



Współczesne poglądy na rolę agonistów dopaminy w terapii choroby Parkinsona

Contemporary views on the role of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease

WŁODZIMIERZ KURAN

Z I Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE. *W pracy przedstawiono współczesne doświadczenia i poglądy związane z wykorzystaniem leków z grupy agonistów dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona. Autor wymienia stosowane preparaty, charakteryzuje mechanizmy ich działania oraz zalety i wady, przedstawia porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania. W zakończeniu przedstawia propozycję podstawowych wskazań do ich zastosowania, podkreślając jednak jednocześnie znaczenie indywidualizacji takiej decyzji (red.).*

SUMMARY. *Contemporary experience and views concerning dopamine agonists application in the treatment of Parkinson's disease are presented in the paper. Particular medications, mechanisms of their action, as well as their advantages and disadvantages are discussed, and their effectiveness and safety are compared. Finally, basic recommendations for these drugs administration are proposed, with the emphasis on individual circumstances that have to be taken into account in each case (Ed.).*

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona / agoniści dopaminy

Key words: Parkinson's disease / dopamine agonists

LEWODOPA

Lewodopa od ponad 35 lat jest uznawana za główny, zasadniczy i najbardziej skuteczny lek w farmakoterapii choroby Parkinsona (PD) i traktowana przez niemal wszystkich neurologów jako „złoty standard”. Jednak również od wielu lat wiadomo, że nie powstrzymuje ona naturalnego postępu choroby, skuteczność leczenia jest największa w ciągu kilku pierwszych lat jej stosowania, a w miarę wydłużania się czasu trwania choroby i czasu zażywania lewodopy wzrasta częstość występowania późnych, ośrodkowych objawów niepożądanych: ruchów mimowolnych (dyskinez) o różnorodnym obrazie klinicznym i nasileniu [15], dobowych fluktuacji ruchowych również o zmiennym

obrazie i nasileniu oraz zaburzeń psychicznych [33].

Przyczyn powstawania tych zaburzeń jest co najmniej kilka, zresztą nie zostały one dokładnie jeszcze poznane. Najważniejsza z nich – to stała progresja procesów patologicznych leżących u podstaw choroby Parkinsona, co powoduje dalsze stopniowe obumieranie neuronów istoty czarnej i postępujące presynaptyczne zaburzenia syntezy, gromadzenia i uwalniania dopaminy. Stwierdza się obniżenie aktywności enzymów uczestniczących w metabolizmie dopaminy: hydroksylazy tyrozyny i dekarboksylazy dopy. Jednocześnie wzrasta aktywność monoaminoooksydazy (MAO-B), enzymu rozkładającego dopaminę.

Wskutek coraz większego uszkodzenia części presynaptycznej układu nigrostriatalnego zmniejszają się jej możliwości buforowe i podana egzogennie lewodopa działa na dopaminowe, postsynaptyczne receptory prążkowania w niefizjologicznym, pulsacyjnym rytmie. Należy tu przypomnieć, że lewodopa ma krótki okres półtrwania, ok. 60-90 minut. Ta przerywana i niestała stymulacja receptorów dopaminowych powoduje ich dysfunkcje i dysregulacje, wpływa także niekorzystnie na szereg innych neuroprzekazników i neuromodulatorów. W efekcie, po kilku latach podawania lewodopy przyczynia się to do powstawania komplikacji motorycznych typu fluktuacji ruchowych i dyskinez, a pacjent przechodzi w stadium zaawansowanej choroby Parkinsona [23, 24].

Czynniki ryzyka, które mogą spowodować szybsze wystąpienie tych zaburzeń - to: młody wiek chorych, wysokie dawki lewodopy i bardziej zaawansowane stadium choroby, w którym rozpoczęto leczenie lewodopą [14]. Znaczenie mogą mieć też czynniki farmakogenetyczne. Stwierdzono bowiem duży polimorfizm genu receptorów D₂ (DRD2), co może mieć wpływ na szybsze powstawanie zaburzeń motorycznych u niektórych pacjentów [36]. Tę osobniczą zmienność czy predyspozycję do szybszego powstawania fluktuacji ruchowych można stwierdzić jeszcze przed rozpoczęciem leczenia lewodopą [8]. Oczywiście, jeśli się dysponuje zaawansowaną techniką PET.

Badania eksperymentalne w pewnym okresie wskazywały również na możliwość neurotoksycznego działania lewodopy poprzez wytwarzanie większej ilości wolnych rodników. Stwierdzano to głównie *in vitro*. Jednak obecnie teza ta nie znajduje poparcia i uważa się, że lewodopa nie uszkadza neuronów istoty czarnej u chorych z chorobą Parkinsona [1].

Jednak fakty dotyczące związku przyczynowego terapii lewodopą z powstawa-

niem zaburzeń motorycznych oraz podejrzeniem lewodopy o neurotoksyczność skłoniły farmakologów, już przed wielu laty, do poszukiwania leków mających zalety lewodopy, ale wolnych od jej wad.

AGONIŚCI DOPAMINY

Są to leki, które stymulują bezpośrednio postsynaptyczne, dopaminergiczne receptory prążkowania. W terapii parkinsonizmu zaczęto je szerzej stosować w latach siedemdziesiątych XX wieku, choć pierwsze próby podawania apomorfiny poczynił Schwab już w 1951 r. [35].

Zalety stosowania agonistów dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona – to:

- działanie przeciwparkinsonowskie poprzez bezpośrednią stymulację dopaminowych receptorów prążkowania, co pozwala ominąć ginące i niesprawne neurony istoty czarnej,
- leki te nie wymagają dodatkowych enzymów, tak jak lewodopa,
- niektóre leki z tej grupy działają dłużej niż lewodopa i dłużej się utrzymują ich terapeutyczne poziomy we krwi; pozwala to na zmniejszenie liczby podawanych dawek leku,
- przy łącznym podawaniu, leki te pozwalają zmniejszyć dzienne zapotrzebowanie na lewodopę,
- zmniejszają ryzyko wystąpienia po kilku latach dyskinez i fluktuacji ruchowych,
- różne leki z tej grupy mogą wybiórczo pobudzać różne typy receptorów dopaminowych,
- prawdopodobnie mają działanie neuroprotekcyjne,
- można je podawać w różnej postaci: doustnie, podskórnie, a nawet przezskórnie w postaci plastrów naklejanych na skórę.

Oczywiście, leki z tej grupy mają swoje wady:

- mają ograniczoną skuteczność w leczeniu objawów parkinsonowskich, czyli mają słabsze działanie przeciwparkinsonowskie niż lewodopa,
- powodują również szereg objawów niepożądanych, mogą też wywoływać dyskinezy i fluktuacje ruchowe, choć w mniejszym stopniu niż lewodopa,
- ich skuteczność po kilkuletnim podawaniu wyraźnie się zmniejsza,
- nie mają wpływu na niektóre objawy choroby Parkinsona, takie jak: epizody „przymrożenia”, upadki, zaburzenia węgetatywne, otępienie,
- nie zatrzymują postępu choroby,
- wymagają wolnego zwiększenia dawki leku i dojsście do dawki efektywnej trwa wiele tygodni,
- są droższe od innych leków przeciwparkinsonowskich.

Obecnie znanych jest już 5 typów receptorów dopaminergicznych (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), a niektóre z nich mają swoje podtypy [11, 12]. Zasadniczy podział opiera się na ich związek z cyklazą adenylową – do pierwszej grupy należą receptory D_1 i D_5 (pobudzanie cyklazy i wzrost cAMP), do drugiej grupy należą receptory D_2 , D_3 , D_4 (zahamowanie cyklazy adenylowej i spadek cAMP). Najwcześniej i najlepiej poznane są receptory D_1 i D_2 . Dokładna lokalizacja i rola receptorów D_3 , D_4 , D_5 nie jest jeszcze dobrze poznana, zwłaszcza, że brakuje ciągle selektywnych agonistów i antagonistów tych receptorów [11, 12].

Dopamina działa zarówno na receptory D_1 , jak i D_2 . Natomiast agonści dopaminy mogą mieć wybiórcze, selektywne działanie na różne typy receptorów, mogą być częściowymi agonistami, a ich rodzaj działania może niekiedy zależeć od wysokości dawki leku.

Przez wiele lat agonści byli głównie stosowani w leczeniu skojarzonym z lewodopą w zaawansowanej fazie choroby Parkinsona. Tak stosowana była bromokryptyna, która jako pierwszy lek z grupy agonistów dopaminy weszła w 1974 r. na stałe do arsenału leków przeciwparkinsonowskich [6]. Kolejnym agonistą, który udowodnił swoją skuteczność w skojarzonym leczeniu zaawansowanej fazy choroby Parkinsona był pergolid [22]. Jest on silnym agonistą receptorów D_2 i słabym agonistą receptora D_1 . Również szereg dalszych, kolejno wprowadzanych agonistów dopaminy: kabergolina, piribedil, pramipeksol, ropinirol w licznych badaniach klinicznych potwierdził swoją wartość jako leków dodanych do długoletniej terapii lewodopą [2, 5, 16, 17, 18, 19, 38].

Agonści dopaminy w skojarzeniu z lewodopą

Globalnie efekty stosowania głównych agonistów dopaminy w terapii skojarzonej z lewodopą podsumował Clarke w dużej metaanalizie [7]. Kabergolina, pergolide, pramipeksol, ropinirol redukują w porównaniu z placebo czas wyłączenia (*off time*) średnio o 28%, tj. o ok. 1,5 godz. Pozwalają obniżyć (w porównaniu z placebo) średnią, dzienną dawkę lewodopy o ok. 18%, tj. 130 mg dziennie. Dzieje się to kosztem pewnego zwiększenia dyskinez, nudności, zaburzeń psychicznych. Nie znaleziono ewidentnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy ww. agonistami choć kabergolina, pramipeksol i ropinirol skracają czas *off* o 20% więcej niż bromokryptyna. Te efekty terapeutyczne osiągnięto przy stosowaniu typowych dawek leków (tabl. 1). Jednak są próby stosowania dawek znacznie wyższych. Okazało się, że pergolid można stopniowo zwiększać aż do 12 mg dziennie, a w grupie 27 chorych w ciągu 24 tygodni osiągnięto średnią dawkę dzienną 7,8 mg. Średnia dobową dawkę lewodopy została zmniejszona o ok. 50%, zmniejszyły się objawy parkin-

sonowskie (poprawa w części III skali UPDRS o ok. 20%), zmniejszyły się również fluktuacje ruchowe [3]. Podobne wyniki uzyskano stosując wysokie dawki (30-36-40 mg dziennie) ropinirolu [26, 29]. Tolerancja tych wysokich dawek agonistów dopaminy była wg autorów zdumiewająco dobra.

Tablica 1. Dawki kliniczne agonistów dopaminy

Lek	Typowa, średnia dawka dobową (mg/dz)
bromokryptyna	5-40
kabergolina	0,5-5
Pergolid	0,75-5
Pramipeksol	1,5-4,5
ropinirol	0,75-24

Agoniści dopaminy a lewodopa w monoterapii

W ostatnich latach ukazały się duże, wielośrodkowe prace, w których porównywano skuteczność monoterapii agonistami lub lewodopą wczesnej fazy choroby Parkinsona, głównie pod kątem częstości występowania zaburzeń motorycznych, tj. dyskinez i fluktuacji ruchowych. W najdłuższej trwającej 5-letniej pracy porównywano ropinirol z karbidopą/lewodopą. Po 5 latach obserwacji 16,2% pacjentów [30] pozostało na monoterapii ropinirolem. Częstość dyskinez była dwukrotnie mniejsza w grupie leczonej ropinirolem (niezależnie od suplementacji lewodopą) i pojawiały się one znacznie później niż w grupie leczonej samą lewodopą. W grupie leczonej tylko ropinirolem (przed suplementacją lewodopą) dyskinezy występowały tylko u 5% chorych, podczas gdy w grupie leczonej lewodopą 36% pacjentów miało dyskinezy.

W kolejnej pracy (CALM-PD) porównywano skuteczność pramipeksolu i lewodopy [27]. Po 2 latach obserwacji późne zaburzenia ruchowe występowały znacznie rzadziej w grupie leczonej pramipeksolem (28% chorych) niż w grupie otrzymującej lewodopę (51%). Dyskinezy, zjawisko wy-

czyerpania dawki (wearing-off) i objaw on-off występowały odpowiednio w grupie pramipeksolu: u 10%, 24%, 1% chorych, a w grupie leczonej lewodopą: 31%, 38%, 5%. Kabergolina jest agonistą dopaminy o bardzo długim okresie półtrwania ok. 65 godz. Efekty działania kabergoliny były podobne jak w omawianych wyżej pracach. Po 3-letniej obserwacji okazało się, że późne zaburzenia ruchowe występowały u 22% chorych leczonych kabergoliną, a u 34% leczonych lewodopą [31].

W badaniu PELMO-PET oceniano z kolei skuteczność pergolidu [21] w porównaniu z lewodopą. Próba ta różniła się od poprzednich tym, że nie przewidywano tu suplementacji lewodopą w grupie otrzymującej agonistę. Po 3 latach okazało się, że 52% chorych utrzymywało się na monoterapii pergolidem, a częstość występowania późnych zaburzeń ruchowych różnego typu wynosiła w grupie pergolidu 17%, a w grupie leczonej lewodopą 33%. Dyskinezy występowały odpowiednio u 8% i 26% chorych, również czas do pojawienia się dyskinez był znacząco dłuższy w grupie leczonej pergolidem.

Mimo pewnych różnic metodologicznych, wszystkie cztery omawiane, porównawcze prace wykazują znacząco niższą częstość występowania fluktuacji ruchowych lub dyskinez lub obu tych zjawisk wśród chorych leczonych agonistami dopaminy w porównaniu z pacjentami leczonymi lewodopą [10].

Wyniki tych badań wskazują też, że w pierwszych latach choroby zarówno lewodopa, jak i agoniści dopaminy pozwalają uzyskać znaczącą objawową poprawę zespołu parkinsonowskiego (mierzoną w skali UPDRS), jednak poprawa ta jest większa i szybciej widoczna u pacjentów otrzymujących lewodopę [10].

Objawy niepożądane

Ogólnie przyjmuje się, że rzadsze występowanie fluktuacji ruchowych i dyskinez u chorych leczonych agonistami dopaminy

może być wynikiem bardziej wyrównanej, długo trwającej, zbliżonej do fizjologicznej stymulacji postsynaptycznych, dopaminowych receptorów prążkowania, w przeciwieństwie do krótkotrwałej, pulsującej stymulacji podczas podawania lewodopy. Wynika to z dłuższego okresu półtrwania w surowicy krwi większości leków z grupy agonistów dopaminy (tabl. 2).

Tablica 2. Czas półtrwania i przeciętna częstość podawania leku

Lek	Okres półtrwania (T _{1/2})	Dawkowanie
L-dopa	1,5 godz.	> 3 x dziennie
bromokryptyna	3,8 godz.	3 x dziennie
kabergolina	48-65 godz.	1 x dziennie
lisuryd	2-3 godz.	3 x dziennie
pergolid	3-20 godz.	3 x dziennie
piribedil	6-10 godz.	3 x dziennie
pramipeksol	7-9 godz.	3 x dziennie
ropinirol	3-6 godz.	3 x dziennie

Częstość występowania głównych objawów niepożądanych w omawianych czterech pracach porównujących lewodopę i agonistów dopaminy przedstawia tabl. 3 [cyt. wg 10]. Pojawiają się ostatnio doniesienia o częstszym występowaniu podczas terapii agonistami nadmiernej senności dziennej (EDS) i niespodziewanych napadów zasypiania (USE). Dokładniejsze badania przeprowadzone w większych grupach chorych potwierdzają częste występowanie EDS u chorych leczonych lekami dopaminergicznymi, natomiast USE występują rzadko i nie można ich wiązać z określonym lekiem [4, 9]. Ostatnio ukazały się doniesienia o przypadkach łysienia u 2 kobiet podczas zażywania pramipeksolu i ropinirolu [34]. U mężczyzn może wystąpić zwiększenie libido oraz nasilenie spontanicznych erekcji obserwowane podczas kuracji kabergoliną i pergolidem [13, 37].

Tablica 3. Najczęstsze objawy niepożądane w badaniach porównawczych agonistów dopaminy z lewodopą (w %) [wg 10].

Objawy niepożądane	Pramipeksol		Ropinirol		Kabergolina		Pergolid	
	AD	L-dopa	AD	L-dopa	AD	L-dopa	AD	L-dopa
Nudności	36,4	36,7	39	32	37,4	32,2	40	20
Senność	32,4	17,3	22	12	26,5	28,4	3	0
Omamy	9,3	3,3	17	6	4,3	4,8	10	5

AD - agonista dopaminy.

Działanie neuroprotecyjne?

Bardzo ważną i interesującą kwestią jest potencjalne działanie neuroprotecyjne agonistów dopaminy na dopaminergiczne neurony istoty czarnej. Szybki postęp we współczesnych technikach neuroobrazowania pozwala śledzić postępującą degenerację układu nigrostriatalnego i stopniowo zmniejszającą się aktywność dopaminergiczną tego układu. Porównanie tempa nasilania się tych zmian zwyrodnieniowych w grupach chorych leczonych agonistami dopaminy lub lewodopą pozwala pośrednio wnioskować o

potencjalnych właściwościach neuroprotecyjnych agonistów dopaminy. W badaniu porównawczym ropinirolu z lewodopą u 37 chorych wykonano w odstępie 2 lat dwukrotne badanie PET wychwytu [¹⁸F]-dopy. Stwierdzono większy spadek wychwytu dopy w grupie leczonej lewodopą niż w grupie leczonej ropinirolem (18% vs 13%), choć różnica ta była statystycznie nieistotna [30]. W badaniu PELMO-PET badano wychwyty [¹⁸F]-dopy w skorupie. Po 3 latach kontrolne badanie PET wykazało spadek wychwytu dopy w grupie pergolidu o 7,9% w stosunku do wartości wyjściowych, a w grupie leczo-

nej lewodopą o 14,5%. Również w tym badaniu oceniono tę różnicę jako statystycznie nieznamienne [21].

Wreszcie w badaniu CALM-PD, w którym stosowano technikę SPECT ze znacznikiem [¹²³J]-β-CIT stwierdzono, iż w grupie chorych leczonych pramipeksolem spadek wychwytu znacznika w prążkowiu w ciągu 46 miesięcy wynosił 16%, podczas gdy w grupie leczonej lewodopą 25,5% [27].

Autorzy tej pracy starają się nie wyciągać zbyt pochopnych wniosków co do możliwości zahamowania tempa postępu choroby Parkinsona poprzez stosowanie agonistów dopaminy, stwierdzają tylko konieczność dalszych badań w tym kierunku.

Podobne zdanie wyrażają uczeni krytycznie nastawieni co do dotychczasowych wyników badań usiłujących potwierdzić lub wykluczyć za pomocą metod neuroobrazujących, neuroprotektoryjne działanie agonistów dopaminy [20].

PODSUMOWANIE

Agoniści dopaminy zajmują obecnie znaczącą pozycję w farmakoterapii choroby Parkinsona. Zasadnicze, dwa główne wskazania kliniczne do stosowania agonistów, to:

1. Chorzy ze świeżo rozpoznaną chorobą Parkinsona, poniżej 60-70 roku życia. Po pewnym czasie (2-3 lata) znaczna część chorych wymaga suplementacji niskimi dawkami lewodopy. Efekt takiego postępowania: mniejsza częstość fluktuacji ruchowych i dyskinez po kilku latach trwania choroby, nawet po dołączeniu lewodopy [10, 25].
2. Chorzy z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Dołączenie jednego z agonistów dopaminy do długofalowej kuracji lewodopą. Efekt takiego postępowania – to:
 - możliwość obniżenia dawki lewodopy,
 - zmniejszenie nasilenia dyskinez i fluktuacji ruchowych,
 - skrócenie czasu *off*,
 - wydłużenie czasu *on* [7, 12].

Należy również pamiętać o potencjalnym działaniu neuroprotektoryjnym agonistów dopaminy, zwłaszcza u chorych we wczesnej fazie choroby. Nowoczesne metody neuroobrazowania wydają się potwierdzać taką możliwość [10, 20, 32].

Po raz kolejny trzeba jednak podkreślić, iż wybór pierwszego leku w rozpoczynaniu długoletniej kuracji przeciwparkinsonowskiej, a także dalsze prowadzenie leczenia jest sprawą bardzo indywidualną i zależy od wielu czynników klinicznych, m.in. od wieku chorego, nasilenia objawów parkinsonowskich, sprawności umysłowej pacjenta, współistniejących innych schorzeń, a także, last but not least, od osobistego doświadczenia lekarza z różnymi lekami przeciwparkinsonowskimi.

PIŚMIENNICTWO

1. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov Disord* 1999; 14: 911-3.
2. Ahlskog JE, Muenter M, Maraganore DM. Fluctuating Parkinson's disease. Treatment with long-acting dopamine agonist cabergoline. *Arch Neurol* 1994; 51: 1236-41.
3. Arnold G, Storch A, Gasser A. An open, prospective study on the use of pergolide high-dose therapy in patients with progressed Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2001; 7 (supl): S51.
4. Brodsky MA, Godbold J, Olanow CW. Sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2001; 7 (supl 1): S93.
5. Brooks DJ, Torjanski N, Burn DJ. Ropinirole in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Transm* 1995; supl 45: 231-8.
6. Calne DB, Teychenne PF. Bromocriptine in parkinsonism. *Br Med J* 1974; 4: 442.
7. Clarke CE. The evidence for using dopamine agonist adjuvant therapy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2001; 7 (supl 1): 57.

8. De la Fuente-Fernandez R, Lu JQ, Sossi V, Jivan S, Schulzer M, Holden JE, Lee CS, Ruth TJ, Calne DB, Stoessl AJ. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence for increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 2001; 49: 298-303.
9. Fabrin G, Barbanti, Aurilia C, i wsp. Excessive daytime somnolence in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2001; 7 (supl 1): S94.
10. Hubble JP. Long-term studies of dopamine agonists. *Neurology* 2002; 58, 4 (supl 1): S42-S50.
11. Jackson DM, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacol Ther* 1994; 64: 291.
12. Jenner P. Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58, 4 (supl 1): S1-S8.
13. Kanovsky P, Bares M, Pohamka M, Rektor I. Penile erections and hypersexuality induced by pergolide treatment in advanced, fluctuating Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249: 112-4.
14. Kostić VS, Marinković J, Svetel M, Stefanova E, Przedborski S. The effect of stage of Parkinson's disease at the onset of levodopa therapy on development of motor complications. *Eur J Neurol* 2002; 9: 9-14.
15. Kuran W. Dyskinezy występujące podczas leczenia parkinsonizmu lewodopą: patofizjologia, obraz kliniczny, leczenie. *Neurol Neurochir Pol* 1979; 31: 773-83.
16. Kwieciński H, Fedorowa N, Takats A, Ruzicka E, Jamrozik Z, Del Dignore S. A multicenter trial of priribedil as early adjunct treatment for Parkinson's disease; Piribedil International Study Group (PISG). *Neurology* 2002; 58, 7 (supl 3): A163.
17. Lera G, Vaamonde J, Rodriguez M, Obeso JA. Cabergoline in Parkinson's disease: long-term follow-up. *Neurology* 1993; 43: 2587-90.
18. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 1057-62.
19. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997; 49: 162-8.
20. Morrish P. Is it time to abandon functional imaging in the study of neuroprotection? *Mov Disord* 2002; 17 (2): 229-32.
21. Oertel WH, Schwarz J, Leenders KL. Results of a 3 years randomized, double-blind, PET controlled study of pergolide versus levodopa as monotherapy in early Parkinson's disease (PELMO-PET trial). *J Neurol Sci* 2001; 187 (supl 1): S444.
22. Olanow CW, Fahn S, Muentner M, Klawans H. A multicenter double-blind placebo - controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9 (1): 40-7.
23. Olanow CW, Obeso JA. Preventing levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000; 47 (supl 1): S167-S176.
24. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56, 11 (supl 5): S1-88.
25. Olanow CW. The role of dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58, 4 (supl 1): S33-S41.
26. Paccetti C, Mancini F, Zangaglia R. High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2001; 7 (supl 1): S65.
27. Parkinson Study Group. Dopamine transported brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's Disease progression. *JAMA* 2002; 287 (13): 1653-61.
28. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931-8.
29. Polzer UF, Hundt H. Efficacy and tolerability of high-dose ropinirole in patients with

- Parkinson's disease and levodopa-induced late motor complications. *Parkinsonism Rel Disord* 2001; 7 (supl 1): S66.
30. Rascal O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE and 056 Study Group. A five years study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Eng J Med* 2000; 342 (20): 1484-91.
 31. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso J, Montastruc JL, Marsden CD. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trials. *Drugs* 1998; 55 (supl 1): 23-30.
 32. Schapira AHV. Neuroprotection and dopamine agonists. *Neurology* 2002; 58, 4 (supl 1): S9-S18.
 33. Steiger MJ, Quinn NP. Levodopa-based therapy. W: Koller WC, Paulson G, red. *Therapy of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker; 1995.e
 34. Tabano RE, Di Rocco A. Alopecia induced by dopamine agonists. *Neurology* 2002; 58: 829-30.
 35. Tolosa E, Marti MJ, Valdeoriola F, Molinero JL. History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology* 1998; 50 (supl 6): S2-S10.
 36. Wang J, Liu ZL, Chen B. Association study of dopamine D₂, D₃ receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology* 2001; 56: 1757-9.
 37. Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Cabergoline can increase penile erections and libido. *Neurology* 2002; 58: 831.
 38. Ziegler M, Lacomblez L, Rascal O, Del Signore S. Efficacy of piribedil in adjunction to L-dopa in a 6-month randomized placebo-controlled study in early Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54, 7 (supl 3): A280.

Adres: I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa