropinirole added to levodopa has a potential to reduce dyskinesias and motor fluctuations. Starting the therapy with ropinirole one has to be aware of its possible side effects: increased sleepiness during the day, orthostatic hypotension, psychosis and the impulse control disorders. **Key words:** ropinirole, dopamine agonists, Parkinson Disease treatment, dyskinesias.

■ Patomechanizm i objawy choroby Parkinsona

Choroba Parkinsona (chP) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, u której podłoża leżą zaburzenia przewodnictwa dopaminergicznego w układzie nigrostriatalnym. Wciągnięte w proces patologiczny są struktury tworzące synapsę dopaminergiczną: komórki nerwowe wchodzące w skład brzusznobocznej warstwy części zbitą istoty czarnej, których aksony przetwarzają i gromadzą dopaminę oraz efektorowe komórki prądkowia,

których dendryty zawierają receptory pobudzone przez dopaminę.

Degeneracja i zanikanie neuronów istoty czarnej powoduje niewystarczającą stymulację neuronów prądkowia. Układ, który ma za zadanie ułatwiać inicjację ruchu i przyspieszać jego wykonywanie przestaje wówczas być równoważny do struktur wzgórze, hamujących i spowalniających czynności motoryczne. Po obumarciu części populacji neuronów istoty czarnej, gdy zawiodą mechanizmy kompensacyjne ustroju, ujawniają się objawy choroby Parkinsona:

- *Drżenie spoczynkowe.* Jest pierwszym objawem u 70% chorych z chP. Zwykle dotyczy dystalnych części kończyn, choć może obejmować również brodę i język. Opisywane jest często jako „kręcenie pigutek” lub „liczenie pieniędzy”. Początkowo występuje jednostronnie. Jest trudne do leczenia.
- *Spowolnienie ruchowe (bradykineza).* To drugi objaw osiowy chP. Na początku u chorych pojawia się spowolnieniem szybkich ruchów naprzemiennych, później objawy nasilają się i obejmują wszystkie czynności motoryczne.
- *Sztwność mięśni o typie „rury otwianej”.* Charakterystycznie w badaniu fizykalnym występuje ciągłe zwiększenie napięcia mięśniowego przy biernym zginaniu i prostowaniu kończyny.
- *Zaburzenia odruchów posturalnych, pochylona sylwetka, objaw przymrożenia („freezing”).*

Prócz tego w chP występują liczne objawy pozaruchowe, których nie należy lekceważyć. Zwykle pojawiają się w późniejszym okresie choroby. Są to: otępienie, depresja, psychozy, hipotonia ortostatyczna, zaburzenia snu, zaparcia, zaburzenia połykania, dysfunkcje seksualne. Każdy z nich wymaga należytej uwagi i zastosowania specyficznego leczenia objawowego [1].

■ Cele leczenia i grupy leków w chorobie Parkinsona

Chorobę Parkinsona obecnie można leczyć jedynie objawowo. Celem terapii jest kontrola dysfunkcji ruchowych oraz jak najdłuższe utrzymanie całkowitej niezależności funkcjonalnej pacjenta, co przekłada się na wszystkie jego sfery życia: utrzymanie pracy zawodowej, wypełnianie obowiązków domowych,

korzystanie z czasu wolnego. W późniejszym etapie chP jednym z celów staje się również zapobieganie efektom ubocznym leczenia dopaminergicznego.

Wiązano nadzieje z niektórymi grupami leków, w tym z inhibitorami MAO B, lewodopą i agonistami receptorów dopaminowych, sądząc, że mogą wywierać działanie neuroprotekcyjne, tym samym hamując postęp choroby. Z wyżej wymienionych grup leków najintensywniej przebadane były selegilina i rasagilina; ze względu na niejednoznaczne wyniki badań uważa się je za leki o potencjalnym działaniu neuroprotekcyjnym [2].

Wyróżniamy kilka głównych grup leków mających zastosowanie w leczeniu objawów ruchowych chP:

- agoniści receptorów dopaminowych: pramipeksol, ropinirol i inne;
- prekursorzy dopaminy: lewodopa z karbidopą lub benserazydem;
- inhibitory COMT: tolkapon, entakapon;
- substancja zwiększająca uwalnianie dopaminy z pęcherzyków presynaptycznych: amantadyna;
- inhibitory monoaminooksydazy typu B: selegilina, rasagilina;
- leki antycholinergiczne: triheksafenidyl, pridinol, biperiden [1].

■ Ropinirol i inni agoniści receptorów dopaminowych – charakterystyka

Agoniści receptorów dopaminowych znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona – zarówno w jej wczesnym, jak i późnym stadium, osobno oraz w połączeniu z lewodopą.

Ich mechanizm działania polega na pobudzaniu dopaminowych receptorów postsynaptycznych prądkowia (w zastępstwie dopaminy). Ze względu na to, iż ich skuteczność

nie jest bezpośrednio zależna od stężenia dopaminy w szczelinie synaptycznej, pobudzają one receptory w sposób bardziej ciągły niż przy stosowaniu lewodopy, co ma szczególne znaczenie w późniejszych stadiach leczenia choroby Parkinsona, po wyczerpaniu się mechanizmów kompensacyjnych ustroju.

Wyróżniamy dwa typy agonistów receptorów dopaminowych: będące pochodnymi alkaloidu sporyszu – ergotaminy (bromokryptyna, kabergolina, dihydroergokryptyna, lizuryd, pergolid) oraz typy, które nie należą do tej grupy (apomorfina, pirybedyl, pramipeksol, ropinirol, rotygotyna). Pochodne ergotaminy są niewybiórczymi agonistami zarówno receptorów dopaminowych (D1-D5), jak i receptora serotoninowego 5-HT_{1b}. Uważa się, że w związku z powinowactwem do receptora serotoninowego leki te mogą dawać poważne powikłania w postaci zwłóknienia zastawek serca i opłucnej, dlatego obecnie nie zaleca się ich stosowania w chorobie Parkinsona.

Leki, które nie są pochodnymi ergotaminy bardziej wybiórczo pobudzają receptory D2 oraz D3 (receptory D2 odgrywają najistotniejszą rolę w patofizjologii choroby Parkinsona).

Opublikowano dane II klasy wiarygodności, które mówią, że nie ma istotnych różnic w skuteczności terapeutycznej pomiędzy poszczególnymi agonistami [2]. Jednak dostępność w Polsce do niemal wszystkich leków z tej grupy jest ograniczona ze względu na znaczny koszt terapii i brak refundacji. Leki niebędące pochodnymi ergotaminy refundowane w chorobie Parkinsona to ropinirol (30%) i pirybedyl (30%).

Ropinirol w postaci standardowej ma biodostępność 50%. Okres półtrwania leku wynosi 6 godzin, dlatego stosuje się go w 3 dawkach podzielonych. Istnieją również na rynku preparaty doustne ropinirolu o prze-

dłużonym uwalnianiu (*ang. slowrelease*, SR). Ich biodostępność wynosi blisko 100%, są one przyjmowane raz na dobę i pozwalają na uzyskanie już po 4 dniach bardzo stabilnego stężenia leku w surowicy [3].

Ropinirol zażywa się z posiłkiem, by uniknąć powikłań żołądkowo-jelitowych typowych dla tego leku. Ropinirol jest metabolizowany przez cytochrom P450 CYP1A2, dlatego inhibitory tego cytochromu (cyprofloksacyna, tiklopidyna) mogą zwiększać stężenie ropinirolu w surowicy, zaś induktory (karbamazepina, omeprazol, dym tytoniowy) zmniejszają stężenie ropinirolu w surowicy.

Terapia ropinirolem niesie ze sobą ryzyko wystąpienia kilku istotnych objawów niepożądanych. Jednym z nich jest senność, która może współistnieć z objawami nagłego zasypiania w ciągu dnia. W razie wystąpienia tego rodzaju zaburzeń niewskazane jest prowadzenie samochodu czy obsługiwanie niektórych urządzeń mechanicznych. U ludzi starszych, z już istniejącym upośledzeniem funkcji poznawczych, mogą wystąpić objawy psychotyczne (halucynacje). U pewnego odsetka pacjentów (17%) leczonych ropinirolem obserwowano zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych, co może być wskazaniem do odstawienia leku. Szczególnie na samym początku leczenia może wystąpić hipotonia ortostatyczna, pacjent wymaga więc ścisłego monitorowania ciśnienia tętniczego. Inne objawy niepożądane mogące wystąpić podczas leczenia, to: obrzęki i zaczerwienienie wokół kostek, jadłowstręt, nudności [1,3].

Leczenie należy zaczynać od małej dawki ropinirolu. Zaleca się: 0,25 mg postaci standardowej leku podawane przed snem przez pierwsze 3 dni, przez kolejne 4-5 dni dawkę tą należy stosować w godzinach porannych – zamiast wieczornych. Przy dobrej toleran-

cji leku dawkę należy stopniowo zwiększać o 0,75 mg co tydzień, aż do uzyskania poprawy lub osiągnięcia dawki docelowej (1mg podawany 3 razy dziennie). W razie braku efektu dawkę ropinirolu można zwiększać o 0,5 do 1 mg co 7 dni. Dawką, przy której poprawa powinna stać się zauważalna jest 3 do 9 mg/dobę, jednak lek można zwiększać do maksymalnie 24 mg/dobę.

Leczenie ropinirolem SR zaczyna się od dawki 2 mg, zwiększając ją o 2 mg w odstępach co najmniej dwutygodniowych, aż do uzyskania efektu klinicznego lub do osiągnięcia dawki maksymalnej 24 mg/dobę.

Ropinirolu nie wolno odstawiać z dnia na dzień ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Jest natomiast możliwe bezpośrednie przejście z terapii lekiem standardowym na ropinirol SR. Pacjentowi można wówczas podać ostatnią dawkę wieczorną ropinirolu standardowego, zaś rano dnia następnego – lek w postaci SR, bez konieczności stosowania terapii pomostowej.

Ze względu na silne działanie synergistyczne między agonistami receptorów dopaminowych a lewodopą, ropinirol jest często stosowany w terapii dodanej. Umożliwia to redukcję dawek lewodopy do 20% przy stosowaniu ropinirolu w postaci standardowej, w postaci SR – do 30% [3,5].

Inne leki stosowane w terapii choroby Parkinsona

Lewodopa jest podstawowym lekiem używanym w terapii chP. Odnacza się bardzo dobrą skutecznością w redukcji objawów ruchowych choroby: sztywności i spowolnienia, nie przynosi natomiast znaczącej poprawy w zakresie drżenia spoczynkowego. Jest nieaktywnym prekursorem dopaminy, przekształcanym

w postać aktywną w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Proces ten zachodzi nie tylko w neuronach dopaminergicznych istoty czarnej ale także w innych, szczególnie serotonergicznych neuronach prążkowie, co sprawia, że lewodopa zachowuje swój potencjał działania na receptory postsynaptyczne nawet przy całkowitym braku neuronów dopaminergicznych istoty czarnej. Ze względu na niewielką biodostępność czystej postaci lewodopy (33%) zachodzi konieczność jej podawania wraz z substancją blokującą jej rozkład enzymatyczny na obwodzie (karbidopa/benserazyd) – w tym połączeniu biodostępność leku wynosi 80-98%. Okres półtrwania lewodopy to 1,5-2 godziny. Po jej podaniu obserwuje się bardzo szybki efekt terapeutyczny [3]. Lewodopa jest lekiem bardzo skutecznym w pierwszych latach chP, niestety jej działanie znacząco słabnie w późniejszym etapie choroby. Terapia ta jest również obciążona istotnymi działaniami niepożądanymi – pojawieniem się fluktuacji i dyskinez pogarszających znacznie jakość życia osób z chP.

Inhibitory COMT działają przez hamowanie rozkładu dopaminy na obwodzie. Z definicji są więc lekami, które stosuje się tylko łącznie z lewodopą. Znajdują zastosowanie w terapii dodanej do lewodopy w późnej fazie leczenia choroby Parkinsona. Są to leki mało popularne w Polsce, ze względu na ich znaczny koszt i brak refundacji.

Amantadyna zwiększa uwalnianie dopaminy z miejsc jej magazynowania, ma również słabe działanie antycholinergiczne oraz hamuje działanie kwasu glutaminowego. Bywa stosowana we wczesnym stadium choroby Parkinsona, dając szybką poprawę (w ciągu kilku dni) u 2/3 pacjentów. Jednak jej efekt jest krótkotrwały, korzystne działanie zanika w ciągu kilku miesięcy, dlatego też w obec-

nych zaleceniach nie jest lekiem pierwszego wyboru, może być stosowana jako terapia dodana do cholinolityków lub lewodopy. Bywa również wykorzystywana w późnym stadium celem zmniejszenia dyskinez polekowych [2].

Inhibitory MAO-B hamują izoenzym B monoaminooksydazy, biorący udział w rozkładzie dopaminy w szczelinie synaptycznej. Lek ten wywiera słabe działanie objawowe, może być więc stosowany u młodszych pacjentów w początkowym okresie chP, gdy objawy ruchowe są dyskretne i nie powodują znaczącego pogorszenia sprawności. Odsuwają one w czasie konieczność włączenia lewodopy o około 9 miesięcy. Za ich stosowaniem przemawia głównie stosunkowo mała, w porównaniu do innych grup leków, ilość objawów niepożądanych.

Leki antycholinergiczne są najstarszą grupą leków stosowanych w chP. Hamują one ośrodkowe przewodzenie bodźców w układzie cholinergicznym w prądkowiu, zmniejszając nasilenie objawów ruchowych. Za ich pomocą można uzyskać zadowalającą kontrolę objawów ruchowych, w szczególności drżenia, we wczesnym stadium chP. Ze względu jednak na ich znaczące objawy niepożądane: zaburzenia pamięci świeżej, halucynacje, psychozy, jaskrę, suchość w jamie ustnej, zatrzymanie moczu, ich stosowanie jest ograniczone do populacji chorych poniżej 70. roku życia, u których dominującym objawem jest drżenie spoczynkowe [1,3].

■ Leczenie we wczesnym okresie choroby Parkinsona

Nadrzędnym celem leczenia we wczesnym okresie choroby Parkinsona jest jak najdłuższe utrzymanie dotychczasowej sprawności chorego. Istotne jest również odsunięcie w czasie powikłań leczenia dopaminergicznego zwią-

zanego ze stosowaniem lewodopy (fluktuacji ruchowych oraz dyskinez szczytu dawki).

Wybierając właściwą terapię początkową u chorego na chorobę Parkinsona, należy wziąć pod uwagę różne czynniki. Istnieją wiarygodne dane naukowe, że zastosowanie ropinirolu może opóźnić moment wystąpienia fluktuacji i dyskinez [2,6]. Ma to szczególne znaczenie u ludzi młodych (o czasie zachorowania poniżej 70. roku życia), gdzie okres wystąpienia objawów niepożądanych może mieć znaczący wpływ na jakość życia. Objawy niepożądane lewodopy rozwijają się średnio po 3 latach od początku leczenia, przy wysokich dawkach leku (600 mg/dobę) mogą wystąpić nawet po 6 miesiącach leczenia, po 10 latach obejmują już ponad 70% osób leczonych lewodopą. [1,7]. Do powikłań leczenia lewodopą predysponują młodszy wiek zachorowania, płeć żeńska, dłuższy czas leczenia lewodopą i większa dawka. Kandydatami do zastosowania ropinirolu jako leku pierwszego rzutu są więc chorzy młodzi (poniżej 65.-70. roku życia) z objawami ruchowymi z przewagą spowolnienia i sztywności. Zastosowanie leku pozwala nawet o kilka lat odłożyć w czasie włączenie lewodopy. [1,8]

Chory musi mieć świadomość, że na efekt leczenia będzie musiał poczekać kilka-kilkaście tygodni. Jeżeli objawy są zbyt uciążliwe lub powodują znaczne utrudnienia w życiu codziennym i zawodowym, konieczne może się stać zastosowanie lewodopy, mimo świadomości, że w ciągu kilku lat mogą rozwinąć się u chorego powikłania polekowe. Każdy wybór leczenia należy wpieryw skonsultować z chorym.

Jeśli kontrola objawów za pomocą samego tylko ropinirolu jest niewystarczająca, zaleca się dodanie lewodopy jako leku drugiej linii. Niektórzy lekarze praktykują również

rozpoczynanie terapii od obu tych leków, gdyż ropinirol pozwala znacząco zmniejszyć dawki lewodopy.

Należy pamiętać, że ropinirol jest niewskazany jako lek rozpoczynający terapię u chorych o późnym czasie zachorowania, czyli powyżej 70. roku życia ze względu na większą częstość występowania w tej grupie pacjentów objawów niepożądanych: zaburzeń psychicznych i niedociśnienia ortostaticznego, prowadzącego do utrat przytomności i upadków. Zaburzenia kontroli impulsów zdarzają się natomiast częściej u osób młodszych i u płci męskiej. [1].

Leczenie w późnym okresie choroby Parkinsona

Późny okres choroby Parkinsona charakteryzują, prócz objawów osiowych, dodatkowe zaburzenia ruchowe. Pierwotną przyczyną ich powstawania jest zanik tzw. odpowiedzi długiej lewodopy. W pierwszych latach dobra kontrola choroby wynika zarówno z właściwości farmakokinetycznych leku (odpowieź krótka), jak i z mechanizmów kompensacyjnych ustroju (odpowieź długa). Jest nimi możliwość gromadzenia egzogennej dopaminy w zakończeniach presynaptycznych ocalałych neuronów istoty czarnej, co pozwala na utrzymanie bardziej stabilnych stężeń w szczelinie postsynaptycznej, oraz przebudowa układu nigrostriatalnego, wywołana przez lewodopę [9,10].

W miarę zanikania neuronów istoty czarnej mechanizmy kompensacyjne zaczynają zawodzić i dochodzi do dominacji odpowiedzi krótkiej. Pojawianie się dużych stężeń dopaminy w szczelinie synaptycznej na krótki czas, a następnie ich gwałtowny spadek, pulsacyjnie, niefizjologicznie pobudza receptory, co „wytrąca z równowagi” neurony prążkowiec

i jest przyczyną występowania zaburzeń ruchowych późnego okresu choroby:

- *Fluktuacji* (tzw. epizodów „on-off”), wynikających ze skrócenia działania dawki, opóźnienia działania dawki, braku efektu dawki lewodopy. Chory w ciągu dnia ma kilka-kilkanaście krótkich popraw na przemian z dłuższymi okresami pogorszeń, kiedy objawy ruchowe (sztywność i spowolnienie) znacznie się nasilają,
- *Dyskinez*, pod postacią bolesnych skurczów mięśni powodujących przymusowe ustawienie kończyny (tzw. dystonii), występujących rano lub w momencie wyczerpania się dawki oraz ruchów mimowolnych kończyn (płasawicznych) szczytu dawki.

Fluktuacje i dystonie mają związek z niefizjologicznym pobudzeniem dopaminergicznych receptorów, ruchy płasawicze szczytu dawki często zaś wynikają ze stosowania coraz wyższych dawek lewodopy celem opanowania nasilających się objawów chorobowych. Bywa że sami chorzy zwiększają sobie dawkę, bez konsultacji z lekarzem, co częściowo wynika również z euforyzującego działania lewodopy (dopamina pobudza także układ nagrody i kary) [1,9].

Nasilenie fluktuacji i dyskinez jest bardzo zmienne osobniczo, zdarza się też, że dyskinezy szczytu dawki nie są przez pacjenta dostrzegane lub nie stanowią istotnego problemu funkcjonalnego. Zjawiska te zwykle występują razem i są trudne do leczenia. Przed wyborem właściwego schematu leczniczego warto skonsultować z chorym, który objaw jest dla niego najbardziej uciążliwy, gdyż na przykład obniżenie dawki lewodopy celem zmniejszenia dyskinez szczytu dawki może skutkować gorszą kontrolą objawów osiowych choroby.

Istnieje wiele strategii leczenia zaburzeń ruchowych późnej fazy choroby Parkinsona. Jedną z nich jest modyfikacja schematu leczenia lewodopą (mniejsze dawki częściej podawane), czy dodawanie preparatów lewodopy o przedłużonym uwalnianiu, które mają jednak pewne wady – wchłaniają się w sposób nieprzewidywalny, w związku z czym może przy ich użyciu dojść do pogorszenia się dyskinez szczytu dawki z powodu kumulacji dopaminy w szczelinie synaptycznej.

Inną strategią jest dodanie drugiego leku: inhibitora MAO-B, inhibitora COMT czy agonisty receptorów dopaminergicznych do lewodopy w późnym okresie choroby Parkinsona.

Ropinirol w postaci SR może być stosowany w jednej dawce dobowej, jego działanie zapewnia ciągłość stymulacji receptorów dopaminergicznych, przypominającą bardziej stan fizjologiczny. Pozwala to na dobrą kontrolę fluktuacji. Stwierdzono, że ropinirol daje większe skrócenie okresu niesprawności wynikającego z wygaśnięcia efektu dawki lewodopy (2,1 godziny) w porównaniu do rasagiliny i entakaponu (0,9 godziny) [9].

Włączenie do leczenia ropinirolu (zarówno postaci standardowej, jak i SR) pozwala uniknąć zbytniego zwiększania dawek lewodopy, co chroni przed wystąpieniem dyskinez szczytu dawki. Gdy już mamy do czynienia z dyskinezami, włączenie ropinirolu umożliwia redukcję dawek lewodopy, a przez to często zmniejszenie nasilenia ruchów pływawiczych. Warto również wspomnieć, że objawy pozaruchowe choroby Parkinsona, które pojawiają się w jej późniejszym okresie, bywają często dla chorych bardziej uciążliwe niż objawy ruchowe. Udowodniono, że ropinirol o przedłużonym uwalnianiu poprawia jakość snu u pacjentów z chorobą Parkinsona [2].

Podsumowanie

Ropinirol jest lekiem, który dobrze kontroluje objawy ruchowe choroby Parkinsona, zarówno w jej wczesnym, jak i późnym okresie. Jest to terapia bezpieczna, pod warunkiem przestrzegania kilku zasad: powolnego zwiększania dawek, kontroli ciśnienia tętniczego w trakcie włączania terapii, doboru właściwych grup pacjentów (młodszych, bez cech upośledzenia funkcji poznawczych). Jest to również terapia, która nie daje odległych powikłań ruchowych, za to pozwala odsunąć w czasie moment włączenia lewodopy. Zastosowanie ropinirolu w późnym okresie choroby Parkinsona pozwala zmniejszyć niektóre objawy niepożądane stosowania lewodopy.

Postać ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu (SR) ma przewagę nad postacią standardową: jest to lek podawany raz dziennie, jego stężenie w ustroju pozostaje stabilne przez całą dobę, dzięki czemu pozwala on na lepszą kontrolę objawów ruchowych.

Piśmiennictwo:

- Lewis P. Rowland, Timothy A. Pedley. NeurologiaMerrita. Wyd. Elsevier Urban & Partner 2010; s. 824-844.
- Ferreira J.J., Katzenschlager R. iwsp. Summary of the recommendations of the EFNS/MD-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2013; 20: 5-15.
- Białecka M. Farmakologia leków przeciwparkinsonowskich. Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe pod red J. Stawka, A. Friedmana, A. Boguckiego, G. Opali. Wyd. Via Medica 2011; s. 175-198.
- Koziorowski D., Boczarska-Jedynak M. i wsp. Leczenie w późnym okresie choroby. Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe pod red J. Stawka, A. Friedmana, A. Boguckiego, G. Opali. Wyd. Via Medica 2011; s. 213-239.
- http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=1041
- Watts R.L., Lyons K.E., Pahwa R iwsp. Onset of dyskinesia with adjunctropinirole prolonged-releaseadditional levodopa in early Parkinson's disease. MovDisord 2010; 25:858-866.
- Fahn S., Oakes D., Shoulson.Iwsp. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N. Engl. J. Med. 2004; 351(24): 2498-2508.
- Kłodowska-Duda G., Stawek J. Leczenie zaburzeń ruchowych we wczesnym okresie choroby. Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe pod red J. Stawka, A. Friedmana, A. Boguckiego, G. Opali. Wyd. Via Medica 2011; s. 202-212.
- Stawek J. Fluktuacje i dyskinezy w chorobie Parkinsona – fenomenologia, mechanizmy i metody postępowania. Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (4): 145-155.
- Anderson E., Nutt J. The long-duration response to levodopa: phenomenology, potential mechanisms and clinical implications. Parkinsonism Relat. Disord. 2011; 17: 587-592.