

Ropinirol – właściwości farmakologiczne i zastosowanie w praktyce klinicznej

Ropinirole – pharmacological properties and clinical applications

Halina Sienkiewicz-Jarosz¹, Przemysław Bieńkowski²

¹ I Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego, Instytut Psychiatrii w Warszawie



Halina Sienkiewicz-Jarosz

Pełniąca obowiązki ordynator I Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Przedmiotem jej zainteresowań naukowych i klinicznych są zaburzenia emocjonalne w chorobach neurologicznych, choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego, padaczka oraz choroby naczyńiowe mózgu.

STRESZCZENIE

Ropinirol należy do grupy agonistów receptorów dopaminergicznych, stanowiących obok lewodopy podstawową formę terapii farmakologicznej choroby Parkinsona. Pierwotnie leki te testowano w leczeniu powikłań terapii lewodopą. Jednak wyniki późniejszych badań pokazały, że są one dobrą opcją terapeutyczną również na początku choroby, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą. Korzyść ze stosowania agonistów receptorów dopaminergicznych polega na mniejszym ryzyku wczesnych powikłań ruchowych w postaci fluktuacji ruchowych oraz dyskinez. Najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest w Polsce ropinirol. Wskazania do leczenia obejmują chorobę Parkinsona i zespoły parkinsonowskie, jak również zespół niespokojnych nóg.

Słowa kluczowe: ropinirol, choroba Parkinsona, zespół niespokojnych nóg

NAJWAŻNIEJSZE

Najczęściej stosowanym w Polsce agonistą dopaminowym w chorobie Parkinsona jest ropinirol.

HIGHLIGHTS

The most commonly used in Poland dopamine agonist for Parkinson's disease is ropinirole.

ABSTRACT

Ropinirole is a dopamine agonist, representative of a class of drugs that are one of the primary therapy for Parkinson's disease. Originally this group of drugs was used to treat complications of levodopa therapy. However, the results of recent studies have shown that they are also a good therapeutic option from the beginning of the disease, either alone or in combination with levodopa. The advantage of using dopamine agonists is a lower risk of early motor complications such as motor fluctuations and dyskinesias. The drug most commonly used in Poland is ropinirole. It is indicated in the treatment of Parkinson's disease and parkinsonian syndromes as well as the restless legs syndrome.

Key words: ropinirole, Parkinson's disease, Restless Legs Syndrome (RLS)

ROPINIROL – MECHANIZM DZIAŁANIA

Ropinirol należy do grupy agonistów receptorów dopaminergicznych, stanowiących obok lewodopy podstawową formę terapii farmakologicznej choroby Parkinsona (PD). Leki te wywierają wpływ przeciwparkinsonowski poprzez bezpośrednie pobudzanie receptorów dopaminergicznych w prążkowie. W odróżnieniu od lewodopy dobrze przenikają do ośrodkowego układu nerwowego i nie wymagają specjalnych transporterów. Inne różnice w porównaniu z lewodopą to dłuższy czas półtrwania, a przez to bardziej toniczne pobudzanie receptorów. Prawdopodobnie stąd wynika ich mniejszy potencjał do wywoływania dyskinez i fluktuacji ruchowych.

Grupa agonistów receptorów dopaminergicznych jest zróżnicowana zarówno pod względem farmakokinetycznym, jak i farmakodynamicznym. Najczęściej stosowany podział tej grupy leków opiera się na budowie chemicznej. Na tej podstawie wyróżnia się pochodne ergolinowe (bromokryptyna, lizuryd, pergolid, kabergolina) i nieergolinowe (apomorfina, pirybedil, pramipeksol, ropinirol). Prawdopodobnie budowa chemiczna odgrywa rolę w powikłaniach częściej spotykanych w grupie pochodnych ergolinowych (zwłóknienia zaotrzewnowe, opłucnej i zastawek serca). Leki te różnią się również powinowactwem do receptorów dopaminergicznych oraz do innych receptorów (serotoninerdycznych, adrenerdycznych). Pochodne ergolinowe cechują się mniejszą selektywnością względem receptorów dopaminergicznych niż nieergolinowe [1, 2].

Ropinirol wykazuje powinowactwo do receptorów D_2 i D_3 , nie wpływając na inne układy receptorowe. Dla przykładu, pochodna ergolinowa – bromokryptyna – pobudza receptory D_1 , D_2 i D_3 , wykazuje powinowactwo do receptorów 5-HT_2 oraz α_1 i α_2 . Piribedil dodatkowo jest słabym agonistą receptorów D_1 , a pramipeksol, poza podobnym do ropinirolu powinowactwem do receptorów D_2 i D_3 , wykazuje powinowactwo do receptorów α [3, 4]. Sugerowany przez niektórych autorów efekt neuroprotek-

cyjny ropinirolu prawdopodobnie wiąże się z aktywacją enzymów takich, jak dysmutaza nadtlenkowa, katalaza, reduktaza, peroksydaza czy transferaza glutationu. Jednak ocena działania neuroprotektynnego agonistów dopaminy jest trudna ze względu na możliwe interakcje na poziomie receptorów ze znakowanymi ligandami [4, 5].

Skuteczność ropinirolu może się zmniejszać pod wpływem jednocześnie stosowanych leków antagonizujących receptory dopaminergiczne, np. sulpirydu czy metoklopramidu.

FARMAKOKINETYKA ROPINIROLU I POTENCJALNE INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

Ropinirol występuje w postaci standardowej o natychmiastowym uwalnianiu (IR) oraz w postaci o przedłużonym uwalnianiu (PR). Postacie te różnią się czasem działania i biodostępnością. Ropinirol wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, wchłanianie w niewielkim stopniu zależy od spożywanego pokarmu [6]. Dostępność biologiczna waha się od 30% do 75%. Wiązanie z białkami jest niskie i wynosi 10–40%. Czas półtrwania wynosi od 3,5 do 10 h. Czas do wystąpienia maksymalnego stężenia jest różny dla preparatów standardowych – ok. 1,5 h, o przedłużonym uwalnianiu – 6 h. Ropinirol podlega metabolizmowi wątrobowemu głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2, a jego metabolity wydalane są głównie z moczem [4, 7, 8].

Ropinirol nie wywiera istotnego wpływu na metabolizm innych leków i wchodzi w niewiele interakcji. Jak wspomniano, jego biodostępność w niewielkim stopniu zależy od spożywanego pokarmu, jakkolwiek u pacjentów rozpoczynających leczenie dawkowanie z pokarmem pozwala zmniejszyć objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Stężenie ropinirolu we krwi może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania leków będących inhibitorami CYP1A2 (takich jak cipro-

floksacyna czy tiklopidyna), a zmniejszyć w przypadku stosowania induktorów CYP1A2, np. karbamazepiny i omeprazolu. Jednym z induktorów CYP1A2 są również policykliczne węglowodory aromatyczne zawarte w dymie tytoniowym. Stężenie ropinirolu może wzrosnąć u kobiet podczas stosowania hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ estrogeny mogą zmniejszać klirens nerkowy tego leku [4, 7, 9].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Ropinirol jest stosowany w chorobie Parkinsona i w zespołach parkinsonowskich: w monoterapii jako leczenie początkowe w celu opóźnienia wprowadzenia lewodopy do leczenia oraz jako leczenie skojarzone z lewodopą podczas choroby, kiedy efekty lewodopy są słabsze, odpowiedź na nią jest zmienna oraz pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt końca dawki lub fluktuacje typu włączenie–wyłączenie).

Ponadto standardowa postać ropinirolu jest stosowana w leczeniu zespołu niespokojnych nóg [10, 11].

DAWKOWANIE ROPINIROLU

Ropinirol należy wprowadzać powoli. Leczenie nim powinno się rozpocząć od małych dawek: początkowa dawka preparatu standardowego to 0,25 mg trzy razy na dobę przez pierwszy tydzień leczenia. Zwiększanie dawek odbywa się co tydzień o 0,25 mg trzy razy na dobę przez pierwsze 4 tygodnie. Następnie możliwe jest zwiększanie dawki o 0,5–1 mg trzy razy na dobę (tj. o dawkę 1,5–3 mg). W zespołach parkinsonowskich efekt kliniczny obserwuje się przy dawkach przekraczających 3 mg/24 h. Dawka maksymalna ropinirolu to 24 mg/24 h.

Włączanie ropinirolu w postaci o przedłużonym uwalnianiu jest znacznie prostsze, ponieważ początkowa dawka wynosi 2 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień leczenia, a w kolejnym tygodniu dawkę leku należy zwiększyć do 4 mg raz na dobę. Reakcja na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawki 4 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, jednak u większości pacjentów konieczne jest stosowanie wyższych dawek. Dawki zwiększa się o 2 mg na dobę co tydzień. Dawka maksymalna to również 24 mg/24 h.

Jeśli leczenie zostanie przerwane na dobę lub dłużej, lek należy włączać ponownie w taki sposób jak u pacjentów leczonych de novo [7, 8, 12]. Włączenie ropinirolu jako terapii dodanej do lewodopy zazwyczaj umożliwia redukcję jej dawki o blisko 30%.

Możliwa jest zamiana preparatu standardowego na preparat o przedłużonym uwalnianiu. Podczas zamiany stosowany jest schemat zamieszczony w tabeli 1.

Tabela 1. Schemat zamiany standardowego preparatu ropinirolu na preparat o przedłużonym uwalnianiu [4, 8].

Ropinirol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (dawka całkowita w ciągu doby)	Ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dawka całkowita w ciągu doby)
0,75–2,25	2
3–4,5	4
6	6
7,5–9	8
12	12
15–18	16
21	20
24	24

Ropinirol nie może być odstawiony nagle. Zwykle dawkę redukuje się stopniowo w ciągu tygodnia.

Lek został zarejestrowany do stosowania u osób po 18. r.ż. U osób w podeszłym wieku klirens nerkowy ropinirolu może być zmniejszony, jednak zwykle nie wymaga to modyfikacji dawek. U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek również nie ma potrzeby dostosowywania dawek leku [7, 8, 12].

ROPINIROL W LECZENIU CHOROBY PARKINSONA I RLS – WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH

Ropinirol jest skutecznym lekiem w terapii objawów ruchowych choroby Parkinsona. Jego skuteczność jest porównywalna ze skutecznością lewodopy, z wyjątkiem zaawansowanych stadiów PD, kiedy to preparaty lewodopy mają przewagę [13]. Badania Rascola i wsp. (2006) [14] oraz Hausera i wsp. (2007) [15] pokazały, że rozpoczynanie leczenia ropinirolem zmniejsza ryzyko dyskinez w ciągu ponad pięcio- i dziesięcioletniej obserwacji. U pacjentów z fluktuacjami ruchowymi dodanie ropinirolu prowadziło do skrócenia okresów wyłączenia o 7–19% [9, 16].

Większość badań ropinirolu dotyczy postaci klasycznej. Jednak pojawiają się badania z preparatami o zmodyfikowanym uwalnianiu. W badaniu EASE-PD Monotherapy – wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie za-

ślepieniem i skrzyżowaniem, zaprojektowanym jako badanie *non-inferiority* (wykazanie co najmniej nie mniejszej skuteczności) – udowodniono podobną skuteczność postaci standardowej i o przedłużonym uwalnianiu [17]. Na uwagę zasługuje fakt lepszego przestrzegania zaleceń przez pacjentów leczonych postacią ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu (wskaźnik stosowania się do zaleceń 88–92% vs 97%, $p < 0,01$; odpowiednio dla postaci standardowej i o przedłużonym uwalnianiu). W badaniu stwierdzono również, że zmiana z preparatu standardowego na preparat o zmodyfikowanym uwalnianiu jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Również badanie EASE-PD Adjunct pokazało skuteczność postaci ropinirolu o zmodyfikowanym uwalnianiu u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby, z wyjściowym stadiem Hoehn-Yahra II–IV oraz z okresami *off* trwającymi łącznie co najmniej 3 h w ciągu dnia [18]. W badaniu tym uzyskano skrócenie fazy *off* o 1,7 h w ciągu doby, w porównaniu z grupą placebo. Uzyskano również poprawę jakości życia i objawów pozaruchowych choroby. Obserwacje te zostały potwierdzone w kolejnych badaniach [19].

Ropinirol jest ponadto lekiem stosowanym w zespole niespokojnych nóg (RLS). Jest to zjawisko dotykające blisko 5–10% dorosłej populacji. Objawy o łagodnym nasileniu zwykle nie wymagają leczenia, a raczej zmiany stylu życia. W przypadkach o umiarkowanym i znacznym nasileniu objawów niezbędna staje się farmakoterapia. Lekiem o udokumentowanej skuteczności jest lewodopa, jednak jej stosowanie powoduje efekty uboczne, w tym nasilenie objawów (augmentację) [20]. Agoniści receptorów dopaminowych niosą mniejsze ryzyko augmentacji, jakkolwiek należy pamiętać, że brak nasilenia objawów dotyczy z czasem tylko 25% leczonych [21]. Skuteczność ropinirolu w RLS potwierdziły wyniki licznych badań [11, 22]. U pacjentów leczonych ropinirolem obserwowano wyraźne zmniejszenie nasilenia objawów RLS i poprawę jakości snu. Lek jest zalecany przez Amerykańską Akademię Neurologii jako terapia standardowa RLS [11]. Dawkowanie w RLS różni się od dawkowania w chorobie Parkinsona – zakres dawek w RLS wynosi 1,5–4,6 mg. Lek podawany jest jednorazowo 1–3 h przed planowanym zaśnięciem lub w dawkach podzielonych. Augmentacja w badaniach klinicznych dotyczyła 0–2,3% leczonych [11]. W RLS stosowane są preparaty standardowe (IR).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Z wpływu dopaminergicznego leku wynikają działania niepożądane, takie jak zmiany zachowania, hipopro-

laktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego, zwolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ropinirolu zależy od postaci leku (IR, PR) i stadium zaawansowania choroby. We wczesnych stadiach działania niepożądane związane ze stosowaniem ropinirolu występują u ok. 5% leczonych i obejmują najczęściej nudności (19% w przypadku osób leczonych preparatami o zmodyfikowanym uwalnianiu – PR i 20% wśród leczonych preparatami standardowymi – IR), senność (PR: 11%, IR: 15%), zawroty głowy (PR: 6%, IR: 5%), zaparcia (5%), dyspepsję (PR: 3%, IR: 7%), zmęczenie (PR: 3%, IR: 5%) [23]. Możliwe są również reakcje alergiczne oraz obrzęki, w tym obrzęk naczynioruchowy. W późniejszych stadiach choroby częściej obserwuje się dyskinezy, nudności, hipotonię ortostatyczną. U pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby oraz u pacjentów w starszym wieku częściej występują również omamy i zaburzenia psychiczne [18]. Dla wielu chorych szczególnie uciążliwe są napady senności. Należy o tym informować pacjentów. Pacjenci, u których występowała senność i/lub nagłe napady snu, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługiwanie urządzeń w ruchu. U tych pacjentów można rozważyć zmniejszenie dawki leku lub całkowite zakończenie terapii [7–9, 12].

Badania postmarketingowe agonistów dopaminergicznych, w tym ropinirolu, zwróciły uwagę na jeszcze jeden aspekt stosowania tych leków. W piśmiennictwie zaczęły się pojawiać doniesienia o zaburzeniach kontroli impulsów u osób leczonych tymi lekami. Objawy te wynikają najprawdopodobniej ze stymulacji receptorów dopaminergicznych D_2 , obecnych w strukturach limbicznych [24]. Najczęściej zgłaszanymi patologicznymi zachowaniami były uzależnienie od hazardu, hiperseksualność, kompulsywne obżarstwo i kompulsywne zakupy. Rozpowszechnienie tych objawów początkowo szacowano na ok. 2–8%. Obecnie uważa się, że ten odsetek dotyczy samego hazardu [25].

Czynniki ryzyka patologicznego hazardu obejmują: płeć męską, młodszy wiek lub zachorowanie we wczesnym wieku, wywiad wskazujący na wcześniejsze uzależnienie chorego lub dodatni wywiad rodzinny w tym kierunku oraz profil osobowości z cechami impulsywności. Badanie obserwacyjne ponad 3000 pacjentów leczonych lekami dopaminergicznymi pokazało, że skłonność do patologicznego hazardu dotyczyła 9,9% badanych, hiperseksualność – 4,4%, kompulsywne zakupy – 7,2%, a kompulsywne objadanie się – 5,6% z nich. Wskaźnik występowania co najmniej jednego z tych zaburzeń w tym badaniu wynosił 17,1% w porównaniu z 6,9% u osób,

które przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania nie stosowały agonistów dopaminy [26].

Obecnie zaleca się regularne monitorowanie pacjentów pod względem występowania tych zaburzeń, zwłaszcza że chorzy i ich rodziny – o ile nie zostaną zapytani – rzadko zgłaszają ten problem. W przypadku pojawienia się takich zaburzeń zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki lub stopniowe odstawianie leku. Leków z grupy agonistów dopaminy nie należy stosować u pacjentów z poważnymi zaburzeniami psychicznymi albo psycho-tycznymi lub z takimi zaburzeniami w wywiadzie, chyba że potencjalne korzyści z zastosowania takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko z nią związane [12, 27].

Lek należy stosować ostrożnie u osób z chorobą wieńcową i niewydolnością krążenia. Jego podawanie stwarza ryzyko hipotonii ortostatycznej [12].

PODSUMOWANIE

Ropinirol jest, obok lewodopy, lekiem pierwszego rzutu w terapii farmakologicznej choroby Parkinsona. Jest również zalecany w leczeniu zespołu niespokojnych nóg. Jego skuteczność i bezpieczeństwo potwierdziły liczne badania kliniczne. Obecnie zwraca się uwagę na lepszą tolerancję i wygodę stosowania, jak również na lepsze stosowanie się do zaleceń przez chorych leczonych preparatami o przedłużonym uwalnianiu. Wybór preparatu ropinirolu determinują oczekiwane cele terapii, faza choroby oraz indywidualne cechy pacjenta.

PIŚMIENICTWO

1. Radad K, Gille G, Rausch WD. Short review on dopamine agonists: insight into clinical and research studies relevant to Parkinson's disease. *Pharmacol Rep* 2005; 57(6): 701-712.
2. Kvernmo T, Härtter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther* 2006; 28(8): 1065-1078.
3. Zesiewicz TA, Hauser RA. Ropinirole in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8(5): 697-710.
4. Białecka M. Leczenie choroby Parkinsona, W: *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G (red). Via Medica; Gdańsk 2011.
5. Szczudlik A, Rudzińska M. Neuroprotective effect of dopamine agonists. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41(2, supl 1): 22s-28s.
6. Brefel C, Thalamas C, Rayet S, Lopez-Gil A, Fitzpatrick K, Bulman S, Citerone DR, Taylor AC, Montastruc JL, Rascol O. Effect

- of food on the pharmacokinetics of ropinirole in parkinsonian patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(4): 412-415.
7. Brooks DJ, Torjanski N, Burn DJ. Ropinirole in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995; 45: 231-238.
8. 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(2): 147-161.
9. Nashatizadeh MM, Lyons KE, Pahwa R. A review of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 179-186.
10. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(supl 3): S2-41.
11. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, Lamm CI, Tracy SL, Rosenberg RS. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep* 2012; 35(8): 1039-1062.
12. Requip Modutab, Charakterystyka Produktu Leczniczego, 2010.
13. Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, Korczyn AD, Poewe WH, Stocchi F. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. 056 Study Group. *Mov Disord* 1998; 13(1): 39-45.
14. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, Abdalla M; 056 Study Group. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord* 2006; 21(11): 1844-1850.
15. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, De Deyn PP, Lang AE. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007; 22(16): 2409-2417.
16. Hersh BP, Earl NL, Hauser RA, Stacy M. Early treatment benefits of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord* 2010; 25(7): 927-931.
17. Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, Schapira AH. PREPARED: Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26(7): 1259-1265.
18. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, Elmer LW, Truong DD, Earl NL; EASE-PD Adjunct Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68(14): 1108-1115.
19. Reichmann H, Cooper J, Rolfe K, Martinez-Martin P. Sleep Duration and "on" Time during Different Periods of the Day and Night in Patients with Advanced Parkinson's Disease Receiving Adjunctive Ropinirole Prolonged Release. *Parkinsons Dis* 2011; 2011: 354760 [online: doi: 10.4061/2011/354760].
20. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19(3): 205-213.

21. Allen RP, Ondo WG, Ball E, Calloway MO, Manjunath R, Higbie RL, Lee MR, Nisbet PA. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med* 2011; 12(5): 431-439.
22. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, Saletu-Zyhlarz G, Telstad W, Ferini-Strambi L; Therapy with Ropinirole; Efficacy and Tolerability in RLS 1 Study Group. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(1): 92-97.
23. Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, Nausieda PA, Giorgi L; Ease-PD Monotherapy Study Investigators. 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(10): 2883-2895.
24. Kelley BJ, Duker AP, Chiu P. Dopamine agonists and pathologic behaviors *Parkinson Dis.* 2012; 2012: 603631 [online: doi: 10.1155/2012/603631].
25. Santangelo G, Barone P, Trojano L, Vitale C. Pathological gambling in Parkinson's disease. A comprehensive review. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19(7): 645-653.
26. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67(5): 589-595.
27. Weintraub D, Papay K, Siderowf A; Parkinson's Progression Markers Initiative. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2013; 80(2): 176-180.

Adres do korespondencji:

Halina Sienkiewicz-Jarosz
I Klinika Neurologiczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: jarosz@ipin.edu.pl