

Andrzej Friedman, Monika Nojszewska

Rasagilina – nowy lek w leczeniu choroby Parkinsona

Rasagiline – a new drug in the treatment of idiopathic Parkinson's disease

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie

Rasagilina jest nowym lekiem należącym do drugiej generacji nieodwracalnych, selektywnych inhibitorów monoaminooksydazy typu B (MAO-B). Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne wykazały, że może ona być skutecznym lekiem w chorobie Parkinsona. Stosowana w monoterapii poprawia sprawność ruchową chorych, zaś włączenie jej u chorych z nasilonymi zależnymi od lewodopy fluktuacjami ruchowymi dodatkowo skraca czas trwania okresów off. Rasagilina może być stosowana zarówno we wczesnym okresie leczenia idiopatycznej choroby Parkinsona (w monoterapii), jak również w bardziej zaawansowanych stadiach choroby (wówczas jako terapia dodana do lewodopy).

Summary

Rasagiline is a new, second generation drug with a potent, selective irreversible monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitor activity. In double-blind placebo controlled clinical trials its efficacy in the treatment for Parkinson's disease was established. Rasagiline as monotherapy improves motor symptoms of PD and additionally significantly decreases the 'off' time among patients with levodopa-induced motor fluctuations. Rasagiline is indicated for the treatment of idiopathic Parkinson's disease as monotherapy in early stages of the disease as well as adjuvant therapy with levodopa in advanced stages of PD.

Słowa kluczowe: Rasagilina, choroba Parkinsona, monoterapia, terapia dodana

Key words: Rasagiline, Parkinson's disease, monotherapy, adjuvant therapy

Wstęp

Choroba Parkinsona to postępujące schorzenie OUN, przejawiające się klasyczną triadą objawów, drżeniem spoczynkowym, spowolnieniem ruchowym i sztywnością mięśni, które jest następstwem przedwczesnego zaniku zawierających melaninę komórek pnia mózgu (zwłaszcza istoty czarnej i miejsca sinawego) i w konsekwencji zmniejszeniem ilości dopaminy w prądkowiu. Dopiero zanik ponad 60% neuronów dopaminergicznych istoty czarnej z towarzyszącym spadkiem poziomu dopaminy poniżej 80% wartości wyjściowych powoduje ujawnienie

objawów choroby (Fahn i Przedborski 2000). Zmiany histopatologiczne są jednak bardziej rozsiiane i dotyczą również niektórych noradrenergicznych i serotoniner-gicznych jąder pnia mózgu (j. miejsca sinawego czy j. szwu), a także neuronów cholinergicznyc. w jądrze podstawnym Meynerta, podwzgórzcu czy zakręcie obrę-czy (Lang i Lozano 1998) W wyniku zahamowania aktywności układu dopaminerg-icznego oraz opisanych powyżej zmian morfologicznych dochodzi równocześnie do zaburzeń w innych układach neuroprzekaźników w obrębie OUN m.in. choli-nergicznym, noradrenergicznym, serotoniner-gicznym czy glutaminergicznym. Dlatego też leczenie choroby Parkinsona powinno być skierowane na stymulację receptorów dopaminergicznyc lub działanie na inne neuroprzekaźniki. Dotychczas nie potrafimy zahamować naturalnego postępu choroby (Friedman 2005).

Pożądanym efektem początkowej terapii choroby Parkinsona byłoby zwolnie-nie postępu choroby, przyjmując, że lek o takich właściwościach istnieje. W mo-mencie konieczności włączenia leczenia objawowego, celem terapii staje się zmniejszenie niesprawności, bez wywoływania odległych powikłań (AAN 2002). Oba te cele wydają się na razie jedynie czysto teoretycznym założeniem.

Możliwości terapeutyczne w PD

Stymulacja układu dopaminergicznego jest głównym sposobem leczenia cho-roby Parkinsona. Stymulację tę możemy uzyskać wykorzystując jeden lub kilka z poniższych mechanizmów: zwiększając produkcję dopaminy w układzie nigro-striatalnym, blokując jej katabolizm lub pobudzając bezpośrednio receptor dopami-nergiczny. Bezpośrednim przechodzącym przez barierę krew-mózg prekursorem dopaminy jest lewoskrętna postać dwuoksyfenyloalanina, znana powszechnie jako L-dopa (lub lewodopa). Przez większość autorów uznawana jest ona za „złoty standard” leczenia PD (Koller 2000), gdyż pozwala osiągnąć większą poprawę sprawności ruchowej i powoduje wystąpienie mniejszej ilości działań niepożąda-nych jak: omamy, nadmierna senność, obrzęki (AAN 2002). Warto wspomnieć, że opublikowane ostatnio wyniki badań wskazują także na możliwość neuroprotek-cyjnego działania tego leku (Fahn 2003; Fahn i wsp. 2004). Jednakże część auto-rów uważa, że nie powinna być ona stosowana jako lek pierwszego rzutu. Jako powód wymieniają oni obawy, że wczesne rozpoczęcie leczenia lewodopą sprzyja rozwojowi późniejszych powikłań ruchowych, m.in. zjawiska wyczerpania dawki, dyskinez czy fluktuacji ruchowych (Poewe 1998). Wyniki niektórych badań wska-zują, że powikłania te pojawiają się w ciągu 3 latach terapii lewodopą u ponad połowy chorych (McColl i wsp. 2002). U chorych, u których objawy PD wystąpiły w młodszym wieku rozwijają się one wcześniej i są bardziej nasilone (Gibb i Lees 1988; Kostic i wsp. 1991; Friedman 1994). Dyskinezy, czasami tak nasilone, że uniemożliwiający choremu wykonywanie czynności życia codziennego, występują u ok. 30–60% chorych po 5–7 latach przyjmowania lewodopy. Nasilające się fluk-tuacje ruchowe wymagają często skojarzonego leczenia wieloma różnymi lekami, niekiedy w dużych dawkach (Dodel i wsp. 1998, AAN 2002). Część autorów uważa

jednak, że pojawienie się powikłań ruchowych leczenia lewodopą (dyskinez i fluktuacji) jest bardziej związane z wiekiem chorych i postacią choroby – młodszy chorzy z przewagą sztywności i drżenia mają być bardziej na nie podatni – a także z czasem trwania choroby (im dłużej trwa sama choroba tym większa podatność na dyskinezy) (Friedman 1985; Kostic i wsp. 1991).

Część autorów uważa, że leczenie świeżo rozpoznanej (nieleczonej dotychczas objawowo) PD należy rozpoczynać od stosowania agonistów receptora dopaminergicznego (Olanow 1997). Dodatkowym argumentem ma być możliwość neuroprotekcyjnego działania tych preparatów (Schapira 2004). Ten sposób postępowania oceniano w kilku badaniach klinicznych (Rinne i wsp. 1998; Parkinson Study Group 2000, Rascol i wsp. 2000). Takie postępowanie wydaje się mieć jedną przewagę nad stosowaniem lewodopy. Przedstawiciel tej grupy leków – kabergolina – mając dłuższy okres półtrwania nie powoduje pulsacyjnego pobudzenia receptora dopaminergicznego w prążkowie i ma w ten sposób zmniejszać ryzyko wystąpienia rozwoju dyskinez i fluktuacji ruchowych (Poewe 1998). Niektóre wyniki badań wskazywały jednak, że stosowanie agonistów receptora dopaminergicznego w monoterapii jest mniej skuteczne i gorzej tolerowane niż przyjmowanie lewodopy (Rascol i wsp. 1979, Rinne 1989; UK Bromocriptine Research Group 1989, Kulisevsky 1998, Inzelberg i wsp. 2003). Nie bez znaczenia jest również fakt, że leczenie z wykorzystaniem agonistów receptora dopaminergicznego jest droższe niż stosowanie preparatów lewodopy (AAN 2002).

Istotą skutecznego objawowego leczenia choroby Parkinsona jest utrzymanie stałego tonicznego pobudzenia receptora dopaminergicznego w prążkowie. Temu celowi mają służyć poza preparatami lewodopy o przedłużonym działaniu także preparaty modyfikujące metabolizm lewodopy i dopaminy. Należą do nich inhibitory monoaminooksydazy typu B (MAO-B) oraz inhibitory katecholo-tleno-metylo-transferazy (COMT).

Należy tutaj podkreślić, że stosowanie lewodopy czy agonistów receptora dopaminergicznego nie jest jedyną możliwą alternatywą. W przypadku choroby z przewagą drżenia leczenie można rozpocząć, przy braku przeciwwskazań, od leków antycholinergicznym. Niektórzy rozpoczynają leczenie choroby Parkinsona od amantadyny. Jej skuteczność jednak dość szybko wyczerpuje się (Friedman 2005). W Polsce lekiem pierwszego rzutu wydaje się być selegilina – L-deprenyl, należąca do grupy inhibitorów monoaminooksydazy typu B, głównego enzymu biorącego udział w katabolizmie dopaminy w obrębie OUN. Dzięki zahamowaniu tego enzymu poziom dopaminy wzrasta a czas jej działania wydłuża się. Wcześniejsze próby (lata 50. XX wieku) zastosowania nieselektywnych inhibitorów MAO, hamujących zarówno izoformę A jak i B tego enzymu, zakończyły się niepowodzeniem ze względu na złą tolerancję leków związaną z blokowaniem jelitowej formy MAO-A. Zablockowanie tego enzymu powodowało występowanie tzw. „reakcji serowej” (*cheese reaction*) związanej z brakiem możliwości katabolizmu obecnych w naszej diecie amin katecholowych i indoloamin, m.in. tyraminy (Tabakman i wsp. 2003). Wśród objawów niepożądanych, występujących po spożyciu serów fermentowanych, piklingów czy win Chianti, najbardziej

niebezpieczne były zagrażające życiu, gwałtowne przełomy nadciśnieniowe wynikające najprawdopodobniej z pobudzenia układu adrenergicznego. Dopiero wyodrębnienie 2 izoform MAO (Johnston 1968) pozwoliło na syntezę selektywnych inhibitorów MAO-B, które okazały się skuteczne i znalazły zastosowanie w terapii choroby Parkinsona.

Miejsce inhibitorów MAO-B w leczeniu PD

Selegilina

Selegilina wymieniana była wśród leków mających potencjalnie modyfikować (spowalniać) przebieg choroby. Wyniki badań laboratoryjnych wskazywały, że może ona posiadać właściwości neuroprotektyjne – może ograniczać syntezę wolnych rodników (Mytilineou i Cohen 1985). Przeprowadzone badanie DATATOP (Parkinson Study Group 1989) początkowo potwierdziło tę hipotezę. Jednak dalsza analiza wyników udowodniła, że przyczyną różnic między grupami otrzymującymi selegilinę i placebo było działanie objawowe leku (Parkinson Study Group 1993a i 1996). Wyniki niektórych badań poddały w wątpliwość bezpieczeństwo stosowania selegiliny (Lees i wsp. 1995), podnosząc m.in. wzrost umieralności chorych z powodu kardiotoksycznego działania leku (Churchyard i wsp. 1997), jednak metaanaliza badań klinicznych nie potwierdziła tych doniesień (Olanow i wsp. 1998; Parkinson Study Group 1998). Wśród zaleceń AAN (2002) znajduje się stwierdzenie, że we wstępnej fazie leczenia choroby Parkinsona, przed rozpoczęciem terapii dopaminergicznej, można rozważyć stosowanie selegiliny w celu uzyskania umiarkowanej poprawy objawowej (siła zaleceń – A, wiarygodność danych klasy II).

Rasagilina

Od niedawna dużo miejsca w literaturze poświęca się nowemu inhibitorowi MAO-B – rasagiline. Rasagilina (N-propargyl-1(R)-aminoindan mesylate) jest nieodwracalnym, selektywnym inhibitorem monoaminoooksydazy typu B (MAO-B). Okazała się ona lekiem, który już w dawce 1 mg/dobę powodował całkowite zahamowanie płytkowej MAO-B (Sterling i wsp. 1998), zaś w porównaniu z selegiliną wykazuje ok. 5- 15-krotnie silniejsze działanie hamujące MAO-B zawartej w mózgu i wątrobie szczurów (Youdim i wsp. 2001). W badaniach klinicznych potwierdzono, że efektywną dawką leku jest 1 mg/dobę (Rabey i wsp. 2000, Parkinson Study Group 2002). Dzięki właściwościom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym lek może być przyjmowany w jednej dawce dobowej, niezależnie od posiłków. Kolejną zaletą leku jest także wygodne rozpoczynanie leczenia – pełna dawka może być podawana od początku, bez konieczności stopniowego jej zwiększania. Wykazano ponadto, że lek jest dobrze tolerowany, a profil działań niepożądanych, gdy lek podawano w dawkach terapeutycznych (do 2 mg/dobę) znajduje się na poziomie placebo (Parkinson Study Group 2002, 2004 i 2005, Rascol i wsp. 2005). Ponieważ rasagilina hamuje MAO-B w sposób nieodwracalny, czas trwania wywołanej inhibicji zależy jedynie od tempa syntezy MAO-B de novo. Połowiczny

czas regeneracji MAO-B w ludzkim mózgu, oceniany przy użyciu badań pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), wynosi około 40 dni (Fowler i wsp. 1994).

Właściwości rasagiliny

Zdaniem niektórych autorów (Youdim i wsp. 2001, Youdim 2003) lek może wykazywać działanie neuroprotektcyjne (uzasadniające jego stosowanie we wczesnej fazie leczenia PD), jak również ma skutecznie zmniejszać czas trwania fluktuacji ruchowych (zastosowanie jako terapia dodana do lewodopy w leczeniu późnych stadiów choroby Parkinsona) (Parkinson Study Group 2005, Rascol i wsp. 2005).

W licznych badaniach doświadczalnych (przeprowadzanych zarówno *in vitro* jak i *in vivo*) wykazywano, że rasagilina może mieć właściwości neuroprotektcyjne i antyapoptotyczne. W modelach zwierzęcych i hodowlach komórkowych ma ona chronić neurony przed śmiercią spowodowaną niedotlenieniem (Speiser i wsp. 1999), niedotlenieniem i niedoborem glukozy (Abu-Raya i wsp. 1999), stresem oksydacyjnym (Maruyama i wsp. 2000), MPTP (Heikkilä i wsp. 1985), a także urazem czaszkowo-mózgowym (Huang i wsp. 1999), a działanie to ma być niezależne od hamowania MAO-B (Tabakman i wsp. 2003). W hodowli komórkowej rasagilina ma wykazywać działanie antyapoptotyczne przez indukowanie ekspresji białka Bcl-2 (Maruyama i wsp. 2000, Akao i wsp. 2002). Dodatkowo, w przeciwieństwie do selegiliny, nie jest ona metabolizowana do pochodnych amfetaminy. Głównym jej metabolitem w organizmie człowieka jest aminoindan – związek, który sam ma posiadać zależne od stężenia zdolności hamowania apoptozy (Youdim i wsp. 2001).

Rasagilina w badaniach klinicznych

Skuteczność rasagiliny wykazano w kilku dużych randomizowanych, wieloosrodkowych badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem placebo.

Monoterapia rasagiliną we wczesnej fazie choroby Parkinsona

Głównymi celami pierwszych badań była ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji rasagiliny, a także wstępna ocena skuteczności leczenia tym preparatem w monoterapii u chorych we wczesnej fazie PD, którzy nie byli wcześniej leczeni lewodopą (Parkinson Study Group 2002, Stern i wsp. 2004). W części pilotażowej, w której okres obserwacji wynosił 10 tygodni (badanie zostało opublikowane w 2004, choć okres rekrutacji i leczenia obejmował lata 1995–96), do badania włączono 56 chorych z PD, średni wiek wynosił 61,5 lat, zaś stopień zaawansowania choroby oceniany w skali Hoehn-Yahra był < III. Chorych podzielono na cztery grupy: trzy leczone były rasagiliną przyjmowaną raz dziennie rano, 30 minut przed posiłkiem, w różnych dawkach: 1mg (15 chorych); 2 i 4 mg (po 14 chorych), natomiast czwarta grupa otrzymywała placebo (13 chorych). Oceniając bezpieczeństwo stosowania i tolerancję rasagiliny wśród chorych analizowano częstość i rodzaj występujących działań niepożądanych. Wśród najczęstszych pacjenci wymieniali: bóle (30% w grupie leczonej rasagiliną vs 15% w grupie placebo), bóle głowy (26% vs 31%) oraz zawroty głowy (23% vs 15%). Częstość

występowania objawów wynikających z pobudzenia układu dopaminergicznego w grupie leczonej była niewielka, wśród najczęstszych wymieniane były: nadmierna senność (5%), omamy wzrokowe, nudności, wymioty i biegunka (po 2%), natomiast w grupie przyjmującej placebo objawy takie nie występowały. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w poszczególnych grupach chorych. Przy wstępnej ocenie skuteczności leczenia rasagiliną brano pod uwagę średnią zmianę wyników uzyskanych w skali UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) na początku badania i po 10 tygodniach leczenia. Istotną statystycznie zmianę wykazano wyłącznie w grupie leczonej rasagiliną w dawce 2 mg ($p < 0.05$). W porównaniu z wynikami uzyskanymi na początku badania poprawa w skali UPDRS wynosiła 1,8 ($\pm 1,3$) punktu w grupie leczonej dawką 1 mg, 3,6 ($\pm 1,7$) punktu w grupie leczonej 2 mg rasagiliny (poprawa o 17,1%), zaś 3,6 ($\pm 1,2$) punktu (poprawa o 17,8%) w grupie leczonej 4 mg leku, natomiast w grupie placebo o 0,5 ($\pm 0,8$) punktu (poprawa o 2,8%). Analiza grup wykazała ponadto, że 28% (12 z 43) chorych leczonych rasagiliną (niezależnie od przyjmowanej dawki leku) wykazało poprawę w wyniku skali UPDRS o więcej niż 30% ($p < 0.05$). W grupie placebo podobna poprawa nie wystąpiła u żadnego chorego. W pozostałych stosowanych skalach (HY, Schwaba-Englanda ADL, Becka) nie wykazano różnic zależnych od leczenia rasagiliną.

Po wstępnie zachęcających wynikach badania pilotażowego przeprowadzono duże badanie kliniczne, trwające 6 miesięcy, oceniające bezpieczeństwo stosowania i tolerancję rasagiliny a także jej skuteczność w monoterapii u chorych we wczesnej fazie PD, którzy nie byli wcześniej leczeni lewodopą – badanie TEMPO (Parkinson Study Group 2002). Do badania włączono 404 pacjentów w wieku powyżej 35 lat, z minimum 2-letnim wywiadem PD, o podobnych jak w badaniu pilotażowym stopieniu zaawansowania choroby. Pacjenci przydzielani byli do jednej z 3 grup: leczonych rasagiliną w dawce 1 lub 2 mg/dobę (odpowiednio 134 i 132 chorych) lub do grupy otrzymującej placebo (138 chorych). Jako pierwszy punkt końcowy oceniano średnią zmianę wyników uzyskanych w skali UPDRS (UPDRS-total) na początku badania i po 26 tygodniach leczenia. W porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie otrzymującej placebo wynik w skali UPDRS-total po leczeniu poprawił się o 4,2 punktu w grupie leczonej dawką 1 mg i o 3,56 punktu w grupie leczonej 2 mg rasagiliny (w obu grupach były to zmiany istotne statystycznie, $p < 0,001$). Przy dokładniejszej analizie wyników znamienna statystycznie okazała się także poprawa w dwóch podskalach UPDRS: ruchowej (UPDRS-motor) i oceniającej aktywność codziennego funkcjonowania (UPDRS-ADL, activities of daily living), a także w kwestionariuszu oceniającym jakość życia chorych z chorobą Parkinsona (PD Quality of Life, PDQUALIFE). W pozostałych stosowanych skalach (HY, Schwaba-Englanda ADL, Becka) nie wykazano różnic zależnych od leczenia rasagiliną. Częstość i rodzaj występujących działań niepożądanych były podobne wśród leczonych rasagiliną i w grupie otrzymującej placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były infekcje (16% w obu grupach), i bóle głowy (12% w grupie leczonej rasagiliną w dawce 2 mg i 10% w grupie otrzymującej placebo).

Wynik badania ma wskazywać na skuteczność monoterapii rasagiliną w obu dawkach w leczeniu wczesnej fazy PD (poprawa wyników uzyskiwanych w UPDRS po 26-tygodniowym leczeniu, a także dobra tolerancja leczenia). Wyniki badania były porównywalne z opublikowanymi już wcześniej wynikami badań innych inhibitorów MAO-B: selegiliny (Parkinson Study Group 1989 i 1993a) i lazabemidu (Parkinson Study Group 1993b, 1994). W przeciwieństwie do tych badań w badaniu TEMPO nie wykazano różnic pomiędzy grupami w wyczerpywaniu skuteczności leczenia i konieczności włączenia leczenia dopaminergicznego. Autorzy uważają ponadto, że efekt działania rasagiliny jest jedynie niewiele mniejszy niż korzyści płynące ze stosowania agonistów dopaminy, zaś tolerancja leczenia istotnie wyższa.

W oparciu o doniesienia z prac doświadczalnych o możliwym działaniu neuroprotektynym i antyapoptotycznym rasagiliny, a dzięki temu możliwym modyfikującym wpływie leku na progresję choroby Parkinsona, kolejne badanie zaplanowano w ten sposób, aby ocenić korzyści wynikające z wcześniejszego rozpoczęcia leczenia rasagiliną u chorych z PD, którzy nie wymagają leczenia lekami dopaminergicznymi (Parkinson Study Group 2004). Była to kontynuacja badania TEMPO, w której po zakończeniu pierwszej 6-miesięcznej fazy badania wszyscy chorzy przyjmujący placebo otrzymali rasagilinę w dawce 2 mg/dobę (132 chorych), pozostałe grupy nadal leczone były rasagiliną w 2 dawkach: 1 lub 2 mg/dobę (po 124 chorych). Spośród tej grupy 259 chorych (69,8%) ukończyło badanie bez konieczności włączenia dodatkowego leczenia. Jako pierwszy punkt końcowy oceniano średnią zmianę wyników uzyskanych w skali UPDRS-total na początku badania (początek badania TEMPO) i po 52 tygodniach leczenia. Średnie wyniki w skali UPDRS-total po leczeniu zmieniły się o 3,01 ($\pm 8,26$) punktu w grupie leczonej dawką 1mg, o 1,97 ($\pm 7,49$) punktu w grupie leczonej 2 mg rasagiliny oraz o 4,17 ($\pm 8,83$) w grupie otrzymującej początkowo placebo a następnie rasagilinę w dawce 2 mg/dobę. W porównaniu w grupą leczoną rasagiliną przez okres jedynie 6 miesięcy (2 mg/dobę) średnie wyniki UPDRS-total poprawiły się o 1,82 punktu w grupie leczonej przez rok dawką 1 mg/dobę ($p = 0,05$) i o 2,29 punktu w grupie leczonej przez rok dawką 2 mg/dobę ($p = 0,01$). Porównanie wyników w skali oceniającej aktywność codziennego funkcjonowania (UPDRS-ADL) okazało się korzystniejsze dla dłuższego (rocznego) okresu leczenia lewodopą w dawce 2 mg/dobę, w porównaniu z grupą leczonych tą samą dawką leku, ale przez okres 6 miesięcy ($p = 0,005$).

Wyniki badania wskazują, że chorzy przyjmujący rasagilinę przez rok, niezależnie od dawki, wykazywali mniejszą progresję choroby (ocenianą średnimi wynikami UPDRS-total po 52 tygodniach leczenia) niż chorzy, którzy rozpoczęli przyjmowanie rasagiliny z 6-miesięcznym opóźnieniem. Jedną z możliwych interpretacji takich wyników może być hipoteza, że rasagilina wywiera hamujący wpływ na progresję (rozwój) niesprawności w chorobie Parkinsona, ma więc posiadać właściwości modyfikowania przebiegu PD. Odróżnienie działania objawowego i hamującego postęp choroby może być trudne, co najwyraźniej widać, jak wspomniano już wcześniej, na przykładzie selegiliny (Parkinson Study Group 1989 i 1993a).

Rasagilina jako terapia dodana w zaawansowanych stadiach PD

Stosując dalsze analogie z selegiliną, która okazała się zwiększać efekt działania lewodopy (Lees i wsp. 1977, Schachter i wsp. 1980), a także wpływać na ruchowe komplikacje leczenia lewodopą (Golbe i wsp. 1988, Yahr i wsp. 1989), kolejne badania oceniały skuteczność rasagiliny w politerapii z lewodopą, a szczególnie jej ewentualny wpływ na fluktuacje ruchowe wywołane lewodopą (Parkinson Study Group 2005, Rascol i wsp. 2005). Dzięki zahamowaniu MAO-B poziom dopaminy wzrasta, a czas jej działania wydłuża się. Ten mechanizm ma leżeć u podstaw mechanizmu wydłużania czasu trwania fazy on i skracania fazy off oraz poprawy jakości zarówno fazy on jak i off.

Badanie PRESTO (Parkinson Study Group 2005) przeprowadzone było w 57 ośrodkach, w latach 2000–2002, okres obserwacji wynosił 26 tygodni. Do badania włączono 472 pacjentów z PD leczonych lewodopą w wieku powyżej 30 lat, u których stopień zaawansowania choroby w fazie off oceniany w skali HY był $< V$, zaś czas trwania stanu off w czasie doby wynosił minimum 2,5 godziny. Chorzy mogli być dodatkowo leczeni agonistami dopaminy, lekami antycholinergicznymi, amantadyną lub entacaponem. Pacjenci przydzielani byli do jednej z 3 grup: leczonych rasagiliną w dawce 0,5 lub 1 mg/dobę (odpowiednio 164 i 149 chorych) lub do grupy otrzymującej placebo (159 chorych). Badanie po 26 tygodniach leczenia ukończyło 414 chorych (87,7%).

Przy ocenie skuteczności leczenia rasagiliną jako pierwszy punkt końcowy oceniano średnią długość trwania fazy off w ciągu dnia. W grupie otrzymującej placebo długość ta skróciła się po 26 tygodniach leczenia o 0,91 godziny (15%); w grupie otrzymującej rasagilinę w dawce 0,5 mg o 1,41 godziny (23%), zaś w grupie otrzymującej 1 mg rasagiliny/dobę o 1,85 godziny (29%). W porównaniu z grupą placebo skrócenie czasu trwania fazy off w ciągu doby w grupach leczonych rasagiliną wynosiło średnio 0,94 godziny (1 mg/dobę, $p < 0,001$) i 0,49 godziny (0,5 mg/dobę, $p = 0,02$).

Dodatkowo przeprowadzona analiza wykazała, że w wydłużonej fazie on w grupie leczonej rasagiliną w dawce 0,5 mg/dobę nie występowały dyskinezy. W grupie leczonej dawką 1 mg/dobę wydłużenie czasu trwania fazy on wiązało się natomiast ze zwiększeniem częstości dyskinez (stanowiły one 32% wydłużonego czasu trwania fazy on).

Wśród wtórnych punktów końcowych oceniano m.in. ocenę lekarza prowadzącego uwzględniającą poprawę stanu neurologicznego chorego (CGI: Clinical Global Improvement), a także średnią zmianę wyników uzyskanych w podskalach UPDRS w fazie on i off na początku badania i po 26 tygodniach leczenia. W porównaniu z placebo istotną poprawę wykazano w skali CGI ($p = 0,003$ i $p < 0,001$), podskali UPDRS oceniającej czynności życia codziennego (UPDRS-ADL) w fazie off ($p = 0,008$ i $p = 0,004$), a także w podskali ruchowej UPDRS (UPDRS-motor) w fazie on ($p < 0,001$ i $p = 0,001$) w obu grupach leczonych rasagiliną (wartości p odpowiadają grupom 0,5 mg/dobę i 1 mg/dobę). Znamiennej statystycznie poprawę odnotowano także w skali ADL Schwaba-Englanda w grupie leczonej rasagiliną, ale jedynie w dawce 1 mg/dobę ($p = 0,02$).

Częstość i rodzaj występujących działań niepożądanych były podobne wśród leczonych rasagiliną i w grupie otrzymującej placebo. Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego i były zależne od dawki leku. Były to głównie: utrata masy ciała (2,5% w grupie placebo; 2,4% w grupie leczonej 0,5 mg/dobę; 9,4% w grupie otrzymującej 1 mg/dobę), wymioty (odpowiednio 1,3%; 3,7%; 6,7%) oraz anoreksja (0,6%; 1,8%; 5,4%). Wśród działań niepożądanych skargi na dyskinezy w ciągu fazy on zgłaszano 18% chorych leczonych rasagiliną oraz 10% chorych przyjmujących placebo. Nie obserwowano wpływu rasagiliny na wartości ciśnienia tętniczego ani tętna.

Wynik badania PRESTO wskazuje na dobrą tolerancję oraz skuteczność terapii rasagiliną w obu dawkach u chorych leczonych lewodopą, u których rozwinęły się fluktuacje ruchowe. Zwraca jednakże uwagę fakt, że przy stosowaniu wyższej dawki rasagiliny (1 mg/dobę) osiągnięte korzyści mogą być częściowo niwelowane przez wzrastającą częstość dyskinez.

W kolejnym badaniu – LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily) okres obserwacji wyniósł 18 tygodni (Rascol i wsp. 2005). Do badania włączono 687 pacjentów z PD, u których czas trwania stanu off w czasie doby wynosił minimum 1 godzinę. Pacjenci przydzielani byli do jednej z 3 grup: leczonych rasagiliną w dawce 1 mg/dobę (231 chorych), leczonych entacaponem w dawce 200 mg do każdej dawki lewodopy (227) lub do grupy otrzymującej placebo (229 chorych). Badania nie ukończyło 88 chorych (13%): 23 w grupie leczonej rasagiliną, 30 – entacaponem i 35 – placebo.

Jako pierwszy punkt końcowy oceniano średnią długość trwania fazy off w ciągu dnia. W grupie otrzymującej placebo długość ta skróciła się po 18 tygodniach leczenia o 0,4 godziny; w grupie otrzymującej rasagilinę o 1,18 godziny (nieco ponad 20%), zaś w grupie leczonej entacaponem o 1,2 godziny. W grupie leczonej rasagiliną i entacaponem skrócenie fazy off było więc trzy razy większe niż w grupie placebo ($p \leq 0,0001$), a zależność ta była już widoczna po pierwszych 6 tygodniach leczenia. Dodatkowo zarówno entacapon jak i rasagilina zwiększały czas trwania fazy on, bez jednoczesnego zwiększania częstości dyskinez, o 0,85 godziny ($p = 0,0005$), w porównaniu z grupą placebo (0,03 godziny). Wśród wtórnych punktów końcowych oceniano m.in. średnią zmianę wyników uzyskanych w CGI, a także w podskalach UPDRS w fazie on i off na początku badania i po 18 tygodniach leczenia. Istotną statystycznie poprawę wykazano w skali CGI: o 0,86 w grupie leczonej rasagiliną ($p < 0,0001$); o 0,72 w grupie leczonej entacaponem ($p = 0,0002$) oraz o 0,37 w grupie placebo. W porównaniu z placebo poprawę zaobserwowano w obu grupach leczonych w podskali UPDRS-ADL w fazie off (o 1,71 w grupie leczonej rasagiliną $p < 0,0001$; o 1,38 w grupie leczonej entacaponem, $p = 0,0006$) a także w podskali UPDRS-motor w fazie on (o 2,94 w grupie leczonej rasagiliną; o 2,73 w grupie leczonej entacaponem, dla obu grup $p < 0,0001$). Trzeba zaznaczyć, że efekt działania rasagiliny nie był zależny ani od wieku chorych, ani od stosowania agonistów dopaminy.

Trzystu czterdziestu trzech chorych (50%) zgłaszało działania niepożądane podczas leczenia. Częstość ich występowania oraz rodzaj nie różnił się istotnie

między trzema grupami biorącymi udział w badaniu. Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego (8% w grupie leczonej rasagiliną, 13% w grupie leczonej entacaponem oraz 9% w grupie otrzymującej placebo) i układu sercowo-naczyniowego (odpowiednio 3%, 2% i 1%). Wśród działań niepożądanych skargi na dyskinezy w ciągu fazy on zgłaszało 5% chorych leczonych rasagiliną, 6% chorych przyjmujących entacapon i 4% chorych w grupie placebo.

Wyniki badania wskazują więc, że stosowanie rasagiliny w dawce 1 mg/dobę u chorych z PD leczonych optymalnymi dawkami lewodopy, agonistów dopaminy, leków antycholinergicznym lub/i amantadyny zmniejsza czas trwania fazy off i poprawia kontrolę objawów ruchowych zarówno w fazie on jak i off. Stopień poprawy jest porównywalny z poprawą osiąganą przy stosowaniu entacaponu a udowodnioną także w innych badaniach (Parkinson Study Group 1997), profil bezpieczeństwa rasagiliny jest podobny, a łatwość dawkowania jest jej zaletą. Dodatkowo poprawa objawów ruchowych w fazie off (poprawa wyników w podskali ruchowej UPDRS) jest charakterystyczna wyłącznie dla działania rasagiliny, nie obserwuje się jej przy leczeniu entacaponem. Ma to wynikać z jednej strony z krótkiego czasu półtrwania entacaponu, a co za tym idzie z jego krótszego czasu działania (Heikkinen i wsp. 2001).

Pamiętać należy jednak o pewnych ograniczeniach wynikających z konstrukcji lekowych badań klinicznych. Mają one pewien z góry określony, krótki jak na chorobę przewlekłą, czas trwania, a co za tym idzie czas stosowania danego leczenia. Ponadto chorzy biorący udział w tych badaniach są na ogół dość młodzi, a neurodegeneracja to proces postępujący (Clarke 2005). Stąd powinna wynikać ostrożność przy interpretacji klinicznej wyników badań.

Zastosowanie rasagiliny w leczeniu PD – wnioski

Biorąc pod uwagę wszystkie te argumenty, rasagilina wydaje się skutecznym, bezpiecznym i prostym w dawkowaniu lekiem, który może być stosowany u zarówno chorych we wczesnej fazie PD, jak również otrzymujących już lewodopę. W takim zestawieniu rasagilina wpływa zarówno na zmniejszenie stopnia niesprawności (w fazie on i off), jak również zmniejsza częstość występowania fluktuacji (wydłużając fazę on bez jednoczesnego zwiększania częstości dyskinez oraz skracając fazę off). Lek może być przyjmowany w jednej dawce dobowej, niezależnie od posiłków, pełna dawka może być podawana od początku leczenia, bez konieczności stopniowego jej zwiększania. Wykazano ponadto, że lek jest dobrze tolerowany a profil działań niepożądanych nie różni się od poziomu placebo. Wszystkie te fakty sprawiają, że zainteresowanie rasagiliną w leczeniu choroby Parkinsona wydaje się być w pełni uzasadnione.

Gdyby istniały skuteczniejsze metody leczenia chory nie musiałby wybierać pomiędzy większą sprawnością ruchową za cenę dyskinez a ciężką niesprawnością, ale bez dyskinez (AAN 2002). Dopóki jednak takie leczenie nie istnieje lekarz musi zawsze, indywidualnie analizując każdy przypadek osobno, odpowiedzieć sobie na pytanie jak i kiedy rozpocząć leczenie choroby Parkinsona.

Piśmiennictwo

1. Abu-Raya S., Blaugrund E., Trembovler V., Shilderman-Bloch E., Shohami E., Lazarovici P.: Rasagiline, a Monoamine Oxidase-B Inhibitor Protects NGF-Differentiated PC-12 Cells Against Oxygen-Glucose Deprivation. *J. Neurosci. Res.* 1999, 58: 456–463.
2. Akao Y., Maruyama W., Shimizu S. et al.: Mitochondria permeability transition mediates apoptosis induced by N-methyl(R)salsolinol, an endogenous neurotoxin, and is inhibited by Bcl-2 and rasagiline, N-propargyl-1(R)-aminoindan. *J. Neurochem.* 2002, 89: 913–923.
3. Churchyard M., Mathias C.J., Boonkonghuen P., Lees J.: Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997, 63: 228–234.
4. Clarke C.E.: Rasagiline for motor complications in Parkinson's disease. (Comment). *Lancet* 2005, 365: 914–916.
5. Dodel R., Eggert K., Singer M., Eichhorn T., Pogarell O., Oertel W.: Costs of drug treatment in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1998, 13: 249–254.
6. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonism. [w:] Rowland LP (red.) Meritt's neurology. Tenth edition. Lippincott Williams & Wilkins 2000.
7. Fahn S.: Evaluation of the long-duration benefit from levodopa; Results from the ELLODOPA (Earlier vs later levodopa) Study. *Mov. Disord.* 2003, 18: 1085–1086.
8. Fahn S., Oakes D., Shoulson I et al.: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Eng. J. Med.* 2004, 351: 2498–2508.
9. Fowler J.S., Volkow N.D., Logan J. et al.: Slow recovery of human brain MAO B after l-deprenyl (selegiline) withdrawal. *Synapse* 1994, 18: 86–93.
10. Friedman A.: Levodopa-induced dyskinesia: clinical observations. *J. Neurol.* 1985, 232: 29–31.
11. Friedman A. Old-onset Parkinson's disease compared with young-onset disease: clinical differences and similarities. *Acta Neurol. Scand.* 1994, 89: 258–261.
12. Friedman A.: Leczenie choroby Parkinsona. W: Friedman A. (red.) Choroba Parkinsona mechanizmy, rozpoznawanie, leczenie, wydanie I (2005). Wyd. Czelej, Lublin 2005.
13. Gibb WRG., Lees A.J.: A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1988, 38: 1402–1406.
14. Golbe L.I., Lieberman A.N., Muentner M.D. et al.: Deprenyl in the treatment of symptom fluctuation in advanced Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1988, 11: 45–55.
15. Heikkila R.E., Duvoisin R.C., Finberg J.P., Youdim M.B.H.: Prevention of MPTP-induced neurotoxicity by AGN-1133 and AGN-1135, selective inhibitors of monoamine oxidase-B. *Eur. J. Pharmacol.* 1985, 116: 313–317.
16. Heikkinen H., Saraheimo M., Antila S., Ottoila P., Pentikainen PJ: Pharmacokinetics of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, in man. A study using a stable isotope technique. *Eur. Clin. Pharmacol.* 2001, 56: 821–826.
17. Huang W., Chen Y., Shohami E., Weinstock M.: Neuroprotective effect of rasagiline, a selective monoamine oxidase-B inhibitor, against closed head injury in the mouse. *Eur. J. Pharmacol.* 1999, 366: 127–135.
18. Inzelberg R., Schlechtman E., Nisipeanu P.: Cabergoline, pramipexole and ropinirole used as monotherapy in early Parkinson's disease: an evidence-based comparison. *Drugs Aging* 2003, 20: 847–855.
19. Johnston J.P.: Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in the brain tissue. *Biochem. Pharmacol.* 1968, 17: 1285–1297.
20. Koller W.C.: Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2000, 55 (supl. 4): S2–S7.
21. Kostic V., Przedborski S., Flaster M.S., Sternic N.: Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991, 41: 202–205.

22. Kulisevsky J., Lopez-Villegas D., Garcia-Sanchez C. et al.: A six-month study of pergolide and levodopa in de novo Parkinson's disease patients. *Clin. Neuropharmacol.* 1998, 21: 358–362.
23. Lang A.E., Lozano A.M.: Parkinson's disease part I.N. *Engl. J. Med.* 1998, 339: 1044–1053.
24. Lees A.J., Shaw K.M., Kohout L.J. et al.: Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1977, 2: 791–795.
25. Lees A.J., on behalf of the Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Comparison of the therapeutics effects and mortality data of levedopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ* 1995, 311: 1602–1607.
26. Maruyama W., Yamamoto T., Kitani K. et al.: Mechanism underlying antiapoptotic activity of a (–)deprenyl-related propargylamine, rasagiline. *Mech. Ageing Dev.* 2000, 116: 181–191.
27. McColl C.D., Reardon K.A., Shiffi M., Kempster P.A.: Motor response to levodopa and the evolution of motor fluctuations in the first decade of treatment of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002, 17: 1227–1234.
28. Miyasaki J.M., Martin W., Suchowersky O., Weiner W.J. i Lang A.E.: Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002, 58: 11–17.
29. Mytilineou C., Coehn G.: Deprenyl protects dopamine neurons from the neurotoxic effect of 1-methyl-4-phenyl-pyridinium ion. *J. Neurochem.* 1985, 45: 1951–1953.
30. Olanow W.C.: Dopamine agonists as initial symptomatic treatment for Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 1997, 4 (supl. 3): S13–S18.
31. Olanow W.C., Myllyla V.V., Sontaniemi K.A. et al.: Effect of selegiline on mortality in patients with Parkinson's disease. A meta-analysis. *Neurology* 1998, 39: 825–830.
32. Parkinson Study Group: Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N. Engl. J. Neurol.* 1989, 321: 1364–1371.
33. Parkinson Study Group: Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N. Engl. J. Neurol.* 1993, 328: 176–183.
34. Parkinson Study Group: A controlled trial of lazabemide (Ro 19–6327) in untreated Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1993, 33: 350–356.
35. Parkinson Study Group: A controlled trial of lazabemide (Ro 19–6327) in levodopa-untreated Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1994, 51: 342–347.
36. Parkinson Study Group: Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. *Ann. Neurol.* 1996, 39: 29–36.
37. Parkinson Study Group: Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann. Neurol.* 1997, 42: 747–755.
38. Parkinson Study Group: Mortality in DATATOP: a multicenter trial in early Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1998, 43: 318–325.
39. Parkinson Study Group. Pramipexole versus levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. *JAMA* 2000, 284: 1931–1938.
40. Parkinson Study Group: A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: The TEMPO study. *Arch. Neurol.* 2002, 59: 1937–1943.
41. Parkinson Study Group. A Controlled, Randomized, Delayed-Start Study of Rasagiline in Early Parkinson Disease. *Arch. Neurol.* 2004, 61: 561–66.
42. Parkinson Study Group: A Randomized Placebo-Controlled Trial of Rasagiline in Levodopa-Treated Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: the PRESTO Study. *Arch. Neurol.* 2005, 62: 241–48.
43. Poewe W.: Should treatment of Parkinson's disease be started with dopamine agonist? *Neurology* 1998, 51 (supl. 2): S21–S24.
44. Rabey J.M., Sagi I., Huberman M. et al and the Rasagiline Study Group. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin. Neuropharmacol.* 2000, 23: 324–330.
45. Rascol A., Guiraud B., Montastruc J.L. et al.: Long-term treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1979, 42: 143–150.

46. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D., DeDeyn P.P., Clarke C.E., Lang A.E.: A five-year study of dyskinesias in patients with Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N. Engl. J. Neurol.* 2000, 342: 1484–1491.
47. Rascol O., Brooks D.J., Melamed E., Oertel W., Poewe W., Stocchi F., Tolosa F. for the LARGO study group: Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005, 365: 947–54.
48. Rinne U.K.: Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1989, 39: 336–339.
49. Rinne U.K., Bracco F., Couza C. et al.: Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. *Drugs* 1998, 55 (supl.1): 23–30.
50. Schachter M., Marsden C.D., Parkes J.D., Jenner P., Testa B.: Deprenyl in the management of response fluctuations in patients with Parkinson's disease on levodopa. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1980, 43: 1016–1021.
51. Schapira A.H.V.: Disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2004, 3: 362–368.
52. Speiser Z., Mayk A., Eliash S., Cohen S.: Studies with rasalinine, a MAO-B inhibitor, in experimental focal ischemia in the rat. *J. Neural. Transm.* 1999, 106: 593–606.
53. Sterling J., Veinberg A., Lerner D. et al.: (R)(+)-N-propargyl-1-aminoindan (rasagiline) and derivatives: highly selective and potent inhibitors of monoamine oxidase B. *J. Neural. Transm. Suppl.* 1998, 52: 301–305.
54. Stern M.B., Marek K.L., Friedman J. et al.: Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Rasagiline as Monotherapy in Early Parkinson's Disease Patients. *Mov. Disord.* 2004, 19 (8): 916–923.
55. Tabakman R., Lecht S., Lazarovici P.: Neuroprotection by monoamine oxidase B inhibitors: a therapeutic strategy for Parkinson's disease? *BioEssays* 2003, 26: 80–90.
56. UK Bromocriptine Research Group. Bromocriptine in Parkinson's disease: a double-blind study comparing 'low-slow' and 'high-fast' introductory dosage regimens in de novo patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1989, 52: 77–82.
57. Yahr M.D., Elizan T.S., Moros D.: Selegiline in the treatment of Parkinson's disease: long term experience. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 1989, 125: 157–161.
58. Youdim M.B.H., Wadia A., Tatton W., Weinstock M.: The anti-Parkinson drug rasagiline and its cholinesterase inhibitor derivatives exert neuroprotection unrelated to MAO inhibition in cell culture and in vivo. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001, 939: 450–458.
59. Youdim M.B.H.: Rasagiline: an anti-Parkinson drug with neuroprotective activity. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2003, 3: 737–749.