



J. Sławek
Powody, dla których warto stosować ropinirol w praktyce klinicznej

- zych, co pozwala również na skuteczne leczenie chorego w okresie powikłań ruchowych.
3. We wczesnym okresie monoterapii w porównaniu z lewodopą wydłuża czas do pojawienia się dyskinez płasawicznych.
4. Lek powinien być stosowany w optymalnych dla kontroli objawów ruchowych dawkach (dłuższe stosowanie dawek dobowych 2 mg lub 4 mg nie ma sensu).
5. Stosując ropinirol, należy pamiętać o działaniach niepożądanych typowych dla całej tej grupy leków i ostrzegać przed nimi chorych oraz ich opiekunów.

Konflikt interesów/Conflict of interests:
Nie występuje.
Finansowanie/Financial support:
Nie występuje.
Etyka/Ethics:
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek
Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o.
80-462 Gdańsk, al. Jana Pawła II 50
e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo:

- Nashatizadeh M.M., Lzons K.E., Pahwa R.: A review of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease. Clin. Interv. Aging. 2009; 4: 179-186.
- Sławek J.: Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg. Pol. Przegl. Neurol. 2013; 9(4): 152-159.
- Bialecka M.: Leczenie choroby Parkinsona. Farmakologia leków przeciwparkinsonowskich. W: Sławek J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red.): Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Via Medica, Gdańsk 2011: 175-198.
- Grossac J., Ruiz S., Bondon-Guitton E et al.: Severe intracranial bleeding related to vitamin K antagonist-ropinirole interaction. Mov. Disord. 2011; 26(10): 1962-1963.
- Rascol O., Brooks D., Korczyn A.D. et al.: A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole versus levodopa. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 1484-1491.
- Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D. et al.: Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. Mov. Disord. 2007; 22: 2409-2417.
- The Parkinson Study Group: ELLDOPA, Earlier vs Later LevoDOPA trial. N. Eng. J. Med. 2004; 351: 2498-2508.
- Stocchi F., Giorgi L., Hunter B. et al.: PREPARED: comparison of prolonged and immediate release of ropinirole in advanced Parkinson's Disease. Mov. Disord. 2011; 26: 1259-1265.
- Sławek J.: Fluktuacje i dyskinezy w chorobie Parkinsona – fenomenologia, mechanizmy i metody postępowania. Pol. Przegl. Neurol. 2012; 8(4): 145-155.
- Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. et al.: Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. Neurology 2007; 68: 1108-1115.
- Chaudhuri R.K., Martinez-Martin P., Rolfe K.A. et al.: Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2012; 19: 105-113.
- Sławek J., Bogucki A., Koziorowski D., Rudzińska M.: Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Pol. Przegl. Neurol. 2016; 12(1): 1-14.
- Wood L.D.: Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine agonists in Parkinson's Disease. Drugs Aging 2010; 27: 295-310.
- Garcia-Ruiz P.J., Martinez Castrillo J.C., Alonso-Canovas A. et al.: Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2014; 85(8): 840-844.
- Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. et al.: Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. Arch. Neurol. 2010; 67: 589-595.
- Nirenberg M.J.: Dopamine agonist withdrawal syndrome: implications for patient care. Drugs Aging 2013; 30: 587-592.
- Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y. et al.: The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov. Disord. 2011; 26(supl. 3): 2-41.
- Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. et al.: Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2013; 20(1): 5-15.

Powody, dla których warto stosować ropinirol w praktyce klinicznej

Why should we use ropinirol in clinical practice?

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny
Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o. w Gdańsku

Ropinirol należy do tzw. nieergotaminowych agonistów receptorów dopaminergicznych. W leczeniu choroby Parkinsona (a później także zespołu niespokojnych nóg) stosowany jest od końca lat 90. XX w. Wtedy wprowadzono do terapii preparaty standardowe o natychmiastowym uwalnianiu (IR, *immediate release*), podawane trzy razy na dobę, a kilka lat później pojawiły się preparaty o przedłużonym uwalnianiu (ER, *extended release*) podawane w jednej dawce porannej. Postać ER ma specjalną budowę trójwarstwową zapewniającą stopniowe uwalnianie leku. Forma ta cechuje się większą od IR, niemal 100-procentową biodostępnością. Należy jednak pamiętać, że efekt maksymalnego stężenia uzyskiwany jest po ok. 6 h. W nocy następuje spadek stężenia (co jest korzystne, naśladuje bowiem naturalny rytm uwalniania endogennej dopaminy). Z tego też powodu zaleca się podawanie postaci o przedłużonym uwalnianiu raz dziennie rano. Stan stabilnego stężenia leku pojawia się już po 4 dniach [1]. Tabletek ER nie należy łamać, dzielić ani kruszyć, tracą one bowiem w ten sposób efekt powolnego uwalniania, w wyniku czego może dojść do uwolnienia substancji czynnej w krótkim czasie, co może z kolei skutkować działaniami niepożądanymi, np. oszołomieniem, wymiotami czy omdleniem.

Ropinirol, podobnie jak inne nieergotaminowe leki z grupy agonistów dopaminy (pramipeksol, piribedil, rotygotyna), wyparł całkowicie stosowane wcześniej preparaty ergotaminowe (pergolid, kabergolinę), które powodowały zwłóknienia zastawek serca, opłucnowe i pozaotrzewnowe.

Ropinirol wykazuje silne powinowactwo do receptorów D₂ i D₃ bez oddziaływania na inne receptory (np. serotoninowe czy α-adrenergiczne), co zmniejsza liczbę działań niepożądanych podczas jego stosowania. Jest metabolizowany przez układ cytochromu CYP1A2 wątroby oraz w 10–40% łączy się

z białkami surowicy, co może mieć istotne znaczenie dla interakcji z innymi lekami (tab. 1) [2, 3].

Tabela 1. Interakcje lekowe ropinirolu.

Leki zwiększające stężenie maksymalne ropinirolu w surowicy (inhibitory CYP1A2 = nasilenie działania)	Leki zmniejszające maksymalne stężenie ropinirolu w surowicy (induktory CYP1A2 = osłabienie działania)
cyprofloksacyna ranitydyna cymetydyna hydrochlorotiazyd teofilina amiodaron meksyletyna tiklopidyna fluwoksamina	nikotyna (ok. 30%) estrogeny (np. HTZ) omeprazol karbamazepina

HTZ – hormonalna terapia zastępcza.

Ropinirol należy ostrożnie łączyć z lekami antykoagulacyjnymi (opisywano przypadki krwawień) lub u chorych przyjmujących antykoagulanty stosować pramipeksol [4].

Natomiast połączenie ropinirolu z innymi lekami dopaminergicznymi wywołuje efekt synergistyczny, wzmacniając poprawę kliniczną. Taki efekt dodany może mieć niestety także niekorzystny wpływ w postaci prowokowania nudności, spadków ciśnienia, zaburzeń psychicznych, a także dyskinez płasawicznych, o czym trzeba szczególnie pamiętać, dodając ropinirol do lewodopy. Lek ten włączamy stopniowo od dawki 2 mg/24 h i zalecamy choremu połykanie go po posiłku (redukcja nudności).

Ropinirol przeszedł wiele badań klinicznych, które udowodniły jego skuteczność zarówno w monoterapii (początkowy okres choroby Parkinsona), jak i w terapii dodanej do lewodopy.

Pierwsze badania, także długofalowe, dotyczyły oczywiście preparatów IR ropinirolu. Jednakże nie

Oprymeda®

tabletki o przedłużonym uwalnianiu



Rolpryna® SR



ma powodów sądzić, aby preparaty ER, dla których takich wieloletnich badań nie prowadzono, działały inaczej. Formuła powolnego uwalniania teoretycznie może być jeszcze bardziej skuteczna, jeśli weźmiemy pod uwagę spostrzeżenia kliniczne i modele teoretyczne związane z koncepcją tzw. ciągłej stymulacji dopaminergicznej. Wskazuje ona na niższy potencjał generowania fluktuacji i dyskinez płasawicznych podczas stosowania preparatów o dłuższym czasie działania. W badaniu 5-letnim, którym objęto 268 chorych z wczesną postacią choroby Parkinsona, porównującym preparat IR ropinirolu z lewodopą udowodniono, że mimo konieczności dołączania z czasem lewodopy do monoterapii ropinirolem w grupie 66% chorych leczonych ropinirolem dyskinezy występowały u 20% spośród nich, a w grupie lewodopy – aż u 45%. Jednak należy też zaznaczyć, że za pomocą skali oceny ruchowej (UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) wykazano, iż chorzy leczeni lewodopą byli w lepszym stanie ruchowym niż pacjenci przyjmujący ropinirol w monoterapii. Co ciekawe, wczesne włączenie ropinirolu także po 10 latach obserwacji powodowało zmniejszenie ryzyka dyskinez płasawicznych [5, 6].

Praktykę stosowaną przez autora u młodszych pacjentów z chorobą Parkinsona (poniżej 65. r.ż., u których przewidywany czas leczenia jest na tyle długi, że dyskinezy mogą być istotnym problemem po kilku latach) stanowi stosowanie agonisty dopaminy o przedłużonym uwalnianiu w stopniowo zwiększanej dawce oraz łączenie go z małymi dawkami lewodopy. Niektórzy chorzy wykazują jednak nadwrażliwość na stymulację dopaminergiczną i mają dyskinezy nawet przy małych dawkach lewodopy. Zaleca się u nich monoterapię agonistą dopaminowym. Czynniki ryzyka rozwoju dyskinez płasawicznych przedstawiono w tabeli 2. W tych sytuacjach również lekiem bezpieczniejszym jest agonista dopaminy. W badaniu ELLDOPA, które oceniało ryzyko rozwoju fluktuacji i dyskinez u chorych leczonych od początku lewodopą, wzrastało ono wraz z dawką tego leku. Największe (i najszybciej generujące dyskinezy) ryzyko dotyczyło dawki 600 mg/24 h [7].

Oczywiście praktyka terapii wczesnego okresu musi zakładać optymalizację oraz indywidualizację terapii. Optymalizacja polega na stosowaniu le-

Tabela 2. Czynniki ryzyka rozwoju dyskinez płasawicznych [2].

- młodszy wiek
- płeć żeńska
- wczesna terapia lewodopą
- wyższa dawka lewodopy
- dłuższa terapia lewodopą
- podatność osobnicza

ków w dawkach, które są skuteczne. Dla ropinirolu w większości badań klinicznych wynosiła ona ok. 10 mg/24 h. Niższe dawki rzadko są skuteczne, służą bezpiecznemu przyzwyczajaniu chorego do leku w celu uniknięcia działań niepożądanych. Należy pamiętać, że okno terapeutyczne dla ropinirolu wynosi od 2 mg/24 h do 24 mg/24 h, ale skuteczność rośnie wraz ze wzrostem dawki. Zaleca się zwiększanie dawki preparatu ER o 2 mg co 7 dni (stosując lek po posiłku!), co daje przewagę nad preparatami IR w postaci szybszego osiągnięcia dawki skutecznej (do 8 mg/24 h dochodzimy w ciągu 3 tygodni). W przypadku gorszej tolerancji leku na początku terapii skuteczne bywają powrót do poprzedniej dobrze tolerowanej dawki i stosowanie jej przez 2–3 tygodnie [2]. Wiele badań przeprowadzonych w ostatnich latach dowiodło ekwiwalentnej skuteczności preparatów IR oraz ER agonistów dopaminy nowej generacji, w niektórych badaniach nawet z przewagą postaci ER. W jednym z badań porównującym preparat IR z ER ropinirolu prawdopodobieństwo 20-procentowej redukcji czasu *off* w ciągu doby wyniosło dla postaci ER 66%, a dla postaci IR – 51% (różnica znamienne statystycznie). Podobną znamienne statystycznie różnicę zanotowano w skali CGI (*Clinical Global Impression*) – 55% (ER) vs 43% (IR). W grupie leczonej preparatem ER osiągnięto także lepsze efekty terapii w III części skali UPDRS [8].

Preparaty ER wykazują (co szczególnie istotne podczas monoterapii) lepszą adherencję z uwagi na łatwy sposób przyjmowania leku raz na dobę. Zaawansowana choroba Parkinsona charakteryzuje się nasileniem dotychczasowych objawów, takich jak: spowolnienie ruchowe, drżenie, sztywność i zaburzenia równowagi, a także pojawieniem się wahań w stanie ruchowym chorego od zbyt słabej (skrócenie czasu działania leku, tzw. *wearing off*) do nad-

miernej stymulacji dopaminergicznej (nadmierne działanie leku skutkujące dyskinezami płasawiczymi). W obrazie klinicznym zaczynają także dominować zaburzenia chodu (np. napady przymrożenia, tzw. *freezing*) oraz równowagi, niekiedy z upadkami i ze złamaniami kości, oraz dyzartria. Te ostatnie objawy nazywamy niekiedy „niedopaminergicznymi”, ponieważ zazwyczaj słabo reagują na zwiększenie dawek leków dopaminergicznych. Dodatkowo pojawiają się lub nasilają tzw. pozaruchowe objawy choroby, jak: zaburzenia poznawcze, depresja, apatia, zaburzenia snu, ortostatyczne spadki ciśnienia, zaburzenia połykania i zaparcia [9].

W okresach pogorszenia sprawności ruchowej niekiedy występują także zaburzenia nastroju (emocjonalny *off*) lub różne somatyczne dolegliwości, nie zawsze kojarzone z okresem *off* (gorszą stymulacją dopaminergiczną), jak: ściskanie w klatce piersiowej, bóle brzucha, bóle pleców, często połączone z napadami lęku i będące powodem licznych konsultacji i pobyków na szpitalnych oddziałach ratunkowych. Oddzielny problem stanowią zaburzenia psychotyczne. To wszystko powoduje, że leczenie staje się niezwykle trudne, wymagające balansowania i wyborów terapii skupiających się na tych objawach, które dominują w życiu chorego, niekiedy z kompromisem na rzecz innych, „mniej ważnych” objawów. Dobrym przykładem takiego dylematu jest problem, czy zwiększać dawki leków dopaminergicznych u chorych ze skróceniem czasu działania lewodopy (*wearing off*) kosztem zwiększonego ryzyka dyskinez, czy też utrzymywać subterapeutyczne dawki leku, ryzykując upadki i złamania.

W takiej sytuacji preparaty agonistów dopaminy o przedłużonym uwalnianiu, jak ropinirol ER, mogą być przydatne. Pozwalają bowiem zredukować dawkę lewodopy (zmniejszenie dyskinez), poprawiając jednocześnie sprawność ruchową (z mniejszym ryzykiem dyskinez po dołączeniu agonisty dopaminy). W jednym z badań klinicznych ropinirol ER powodował znamienne wydłużenie dobowego czasu *on* bez uciążliwych dyskinez (1,6 h vs 0,1 h dla grupy otrzymującej placebo) jednocześnie z istotną statystycznie poprawą punktacji w II i III części skali UPDRS [10].

W zakresie objawów pozaruchowych poprzez dołączenie agonisty dopaminy do lewodopy może-

my uzyskać lepszą kontrolę objawów ruchowych w okresach przerw w działaniu lewodopy, co może także zredukować niepokoje, lęk i obniżenie nastroju okresu *off*.

Dodatkowo w badaniach klinicznych wykazano poprawę snu u chorych stosujących preparaty ER agonistów dopaminy [11]. Długi, 24-godzinny okres działania tych leków pozwala na redukcję nocnych objawów akinezy, a także zmniejszenie nasilenia dystonii wczesnoporannej. Krótki czas działania i nieprzewidywalna farmakokinetyka lewodopy (nawet w postaci o przedłużonym uwalnianiu) zazwyczaj nie pozwalają na satysfakcjonującą chorego kontrolę objawów nocnych. Znacznie dłuższy czas trwania klinicznego efektu preparatów ER daje poprawę w tym zakresie. Niektórzy klinicyści w przypadku szczególnie nasilonych objawów nocnych (np. bolesnych dystonicznych skurczy mięśni, akinezy, a także objawów zespołu niespokojnych nóg) dokładają wieczorną, zwykle mniejszą, dawkę agonisty ER (np. 2–4 mg ropinirolu). Należy jednak pamiętać, że nocna słabsza stymulacja receptorów dopaminergicznych jest fizjologiczna i utrzymywanie równej stymulacji w ciągu doby może zmniejszać ich wrazliwość na działanie leków.

Wybrane rekomendacje Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych dotyczące wpływu na ruchowe objawy zarówno we wczesnej, jak i w zaawansowanej chorobie Parkinsona przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Wybrane rekomendacje polskich grup ekspertów dotyczące skuteczności agonistów dopaminy w zaburzeniach ruchowych wczesnego i późnego okresu choroby Parkinsona [12].

1. W badaniach klinicznych udokumentowano skuteczność terapii wczesnego okresu choroby Parkinsona za pomocą agonistów dopaminy.
2. Konieczna jest optymalizacja leczenia za pomocą stosowania skutecznych dawek agonistów dopaminy z uwzględnieniem ryzyka działań niepożądanych.
3. Monoterapia za pomocą agonistów dopaminy opóźnia wystąpienie fluktuacji i dyskinez.
4. U chorych z fluktuacjami i dyskinezami dołączenie agonisty dopaminy do lewodopy pozwala na poprawę sprawności ruchowej, skrócenie czasu *off* oraz wydłużenie czasu *on* bez uciążliwych dyskinez.

Wszystkie leki z grupy agonistów powodują działania niepożądane, o których trzeba informować przed ich włączeniem lub zwiększeniem dawki zarówno chorego, jak i jego rodzinę. Do wczesnych działań niepożądanych zalicza się nudności, oszłomienie i senność (sposoby radzenia sobie z nimi omówiono powyżej). Inne to: obrzęk kończyn dolnych oraz, szczególnie istotne, **napady senności** (nagle zaśnięcie, w przeciwieństwie do senności w ogóle, która dotyczy 50% osób z chorobą Parkinsona i jest potęgowana przez niemal wszystkie leki dopaminergiczne u ok. 30% pacjentów, także lewodopę, z wyjątkiem amantadyny i selegiliny działających stymulująco). Napady senności są szczególnie istotne w przypadku kierowców i innych osób obsługujących urządzenia. Dotyczą one 5,7% chorych przyjmujących ropinirol i 2% leczonych pramipeksolem. Należy przestrzegać przed nimi chorych i ich rodziny [13].

Kolejna ważna grupa działań niepożądanych kryje się pod wspólną nazwą **zespołu utraty kontroli impulsów** albo czynności popędowych (ICD, *impulse control disorder*). Do tego zespołu należą takie objawy, jak: hiperseksualizm, patologiczne zakupy, hazard czy *punding* (bezcelowe powtarzalne wykonywanie pewnych czynności). Osoby znajdujące się w grupie ryzyka rozwoju zespołu ICD to: młodzi chorzy z uzależnieniami w przeszłości, z objawami depresji, zażywający duże dawki lewodopy i agonistów dopaminy oraz z dyskinezami płasawiczymi. Częstość tego zespołu jest różnie szacowana w poszczególnych badaniach – w zależności od populacji, użytych narzędzi badawczych, a według niektórych prac także od preparatu (największa po pramipeksolu, średnia po ropinirolu, najmniejsza po rotygotynie). Przed włączeniem agonisty dopaminy należy zapytać zarówno chorego, jak i jego opiekuna/współmałżonka o czynniki ryzyka i prosić o zwrócenie uwagi na zachowanie pacjenta. W praktyce autora nie zawsze w takiej sytuacji konieczne było odstawienie leku, niekiedy skuteczne okazywało się zredukowanie dawki [14, 15].

W przypadku **zaburzeń psychotycznych** u chorego, u którego zastosowano złożoną farmakoterapię, należy pamiętać najpierw o odstawieniu najsilniejszych leków prowokujących omamy czy urojenia, jak: antycholinergiki (biperiden, pridinol), amantady-

na, selegilina, a dopiero potem agonistów dopaminy i na końcu – lewodopy. Jeśli stan ruchowy chorego znacznie się pogarsza po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu agonisty dopaminy, można dołączyć kwetiapinę lub kłozapinę (zwykle w niskich dawkach 25–75 mg/24 h) [2].

Kolejnymi ważnymi działaniami niepożądanymi są **spadki ciśnienia krwi**, bardziej nasilone po agonistach dopaminy niż po lewodopie. Należy pamiętać, aby zawsze przejrzeć listę leków i usunąć inne (o ile to możliwe) leki hipotensyjne, także te stosowane z powodu przerostu prostaty (odstawienie lub redukcja dawek albo zamiana na inny lek). Jeśli zmiana dawki agonisty dopaminy nie jest możliwa lub jest nieskuteczna, należy rozważyć inne sposoby podniesienia ciśnienia: niefarmakologiczne (płyn, dosalanie, wyższe ułożenie głowy w nocy) lub farmakologiczne (midodryna, glikokortykosteroidy – fludrokortyzon) [2].

Na koniec warto zwrócić uwagę na ważne doniesienia rekomendujące stopniowe odstawianie agonistów dopaminy w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub z innych przyczyn, zawartych w opublikowanych w 2013 r. pracach na temat tzw. **zespołu odstawienia agonisty dopaminy** (DAWS, *dopamine agonist withdrawal syndrome*) w postaci napadów lęku, paniki, depresji, myśli samobójczych, dysforii, zmęczenia, nadpłtliwości czy hipotonii ortostatycznej [16].

Ropinirol IR (brak badań dla ER) w rekomendacjach amerykańskich uznano za lek skuteczny w: monoterapii, opóźnianiu dyskinez (IR oraz ER) i leczeniu rozwiniętych fluktuacji ruchowych (IR oraz ER) [17]. W rekomendacjach europejskich wiarygodność danych w zakresie *evidence-based medicine* (EBM) jest określona na poziomie A dla objawowej skuteczności zarówno dla postaci IR, jak i ER ropinirolu oraz dla postaci IR w prewencji powikłań ruchowych późnego okresu [18].

PODSUMOWANIE

1. Ropinirol jest skutecznym lekiem z grupy agonistów dopaminy (drugi po lewodopie co do siły działania) w leczeniu objawów ruchowych choroby Parkinsona we wczesnym i w późnym okresie.
2. Wykazuje on w postaci IR, a szczególnie ER, znacznie dłuższy czas działania w stosunku do lewodopy przy mniejszym ryzyku dyskinez płasawi-