

\*Urszula Fiszer

## Aktualne miejsce lewodopy w leczeniu choroby Parkinsona

### The Current Status of Levodopa Treatment in Parkinson's disease

Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Urszula Fiszer

---

#### Streszczenie

W ostatnich latach poglądy dotyczące etiopatogenezy i symptomatologii choroby Parkinsona ulegają sukcesywnym zmianom. Lewodopa pozostaje nadal podstawowym lekiem w leczeniu tego schorzenia pomimo licznych działań niepożądanych. Trwają badania mające na celu wyjaśnienie mechanizmu działania lewodopy o dłuższym czasie trwania, co może doprowadzić do wytworzenia nowej generacji pochodnych lewodopy. Wprowadzane są także nowe metody terapeutyczne, których celem jest zapewnienie stałej stymulacji dopaminergicznej.

Słowa kluczowe: lewodopa, choroba Parkinsona, zaburzenia ruchowe

---

#### Summary

The views regarding etiopathogenesis and symptomatology of Parkinson's disease have undergone a gradual change in recent years. Levodopa still remains a basic drug used in the treatment of this disease, despite of numerous undesired side-effects. Currently there are ongoing researches aimed at the explanation of the mechanism of levodopa action with a prolonged effect, which may lead to the manufacturing of a new generation of levodopa-derived drugs. Also new therapeutic methods are currently being introduced, the purpose of which is providing a permanent dopaminergic stimulation.

Key words: levodopa, Parkinson's disease, movement disorders

---

#### AKTUALNE POGLĄDY NA ETIOPATOGENEZĘ I SYMPTOMATOLOGIĘ CHOROBY PARKINSONA

Obecnie uważa się, choroba Parkinsona (chP) jest chorobą nie tylko jąder podstawy z zaburzeniami układu dopaminergicznego, manifestującą się klinicznie wyłącznie objawami ruchowymi. **ChP jest postępującym schorzeniem charakteryzującym się zarówno objawami ruchowymi, jak i pozaruchowymi, jednakże rozpoznanie opiera się obecnie wyłącznie na identyfikacji podstawowych objawów ruchowych, związanych z niedoborem dopaminy w układzie nigrostriatalnym.** Nowe spojrzenie wymaga zmiany definicji chP, gdyż uważa się, że chP jest uogólnioną synukleiniopatią z szerokim wachlarzem objawów klinicznych (1-3).

Nadal nie jest znany czynnik inicjujący gromadzenie się  $\alpha$ -synukleiny w astrocytach (4). Odkrycie patologii Lewy'ego w neuronach embrionalnych implantowanych pacjentom z chP doprowadziło do stworzenia nowej koncepcji prionowej (5). W koncepcji tej przedstawiane są podstawowe argumenty:

- długi okres rozwoju chP – długotrwałe gromadzenie się  $\alpha$ -synukleiny,
- mutacja genu  $\alpha$ -synukleiny powoduje chorobę rodzinną,
- zmiana konfiguracji  $\alpha$ -synukleiny w  $\beta$  w procesie patogenezy schorzenia,
- możliwość migracji  $\alpha$ -synukleiny poprzez układ węchowy lub przewód pokarmowy,
- badania genetyczne wspierające koncepcję: zwiększenie syntezy białek ( $\alpha$ -synukleina, LRRK2), zaburzenia usuwania białek (parkin, UCH-L1) (6).

Najważniejszym wyzwaniem stojącym przed badaczami chP jest poznanie przyczyn rozpoczynających proces uszkodzania neuronów, określenie markerów wczesnego okresu schorzenia i stworzenie możliwości skutecznego leczenia choroby poprzez wpływ na jej naturalny przebieg. W ostatnich latach zrobiono istotny krok naprzód, ale niestety jest jeszcze daleko do osiągnięcia sukcesu, tj. skutecznego leczenia chP (7).

## LECZENIE CHOROBY PARKINSONA

Nie jest znany czynnik wywołujący proces patologiczny w chP, nie ma więc leczenia przyczynowego. W leczeniu chP stosowane są następujące metody:

A. Próby modyfikacji postępu choroby (selegilina, rasagilina, amantadyna, koenzym Q, pramipeksol, ropinirol, lewodopa?).

Dotychczas nie potwierdzono działania neuroprotekcynowego żadnego z badanych sposobów leczenia (1).

B. Leczenie farmakologiczne objawowe zaburzeń ruchowych i pozaruchowych (okres wczesny i późny).

W leczeniu objawowym chP istnieje możliwość stosowania następujących leków: **lewodopa** (z inhibitorem dekarboksylazy dopy (zmniejszającym obwodowy rozkład lewodopy): lewodopa + karbidowa lub lewodopa + benserazyd), **inhibitory metylotransferazy katecholowej** (COMT) (entakapon, tolkapon), **agoniści dopaminy** (bromokryptyna, pergolid, kabergolina, pramipeksol, ropinirol, piribedil, apomorfina, rotygotyna), **leki cholinolityczne** (triheksyfenidyl, biperiden), **inhibitory monoaminooksydazy** (MAO) (selegilina, rasagilina) oraz **amantadyna** (siarczan amantadyny) (8, 9).

Wiadomo, że terapia wspomagająca leczenie lewodopą za pomocą agonistów dopaminowych, inhibitorów COMT oraz inhibitorów MAO jest skuteczniejsza w porównaniu do placebo pod względem poprawy ruchowej, związana jest jednakże z częstszym występowaniem dyskinezy i innymi objawami niepożądanymi (10).

C. Leczenie operacyjne (głęboka stymulacja mózgu).

D. Rehabilitacja ruchowa, zawodowa, mowy i połykania.

E. Odtwarzanie struktury i funkcji: terapia genowa, czynniki troficzne.

**Wprowadzenie w latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia preparatów lewodopy uzupełniającej niedobór dopaminy było zdecydowanie największym przełomem w leczeniu chP** (11). Szczególnie skuteczne działanie obserwuje się w zakresie usuwania spowolnienia i sztywności, mniejsze w zakresie poprawy drżenia. Dobra odpowiedź na próbę leczenia dopaminowego uważane jest nadal za charakterystyczne dla chP, potwierdza rozpoznanie tego schorzenia. Lewodopa jest nadal podstawowym lekiem w leczeniu tego schorzenia, mimo wprowadzenia nowych preparatów o działaniu nie tylko na układ dopaminergicznym, a także na inne układy neuroprzekaźników.

## ZABURZENIA RUCHOWE PO LEWODOPIE

**Po kilku latach stosowania preparatów lewodopy – już w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku – zauważono, że przewlekłe podawanie powoduje wystąpienie zaburzeń ruchowych** (fluktuacje ruchowe lub dyskinezy – u około 50% pacjentów po 3 lub 5 latach leczenia lewodopą). Towarzyszą im fluktuacje objawów pozaruchowych: czuciowych, autonomicznych i neuropsychiatrycznych. Próby podawania preparatów lewodopy o „kontrolowanym uwalnianiu” nie rozwiązały tego problemu, prawdopodobnie z powodu niedoskonałości tych preparatów w uzyskaniu ciągłej stymulacji dopaminergicznej (11, 12).

Patogeneza zaburzeń polekowych po lewodopie nadal nie jest znana, pomimo badań prowadzonych przez ponad trzydzieści lat. Badania wskazują, że powstawanie zaburzeń ruchowych po lewodopie związane jest z ośrodkowym i obwodowym mechanizmem (13-16). Mechanizmy ośrodkowe obejmują progresję zwyrodnienia nigrostriatalnego, zmiany w receptorach dopaminergicznych oraz działanie lewodopy. Mechanizmy obwodowe związane są z wchłanianiem oraz metabolizmem lewodopy. Wiadomo, że na ryzyko wystąpienia zaburzeń ruchowych wpływają: wczesny wiek rozpoczęcia choroby, dłuższa terapia i wyższa dawka lewodopy od początku leczenia, płeć żeńska (17, 18).

Stwierdzono, że w chP wahania synaptycznego poziomu dopaminy poprzedzają wystąpienie fluktuacji motorycznych. Przy użyciu pozytronowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET) badano zmiany w synaptycznym poziomie dopaminy indukowane lewodopą, w których wyniku wyróżniono dwie grupy chorych tj. grupę stabilną oraz tzw. fluktuatorów, gdzie zarejestrowano wzmożone obroty dopaminy (19).

Trwają badania dotyczące ustalenia roli czynników genetycznych w odpowiedzi na prowadzone leczenie, także na zaburzenia w trakcie leczenia lewodopą. Wykazano zależność polimorfizmu genu transportera dopaminy na objawy niepożądane (dyskinezy) (20). Jednakże oznaczanie tych parametrów nie ma jednak jeszcze znaczenia klinicznego (21).

Nie zakończono dyskusji, który ze sposobów leczenia chP jest korzystniejszy dla chorego – rozpoczęcie terapii lewodopą czy agonistą dopaminy (11, 22-24). Wydaje się, że korzystne dla chorych jest włączanie leków dopaminergicznych przy niewielkich objawach klinicznych (lewodopa > 60. r.ż., agoniści dopaminy < 60. r.ż., z możliwością szybkiej zamiany na lewodopę w przypadku braku poprawy lub wystąpieniu objawów niepożądanych). Opublikowane prace sugerują, że nie ma zasadniczych różnic w przebiegu choroby przy leczeniu lewodopą vs agonistami dopaminy (25).

Kilkakrotnie już przeprowadzono analizę badań naukowych dotyczących sposobów leczenia i ustalono poziomy rekomendacji na podstawie dowodów.

Przy leczeniu chP we wczesnym okresie zalecane jest dążenie do unikania powstawania zaburzeń ruchowych, jako objawu niepożądanego leczenia lewodopą. W ocenie ekspertów Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS), w leczeniu chP należy uwzględnić prewencję tych zaburzeń ruchowych np. poprzez włączanie agonistów dopaminy (8). Obecnie sugeruje się utrzymywanie dawki lewodopy na poziomie 600 mg na dobę lub poniżej w okresie początkowej terapii, w celu zmniejszenia ryzyka powikłań motorycznych [*National Institute for Health and Clinical Excellence Parkinson's Disease Society (NICE)*] (9). Istotne jest przyjmowanie leku w niewielkich ilościach: dawka 100 mg 6 razy dziennie, w krótkich odstępach czasu, co ma zapewnić ciągłą stymulację dopaminergiczną. Problemem klinicznym jest nadal leczenie w

późniejszym okresie chP z fluktuacjami i dyskinezami (26-28).

#### NOWE METODY LECZENIA DOPAMINERGICZNEGO

Czy leczenie w chP powinno być podjęte wcześniej, czy też być odroczone i w jaki sposób powinno być prowadzone dotychczas nie ustalono (29, 30). Wczesne leczenie może spowalniać narastanie zmian patologicznych w chP.

Ciągła stymulacja dopaminergiczna polecana jest ze względu na ustabilizowaną stymulację receptorów dopaminergicznych w prążkowi w porównaniu do przerywanej (pulsacyjnej). Ciągła stymulacja przy użyciu leków doustnych z dłuższym okresem półtrwania lub alternatywnymi drogami podania (dożylnie, przezskórną, lub dojelitowo) może powodować lepszy kliniczny efekt w porównaniu do przerywanej (pulsacyjnej) (11, 31-33).

Wprowadzenie do leczenia systemu przezskórnego (transdermalny) z agonistą dopaminy – rotygotyną, zapewniającego stabilny poziom leku przez okres 24 godzin (jako monoterapia i terapia dodana), ropinirol o kontrolowanym uwalnianiu (jako monoterapia, terapia dodana i prewencja dyskinez) i pramipeksol o kontrolowanym uwalnianiu (jako monoterapia) zostało ocenione pozytywnie w nowym raporcie ekspertów opublikowanym w 2011 roku (33). Sposoby leczenia: połączenie lewodopy i entakaponu (inhibitor COMT) jako terapia dodana w prewencji zaburzeń ruchowych nie uzyskała pozytywnej rekomendacji.

Analizie poddano także leczenie objawów pozaruchowych, ale bez rekomendacji pozytywnej dla lewodopy dla żadnego objawu (34).

Opracowano nowatorską metodę leczenia polegającą na podawaniu żelu zawierającego lewodopę (Duodopa) bezpośrednio do dwunastnicy przy pomocy sondy żołądkowej lub gastrokopii w zaawansowanej chP. Badania kliniczne wykazały znaczącą poprawę w zmniejszeniu zaburzeń ruchowych u pacjentów z chP. Pozytywną cechą tego leczenia jest uzyskanie ciągłej stymulacji dopaminergicznej, negatywną zaś – skomplikowany, niekomfortowy dla chorego sposób podawania leku oraz wysokie koszty leczenia (wyższy niż leczenie apomorfiną oraz obustronnej, niskowzgórzowej stymulacji mózgu) (33, 35-37).

#### KRÓTKO- I DŁUGOTRWAŁE DZIAŁANIE LEWODOPY

Wiadomo, że lewodopa działa szybko (minuty, godziny) na objawy ruchowe w chP. Zjawisko odpowiedzi lewodopy o dłuższym czasie zostało już dawno zauważone, lecz dopiero wyniki badania ELLDOPA powszechnie uświadomiły neurologom kliniczne znaczenie tego zjawiska (38, 39). Szeroko prowadzona dyskusja o wynikach tego badania dotyczyła jednakże możliwości ewentualnego działania neuroprotektynowego lewodopy oraz jej wpływu na postęp chP.

Prezentację dotyczącą tak precyzyjnego rozróżnienia działania lewodopy o krótkim lub dłuższym czasie trwania

przedstawiono w tabeli 1 (40) (bardzo przejrzyste Autorzy przedstawili też różnice).

Tabela 1. Działania lewodopy o krótkim (SDR) lub dłuższym (LDR) czasie trwania (40).

	SDR	LDR
Czas do ustalenia odpowiedzi	natychmiast	przewlekłe dawkowanie
Czas odpowiedzi	godziny	dni, tygodnie, zmniejsza się z progresją choroby
Ustanie działania ruchowego po odstawieniu lewodopy	natychmiast	tygodnie
Związek z dyskinezami	tak	nie
Wyłączenie z lewodopą	nie	nie
	D-1 i D-2 agoniści	D-2 agoniści
		oraz D-1 i D-2 agoniści

Działanie długotrwałe jest bardzo korzystne klinicznie: trwa tygodnie i nie powoduje zaburzeń ruchowych (niestety jest ono wyraźnie słabsze u osób z dłuższym okresem trwania choroby). Dotychczas nie poznano jeszcze mechanizmu działania lewodopy o dłuższym czasie trwania. Teorie dotyczące znaczenia koncepcji farmakokinetyki obwodowej lub ośrodkowej, hipotez: postsynaptycznej czy „uwrażliwiania” receptorów – są moim zdaniem niejasne i niespójne. Być może kolejne prace dotyczące zjawiska „uczenia się ruchów” „*motor learning*” wyjaśnią istotę tego mechanizmu.

Zadanie to jest ważne, ponieważ może doprowadzić do wytworzenia nowej generacji pochodnych lewodopy oraz agonistów dopaminy, o przeważającym mechanizmie działania podobnym do długotrwałego podawania lewodopy (lecz nie powodującym wspomnianych objawów niepożądanych w postaci zaburzeń ruchowych). Może to być kolejnym przełomem w leczeniu chP.

W codziennej pracy klinicznej przy zmniejszaniu dawki lewodopy (np. w trakcie modyfikacji leczenia osoby z chP z dyskinezami) należy zawsze pamiętać o zmianach klinicznych, które wystąpią u chorego nie tylko bezpośrednio po redukcji dawki, ale także po kilku dniach lub tygodniach od zredukowania dawki.

#### WPŁYW LEWODOPY NA OBJAWY NIEMOTORYCZNE

Znane badanie Hely i wsp. (41) wykazało, że niesprawność osób z chP jest głównie związana z objawami niereagującymi na leczenie lewodopą (zaburzenia neuropsychiatryczne, upadki, zaburzenia połykania, układu moczowego oraz niedociśnienie ortostatyczne). Zaburzenia te znacznie pogarszają ogólną jakość życia chorego, a nawet uniemożliwiają mu samodzielne funkcjonowanie. Leczenie osób z chP z różnymi zaburzeniami autonomicznymi to bardzo trudne zagadnienie. Preparaty lewodopy niestety nie są tutaj efektywne (34), aczkolwiek pozytywny wpływ obserwuje się w zaburzeniach połykania (42, 43).



W chP występuje także zróżnicowany wpływ różnych skojarzeń leków na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że lewodopa powoduje najmniej zaburzeń, stosowanie jej jest najkorzystniejsze w tej grupie chorych (44, 45). Przed podjęciem decyzji o rodzaju leczenia skojarzonego w chP cenna byłaby ocena istniejących zaburzeń czynności autonomicznej układu sercowo-naczyniowego przy pomocy dostępnych metod.

Terapia lewodopą może zmniejszać lub nasilać objawy bólowe u osób z chP. Prawidłowe rozpoznanie zaburzeń u chorego jest bardzo ważne, gdyż czasami zwiększanie dawki lewodopy może mieć negatywny wpływ na stan pacjenta. W takich przypadkach istnieje konieczność rozważenia podawania leków o innym mechanizmie działania niż leki dopaminergiczne (46).

### WPŁYW LEWODOPY NA PROCESY NEURODEGENERACYJNE

W badaniach na modelach zwierzęcych większość leków działała ochronnie przed toksycznymi efektami MPTP i innych toksyn. Jednakże modele te okazały się nieprzydatne w przewidywaniu klinicznego działania neuroprotektynowego, gdyż leki te nie wpływają na mechanizmy śmierci neuronów u ludzi (1). W ocenie działania leku istotne jest rozróżnianie mechanizmów kompensacyjnych endogennych w początkowym okresie choroby (38, 47).

W trakcie prac badawczych postawiono pytania: czy lewodopa zwalnia progresję zmian lub ma przedłużone działanie na objawy chorobowe (38) oraz czy lewodopa przyspiesza utratę dopaminergicznych zakończeń (48, 49). Ostatnie opublikowane badania nie wskazują, aby przewlekłe stosowanie lewodopy zwiększało proces patologiczny w chP (50).

### PODSUMOWANIE

Nowe rekomendacje leczenia chP utwierdzają miejsce lewodopy jako „złotego standardu” (33). Ponadto, Amerykańska Akademia Neurologiczna opracowała 10 wskaźników oceny jakości opieki zdrowotnej, które mogą być wykorzystane dla opracowania programów narodowych w zakresie chP (51). Są to:

1. Rozpoznanie chP – weryfikacja objawów klinicznych i odpowiedzi na leczenie lewodopą co najmniej raz w roku.
2. Ocena zaburzeń psychiatrycznych co najmniej raz w roku.
3. Ocena zaburzeń poznawczych co najmniej raz w roku.
4. Zapytania o dysfunkcje autonomiczne co najmniej raz w roku.
5. Zapytania o zaburzenia snu co najmniej raz w roku.
6. Zapytania o upadki podczas każdej wizyty.
7. Opcje rehabilitacji (ruchową, zawodową, mowy) co najmniej raz w roku.
8. Konsultacje dotyczące bezpieczeństwa chorego (zabezpieczenie przed urazami, przyjmowanie leków, prowadzenie pojazdów) co najmniej raz w roku.
9. Zapytania o polekowe zaburzenia ruchowe (fluktuacje ruchowe, dyskinezy) podczas każdej wizyty.
10. Ocena farmakologicznych i operacyjnych sposobów leczenia co najmniej raz w roku.

Ocena odpowiedzi na lewodopę to pierwsze i zasadnicze zadanie w postępowaniu terapeutycznym w chP, co jednoznacznie świadczy o miejscu tego leku. Jednocześnie prowadzone są intensywne prace badawcze, mające na celu opracowanie skutecznego leczenia modyfikującego przebieg tego ciężkiego schorzenia (52).

### PIŚMIENNICTWO

1. Marras C, Lang A: Invited article: changing concepts in Parkinson disease: moving beyond the decade of the brain. *Neurology* 2008; 70(21): 1996-2003.
2. Jellinger KA: Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2011; 310(1-2): 107-11.
3. Jellinger KA: CSF biomarkers in different phenotypes of Parkinson disease. *J Neural Transm* 2011; 8 [Epub ahead of print].
4. Halliday GM, Stevens CH: Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(1): 6-17.
5. Kordower JH, Brundin P: Lewy body pathology in long-term fetal nigral transplants: is Parkinson's disease transmitted from one neural system to another? *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(1): 254.
6. Olanow CV, McNaught K: Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones. *Mov Disord* 2011; 26(6): 1056-71.
7. Fiszer U: Patogeneza i leczenie choroby Parkinsona – ewolucja poglądów. *Postępy Nauk Medycznych* 2009; 11 (22): 878-82.
8. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U et al.: Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurology* 2006; 13: 1170-85. Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurology* 2006; 13: 1186-202.
9. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians 2006; guideline 35.
10. Stowe R, Ives N, Clarke CE et al.: Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD007166. Review.
11. Rascol O, Lozano A, Stern M, Poewe W: Milestones in Parkinson's disease therapeutics. *Mov Disord* 2011; 26(6): 1072-82.
12. LeWitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2468-76.
13. Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F et al.: Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2007; 30, 22(10): 1379-89.
14. Guigoni C, Aubert I, Li Q et al.: Pathogenesis of levodopa-induced dyskinesia: focus on D1 and D3 dopamine receptors. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 (Suppl 1): 25-9.
15. Linazasoro G: Pathophysiology of motor complications in Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 137-40.
16. Roach ES. Both postsynaptic and presynaptic dysfunction contribute to Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 143.
17. Zappia M, Annesi G, Nicoletti G et al.: Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease: an exploratory study. *Arch Neurol* 2005; 62(4): 601-05.

18. Garcia-Ruiz PJ, Del Val J, Fernandez IM, Herranz A: What factors influence motor complications in Parkinson disease? A 10-years prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2011; Dec 1 [Epub ahead of print].
19. de la Fuente-Fernandez R, Lu JQ, Sosso V et al.: Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 2001; 49: 298-303.
20. Kaiser R, Hofer A, Grapengiesser A et al.: L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology* 2003; 10: 60(11): 1750-55.
21. Kalinderi K, Fidani L, Katsarou Z, Bostantjopoulou S: Pharmacological treatment and the prospect of pharmacogenetics in Parkinson's disease. *Int Clin Pract* 2011; 65, 12: 1289-94.
22. Miyasaki JM, Martin N, Suchowersky O et al.: Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review. *Neurology* 2002; 58: 11-7.
23. Weiner WJ: Initial treatment of Parkinson disease. Levodopa or dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004; 61: 1966-69.
24. Schapira AH, Emre M, Jenner P et al.: Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2009; 16(9): 982.
25. Talati R, Baker WL, Patel AA, Reinhart K et al.: Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract* 2009; 63(4): 613-23.
26. Truong DD, Bhidaysiri R, Wolters E: Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2008; 266: 216-28.
27. Dewey RB: Medical management of motor fluctuations. *Neurol Clin* 2008; 26: S15-S27.
28. Melamed E, Ziv I, Djaldetti R: Management of motor complications in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22 (Suppl 17): 379-84.
29. Schapira AH: Challenges to the development of disease-modifying therapies in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011; 18: Suppl 1: 16-21.
30. Clarke CE, Patel S, Ives N et al.: Should treatment for Parkinson's disease start immediately on diagnosis or delayed until functional disability develops? *Mov Disord* 2011; 26(7): 1187-93.
31. Steiger M: Constant dopaminergic stimulation by transdermal delivery of dopaminergic drugs: a new treatment paradigm in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15: 6-15.
32. Sesar A, Arbelo JM, Del Val JL: Treatment of Parkinson disease, time and dosage: „does simple dosage facilitate compliance and therapeutic goals?“. *Neurologist* 2011; 17(6 Suppl 1): 43-6.
33. 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: 2-41.
34. Seppi K, Weintraub D, Coelho M et al.: The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 Suppl 3: 42-80.
35. Antonini A, Mancini F, Canesi M et al.: Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2008; 5(3-4): 244-6.
36. Nyholm D, Johansson A, Aquilonius SM et al.: Complexity of motor response to different doses of duodenal levodopa infusion in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2011; 16: [Epub ahead of print].
37. Merola A, Zibetti M, Angrisano S et al.: Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (4): 664-70.
38. Fahn S: and the Parkinson Study Group: Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol* 2005; 252: Suppl 4: IV37-IV42.
39. Fahn S: A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl* 2006; (70): 419-26.
40. Anderson E, Nutt J: The long-duration response to levodopa: phenomenology, potential mechanisms and clinical implications. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(8): 587-92.
41. Hely MA, Reid WG, Adena MA et al.: Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20 (2): 190-9.
42. Chitnis S: Optimizing therapeutic effects in patients with comorbidities: drug-resistant tremor, autonomic dysfunction, psychiatric disorders, and cognitive impairment. *Neurologic Clinics* 2008; 26 (Suppl 3): 29-44.
43. Sethi K: Levodopa unresponsive symptoms of Parkinson disease. *Mov Disord* 2008; 23(Suppl 3): 521-33.
44. Korchounov A, Kessler KR, Schipper HI: Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2004; 109(1): 45-51.
45. Sriranjini SJ, Ganesan M, Datta K et al.: Effect of a single dose of standard levodopa on cardiac autonomic function in Parkinson's disease. *Neurol India* 2011; 59(5): 659-63.
46. Lim SY, Farrell MJ, Gibson SJ et al.: Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2008; 23, 12: 1689-95.
47. Brotchie J, Fitzer-Attas C: Mechanism compensating for dopamine loss in early Parkinson disease. *Neurology* 2009; 17, 72 (Suppl 7): S32-8.
48. LeWitt PA, Dubow J, Singer C: Is levodopa toxic? Insights from a brain bank. *Neurology* 2011; 11: 1414-15.
49. Olanow CW, Obeso JA: Levodopa toxicity and Parkinson disease: still a need for equipoise. *Neurology* 2011; 77(15): 1416-7.
50. Parkkinen L, O'Sullivan SS, Kuoppamäki M et al.: Does levodopa accelerate the pathologic process in Parkinson disease brain? *Neurology* 2011; 77(15): 1420-26.
51. Chang EM, Tonn S, Swain-ENG R et al.: Quality improvement in neurology: AAN Parkinson disease quality measures of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 30, 75(22): 2021-7.
52. Maguire-Zeiss KA, Mhyre TR, Federoff HJ: Gazing into the future: Parkinson's disease gene therapeutics to modify natural history. *Exp Neurol* 2008; 209: 101-13.

otrzymano/received: 24.11.2011  
 zaakceptowano/accepted: 14.12.2011

Adres/address:  
 \*Urszula Fiszer  
 Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP  
 SPSK im. Prof. W. Orłowskiego  
 ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa  
 tel.: (22) 629-43-49, fax: (22) 584-13-06  
 e-mail: kl.neurologii@szpital-orlowskiego.pl