

Rasagilina w leczeniu choroby Parkinsona

Jarosław Sławek

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o. w Gdańsku

STRESZCZENIE

Rasagilina jest lekiem drugiej generacji (po selegiline) w klasie inhibitorów monoaminooksydazy typu B. Przez wiele lat lek ten był niedostępny w Polsce z racji wysokiej ceny i braku refundacji. Badania nad tą cząsteczką toczą się od ponad 10 lat. Ich skutkiem są wskazania do stosowania rasagiliny we wczesnej fazie choroby Parkinsona — zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodanej. W zaawansowanej fazie choroby lek ten można stosować w okresie fluktuacji jako uzupełnienie leczenia lewodopą i/lub agonistami dopaminy nawet u starszych chorych. W porównaniu z selegiliną bowiem nie metabolizuje się on do pochodnych amfetaminowych, co powoduje znacznie lepszy profil bezpieczeństwa tego leku. W ostatnich publikacjach wykazano szczególnie istotny wpływ rasagiliny na ograniczenie drżenia parkinsonowskiego, które po lewodopie nie poprawia się nawet u 1/3 chorych. W artykule omówiono także potencjalne neuroprotektoryjne/neuromodulatoryjne działania tego leku oraz inne nowe badania.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 234–239

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, rasagilina, neuroprotekcja

Wprowadzenie

Rasagilina została wynaleziona w *Institute of Technology* w Hajfie (Izrael) przez M. Youdima oraz J. Finberga i wprowadzona na rynek pod oryginalną nazwą Azilect. Obecnie utraciła swoją

ochronę patentową i jest dostępna pod różnymi nazwami na polskim rynku. Rasagilina jest wysoce selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy typu B (MAO-B) drugiej generacji. Lek ten przeszedł wiele kontrolowanych badań randomizowanych, którymi objęto blisko 3000 pacjentów z chorobą Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*). W tych badaniach wykazano skuteczność kliniczną leku zarówno w leczeniu objawowym we wczesnej (w monoterapii), jak i zaawansowanej (w terapii dodanej) PD. Ze względu na swój złożony mechanizm działania lek ten stwarzał także wielkie nadzieje na efekt neuromodulatoryjny, spowalniający przebieg choroby. Mimo braku jednoznacznej rekomendacji w tym zakresie w rekomendacjach europejskich rasagilina jest nadal traktowana jako lek o potencjalnie możliwym działaniu modulatoryjnym. W artykule omówiono podstawy teoretyczne działania rasagiliny, jej skuteczność określoną w badaniach klinicznych, profil bezpieczeństwa oraz wybrane aspekty praktyczne stosowania. Rasagilina nadal jest testowana w leczeniu różnych objawów PD, co zostanie omówione w ostatniej części pracy. Ze względu na dydaktyczny charakter tego opracowania omówione w nim zostaną tylko najważniejsze badania kliniczne i rekomendacje.

Mechanizmy działania

Wprawdzie rasagilina opisywana jest jako inhibitor MAO-B, czyli lek zwiększający (przez zmniejszenie rozkładu) ilość uwalnianej dopaminy, obecnie wiadomo, że działanie tego leku daleko wykracza poza ten prosty mechanizm. Rasagilina w stosunku do inhibitorów MAO-A wykazuje znaczną selektywność działania, dzięki czemu nie dochodzi podczas jej stosowania do efektu tyraminowego (*cheese effect*) i związanych

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek
Oddział Neurologii
Szpital św. Wojciecha
Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o.
Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk
e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 234–239
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2016 Via Medica

z tym wzrost ciśnienia. Wprawdzie rasagilina jest podobna do selegiliny (ta sama klasa leków), jednak różni je wiele, szczególnie w zakresie aktywnych metabolitów. W przypadku selegiliny są to pochodne amfetaminowe (L-metamfetamina), a rasagiliny — R-aminoindan (AI). Metabolity selegiliny mogą wywierać działania niepożądane związane z jej wpływem sympatykomimetycznym, takie jak tachykardia czy wahania ciśnienia tętniczego krwi, właściwości takich nie ma AI. Rasagilina jest podawana u ludzi (z zastosowaniem przeliczników i modeli zwierzęcych) w dużo niższych dawkach niż selegilina i wykazuje się większą selektywnością działania. Rasagilina działa zarówno w monoterapii (wzrost stężenia endogennej dopaminy), jak i w terapii dodanej (wzrost stężenia dopaminy powstałej z egzogennej lewodopy). Lek ten szybko się wchłania, łączy w 60–70% z białkami osocza, w 60% wydalana jest przez nerki, a w około 21% z kałem. Po podaniu wykazuje znaczące blokowanie MAO-B już po 2 godzinach, które utrzymuje się na maksymalnym poziomie do 24 godzin po ostatniej dawce leku, natomiast znaczący efekt utrzymuje się nawet 7 dni po zaprzestaniu jej podawania. Powrót do wyjściowej aktywności MAO-B następuje po 2 tygodniach. Rasagilinę w charakterystyce produktu leczniczego zaleca się zatem podawać tylko w jednej dawce 1 mg, najwyżej raz/dobę. Lek ten nie wykazuje interakcji z pokarmami, zatem może być podawany po jedzeniu [1–3].

Skuteczność rasagiliny w monoterapii

Monoterapia to podawanie pojedynczego leku przez określony czas. W PD jest ona możliwa w zasadzie tylko na początku leczenia, chociaż czasami u starszych pacjentów podaje się tylko preparaty lewodopy przez cały czas trwania choroby. Celem monoterapii w PD za pomocą rasagiliny, czy też agonisty dopaminowego jest odsunięcie w czasie podawania lewodopy, której wyższe dawki w ciągu przeciętnie 3–5 lat doprowadzają do pojawienia się fluktuacji i dyskinez. Czy takie opóźnione podanie lewodopy jest uzasadnione — pozostaje to przedmiotem kontrowersji. Jednakże u niektórych chorych na bardzo wczesnych etapach choroby, kiedy objawy nie są uciążliwe, możliwe jest podawanie innych niż lewodopa leków, takich jak agoniści dopaminy (pramipeksol, ropinirol, piribedil, rotygotyna) czy inhibitorów MAO-B (selegilina, rasagilina), nie tylko dlatego, że jest to przez pewien okres skuteczne, ale także łatwiejsze (podawanie raz/dobę), co zapewnia

lepszy tak zwany *compliance*. Rasagilina była przedmiotem badania w monoterapii w dużych badaniach, chociaż w badaniu o akronimie ADAGIO (*Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once-daily*) lek podawano raczej w celu sprawdzenia, czy jej opóźnione podanie wpływa na przebieg kliniczny PD (potencjalne działanie neuroprotektoryjne). We wszystkich tych badaniach stwierdzano pozytywny efekt łagodzący objawy choroby, chociaż w obiektywnych skalach, takich jak *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), nie był to efekt bardzo duży, mimo że był znamieny statystycznie w stosunku do placebo. W badaniu o akronimie TEMPO (*[TVP-1012] in Early Monotherapy for Parkinson's Disease Outpatients*) z 2002 roku, trwającym 26 tygodni, różnica z placebo dla dawki 1 mg wynosiła –5,66 w porównaniu z –2,73 punktu ($p < 0,001$). W kolejnym badaniu z 2004 roku (*Parkinson Study Group*) w ciągu 12 miesięcy obserwacji zanotowano znamienne poprawę ruchową (różnica punktacji w stosunku do placebo w UPDRS w wysokości –1,82 ($p < 0,05$)). Ciekawą obserwacją był gorszy stan chorych włączonych do badania z opóźnieniem po 6-miesięcznym podawaniu placebo (różnica –2,29; $p < 0,01$) [4–6].

Skuteczność rasagiliny w terapii dodanej

Terapia dodana w PD oznacza łączenie leków o różnych mechanizmach działania w celu potencjalizacji efektu klinicznego lub poprawy w zakresie fluktuacji i/lub dyskinez. Terapia dodana może być także działaniem w celu skuteczniejszego złagodzenia pojedynczych objawów, na przykład drżenia, które u około 30% chorych leczonych lewodopą się nie zmniejsza. W badaniu kontrolowanym placebo z randomizacją o akronimie PRESTO z 2005 roku, którym objęto 427 chorych z PD w okresie fluktuacji ruchowych w trakcie stosowania lewodopy, w obserwacji 26-tygodniowej stosowano 2 dawki 0,5 oraz 1,0 mg rasagiliny w porównaniu z placebo. Poprawa w zakresie redukcji czasu fazy *off* wyniosła odpowiednio 1,41 w porównaniu z 1,85 w porównaniu z 0,9 h, co po skorygowaniu dla dawki 1 mg dało blisko godzinę poprawy [7]. W kolejnym badaniu (LARGO, *Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once-daily*), do którego włączono aż 687 chorych w 74 ośrodkach na świecie oceniano wpływ 1 mg rasagiliny w porównaniu do entakaponu (inhibitor katecholo-tleno-metylotransferazy [COMT, *catechol-O-methyl transferase*]) oraz placebo, również u chorych z fluktuacjami, ocenianymi

na podstawie zapisów w dzienniczkach, w terapii dodanej do lewodopy. Redukcja czasu fazy *off* była pierwszoplanowym celem badania, a dodatkowo oceniano jego skuteczność w skali *Clinical Global Improvement* (CGI) oraz UPDRS. Po 18 tygodniach obserwacji zanotowano znamienne poprawę w zmniejszeniu czasu fazy *off* zarówno dla rasagiliny, jak i entakaponu (odpowiednio: 1,18 i 1,2 h) w stosunku do placebo (0,4 h), a także znamienne różnicę w skalach CGI i UPDRS ($p < 0,001$). Efekty kliniczne rasagiliny i entakaponu były zatem porównywalne, ale w przypadku rasagiliny odnotowano także wydłużenie czasu fazy *on* bez uciążliwych dyskinez [8]. W przypadku inhibitorów COMT (entakapon) jest to główny problem kliniczny po ich włączeniu — nasilenie dyskinez płaswiczych szczytu dawki.

Mimo że oba leki nie są w Polsce refundowane, obecna cena rasagiliny przy takim samym efekcie klinicznym nie pozostawia właściwie wyboru. Dodatkowo entakapon trzeba podawać do każdej dawki lewodopy, a rasagilinę tylko raz dziennie. Ponadto entakapon podawany w monoterapii nie wywiera żadnego działania klinicznego, podczas gdy rasagilina ma wyraźny (*patrz wyżej*) efekt terapeutyczny.

W kolejnym niedawno opublikowanym badaniu oceniano w długiej, bo aż 18-miesięcznej obserwacji wpływ dodania rasagiliny do agonisty dopaminowego — pramipeksolu — w dawce powyżej 1 mg/dobę oraz ropinirolu w dawce wyższej niż 6 mg/dobę w porównaniu z placebo. Celem badania była optymalizacja leczenia, nie walka z fluktuacjami czy dyskinezami. Wiadomo, że agoniści dopaminy w wyższych dawkach mogą dawać działania niepożądane (np. hipotonię, senność), więc zastosowanie dodatkowego leku do mniejszej dawki agonisty wydaje się strategią wartą uwagi. W badaniu tym, które obejmowało 321 chorych, uzyskano także znamienne poprawę w UPDRS. Osiągnięto zamierzony efekt, czyli optymalizację leczenia w postaci poprawy w UPDRS: $-3,6 \pm 0,68$ (rasagilina) w porównaniu z $-1,2 \pm 0,68$ (placebo) ($p < 0,01$) [9].

Rasagilina jako lek neuromodulacyjny?

Wyniki wspomnianego badania TEMPO — stwierdzono w nich gorszy stan chorych, którym opóźniono leczenie o 6 miesięcy — stanowiły zachętę do przeprowadzenia kolejnego badania, którego celem pierwszorzędowym miało być wykazanie wpływu rasagiliny na przebieg choroby. Można nazywać to efektem neuroprotektynym,

ale chyba lepiej używać w tym przypadku określenia: efekt neuromodulacyjny, spowalniający przebieg choroby. Zaplanowano duże, a w historii prób klinicznych leków testowanych w PD największe liczebnie badanie o akronimie ADAGIO. Nazwa ta stanowi określenie wolnego tempa w muzyce i miała nawiązywać do wolnego postępu PD. Do tego badania włączono 1176 chorych, u których zastosowano nowy paradygmat oceny wpływu leku na przebieg choroby — tak zwany efekt opóźnionego startu. Polegał on na podawaniu 2 dawek leku (1 i 2 mg) w porównaniu z placebo przez 36 tygodni, po których chorym przyjmującym placebo włączano lek. Po kolejnych 36 tygodniach porównywano za pomocą skali UPDRS, w jakim stanie są pacjenci od początku leczenia rasagiliną w stosunku do tych, którym opóźniono włączenie leku. Okazało się, że dla dawki 1 mg rasagiliny efekt poprawy był większy i znamienne różnił się między grupą o wczesnym w porównaniu z opóźnionym jej włączeniem. Wynik ten mógłby świadczyć (po raz pierwszy w historii badań nad neuroprotekcją w PD), że jest to lek neuromodulujący przebieg choroby. Niestety nie uzyskano takiego efektu dla wyższej dawki 2 mg rasagiliny, co spowodowało, że wynik całego badania pozostał niejednoznaczny [4]. Mimo to rekomendacje *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) z 2013 roku wskazują, że „w dawce 1 mg rasagilina wykazuje możliwą skuteczność w modyfikacji choroby” [10].

W 2016 roku opublikowano dane z badania obserwacyjnego. Włączono do niego ponad 50% chorych, którzy ukończyli badanie ADAGIO. Wyniki tego badania wielu sceptyków neuromodulacyjnego działania rasagiliny uznaje za dowód na brak takiego efektu. Oceniano w nim podgrupę (58%) chorych, którzy brali udział w badaniu ADAGIO, w tym 72% tych, którzy ukończyli badanie. Po 3 latach wyniki w grupie leczonej rasagiliną w dawce 1 mg/dobę w porównaniu z grupą nieleczoną nie różniły się w zakresie stopnia nasilenia choroby oraz osiągania kolejnych jej tak zwanych „kamieni milowych” (napady przymrożenia, upadki, otępienie). Metodologia tej pracy budzi jednak wiele wątpliwości, gdyż 3-letnie badanie obserwacyjne rozpoczęło po aż 26-miesięcznej przerwie w terapii (po zakończeniu badania ADAGIO), a chorzy byli leczeni w tym okresie w bardzo zróżnicowany sposób (różne schematy, różne leki) [11]. W przekonaniu autora sprawa neuromodulującego efektu rasagiliny pozostaje otwarta, szczególnie że w wielu badaniach podstawowych lek ten,

jak i jego metabolit — aminoindan — wykazują wielokierunkowe działania neuroprotektcyjne. W publikacji Jennera i Langstona [12] z 2011 roku autorzy przekonują, że istnieje wiele dowodów na potencjalne działanie neuroprotektcyjne rasagiliny. Ma ono wynikać z przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu w wyniku mechanizmu hamowania MAO-B i tym samym reakcji, w której powstają wolne rodniki. Istotne jest także działanie antyapoptotyczne metabolitu rasagiliny — aminoindanu — oraz grupy propargylaminowej rasagiliny hamującej uwalnianie cytochromu C oraz kaskadę kaspaz. Lek ten zatem działa wielopunktowo. Wpływa także na regulację syntezy białek antyapoptotycznych, jak Bcl-2 i Bcl-xl, a także zmniejsza syntezę białek proapoptotycznych, jak Bad i Bax, hamując tym samym apoptozę. Zwiększa również liczbę czynników wzrostowych, takich jak neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) i czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego (GDNF, *glial-derived neurotrophic factor*), które poprawiają przeżywalność komórek dopaminergicznych, być może także wpływa hamująco na agregację patologicznych białek [12].

Nie jest to do końca jasne, czy jest to lek modulujący przebieg choroby, jednakże wobec braku innych skutecznych leków o takim działaniu (nieдавно opublikowano negatywne wyniki w tym zakresie dla pramipeksolu w badaniu *Pramipexole On Underlying Disease* [PROUD]), dużego bezpieczeństwa i łatwości podawania, jest to opcja warta rozważenia, szczególnie u chorych z długim oczekiwanym czasem przeżycia [13]. Podsumowanie potencjalnego działania neuroprotektyjnego rasagiliny przedstawiono w tabeli 1.

Bezpieczeństwo

Niewątpliwą zaletą leku jest bezpieczeństwo jego stosowania. W jednym z badań otwartych u 93% chorych nie zanotowano działań niepożądanych [14]. Istotny z punktu widzenia klinicznego jest problem łączenia rasagiliny z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) lub trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA, *tricyclic antidepressants*) ze względu na ryzyko wywołania zespołu serotoninergicznego. Szczególne ryzyko jego rozwoju może wystąpić przy połączeniu z fluoksetyną i fluwoksaminą. Nie należy łączyć rasagiliny z deksztrometorfanem, ostrożnie należy stosować z ciprofloksacyną. W badaniu ADAGIO

Tabela 1. Teoretyczne podstawy neuroprotektyjno/neuromodulacyjnego działania inhibitorów monoaminooksydazy typu B (MAO-B) (źródło [12])

Ochrona neuronów w modelu doświadczalnym PD (MPTP), ochrona przed działaniem aminokwasów ekscytotoksycznych, NO, 6-OHDA, beta-amyloidu, tetrahydroizochinolonów, zmniejszeniem czynników wzrostu
Działanie antyapoptotyczne (przez nasilenie działania białek antyapoptotycznych, jak Bcl-2, Bcl-xL), hamowanie kaspaz, ochrona mitochondriów, indukcja genów dla czynnika wzrostu (GDNF, BDNF) czy SOD
Działanie neuroprotektyjne ma zarówno rasagilina, jak i jej metabolit — aminoindan
Nie jest ono związane tylko z inhibicją MAO-B

PD (*Parkinson's disease*) — choroba Parkinsona; MPTP — 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna; NO — tlenek azotu; 6-OHDA — 6-hydroksydopamina; GDNF (*glial derived neurotrophic factor*) — czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego; BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) — neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; SOD (*superoxide dysmutase*) — dysmutaza nadmanganowa

Tabela 2. Praktyczne zasady stosowania rasagiliny

Podawać raz/dobę w stałej dawce 1 mg
Brak istotnych interakcji z innymi lekami (nie stosować z deksztrometorfanem, ostrożnie łączyć z ciprofloksacyną oraz lekami przeciwdepresyjnymi, szczególnie fluoksetyną i fluwoksaminą)
Brak interakcji pokarmowych
Brak istotnych działań niepożądanych

w jego fazie otwartej niektórzy chorzy wymagali stosowania leków z grupy SSRI. Nie zanotowano jednak ani jednego przypadku zespołu serotoninowego. Lek jest częściowo wydalany drogą nerkową, ale jego metabolit — aminoindan — jest metabolizowany w wątrobie (CYP1A2). Z tego powodu u chorych z niewydolnością wątroby nie jest zalecany, natomiast w niewydolności nerek nie ma konieczności zmniejszania dawki [1, 2, 14]. Praktyczne zasady stosowania rasagiliny przedstawiono w tabeli 2.

Nowe badania

Rasagilina mimo upływu lat od pierwszych badań rejestracyjnych jest stale oceniana zarówno w badaniach otwartych, jak i kontrolowanych. Ocena ta obejmuje także metaanalizy podgrup chorych z dużych badań kontrolowanych placebo. Badania te przyniosły wiele interesujących danych na temat specyficznego profilu klinicznego działania tego leku. W jednej z metaanaliz oceniano wpływ rasagiliny na drżenie (podgrupy

chorych z drżeniem z badań TEMPO, PRESTO, LARGO i ADAGIO). Okazało się, że w terapii dodanej do lewodopy lek ten istotnie wpływał na redukcję drżenia parkinsonowskiego, także w podgrupie chorych z najbardziej nasilonym drżeniem [15]. Jest to z klinicznego punktu widzenia istotny problem, u około 1/3 pacjentów bowiem podczas leczenia lewodopą drżenie się nie zmniejsza. Dodanie agonisty dopaminy nie zawsze tu pomaga, a leki antycholinergiczne (pridinol, biperiden, triheksyfenidyl), szczególnie u starszych chorych, są obciążone ryzykiem poważnych działań niepożądanych, takich jak zaburzenia poznawcze i psychotyczne. W innym kontrolowanym badaniu pilotażowym stwierdzono poprawę w zakresie męczliwości w PD [16]. Natomiast w dwóch badaniach otwartych zanotowano jej pozytywny wpływ na zaburzenia snu [17, 18].

W dużym badaniu otwartym, w którym stosowano 1 mg rasagiliny w monoterapii (n = 209) oraz terapii dodanej (n = 545), w obserwacji trwającej 4 miesiące stwierdzono w skali UPDRS znamienne skrócenie czasu fazy *off*, a w skali *Parkinson's Disease Questionnaire 39-item* (PDQ-39) znamienne poprawę jakości życia u 42–62% chorych z PD, zarówno w mono-, jak i politerapii. Ciekawą obserwacją w tym badaniu jest wykazanie wpływu leku na inne, trudne do leczenia lewodopą czy agonistami dopaminy objawy, takie jak dyzartria i zaburzenia równowagi, których zmniejszenie odnotowano u 31–58% chorych. W badaniu tym aż u 93% pacjentów nie zanotowano działań niepożądanych [14]. Natomiast w dwóch innych badaniach, gdzie ocena pierwszorzędowa obejmowała funkcje poznawcze oraz depresję, nie wykazano skuteczności rasagiliny [19, 20].

W 2016 roku ukazały się kolejne metaanalizy z badania ADAGIO. Niezwykle interesujące wyniki zaobserwowano w pracy Masselis i wsp. [21]. Okazało się, że istnieje podgrupa pacjentów o szczególnej wrażliwości na rasagilinę związaną z polimorfizmem genetycznym (rs2283265 i rs1076560) receptora dopaminowego D2. Być może tłumaczy to zróżnicowane efekty kliniczne stosowania tego leku, nie wykazano jednak, aby istniała podgrupa ze szczególnym polimorfizmem powodującym efekt neuromodulacyjny [21]. Podsumowanie klinicznych zastosowań rasagiliny przedstawiono w tabeli 3.

Podsumowanie

1. Rasagilina jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem MAO-B, stosowanym

Tabela 3. Udokumentowane wskazania kliniczne do stosowania rasagiliny oraz inne potencjalne działania tego leku (metaanalizy, badania pilotażowe i otwarte)

Chorzy z PD rozpoznaną <i>de novo</i> , z przewidywanym długim przebiegiem choroby (potencjalna neuromodulacja?)
Chorzy z wczesną PD (monoterapia przez pierwsze 6–9 miesięcy lub politerapia: małe dawki LD, AD plus rasagilina — leczenie objawowe)
Chorzy z drżeniem opornym na działanie innych leków (LD, AD)
Chorzy z fluktuacjami i dyskinezami pływawiczymi (skrócenie czasu fazy <i>off</i> , mały potencjał dyskinetyczny)
Chorzy w stadium zaawansowanym z objawami pozaruchowymi, np. hipotonią, kiedy dodanie lub zwiększenie dawki AD lub LD może nasilić hipotonię
Chorzy z męczliwością (?)
Chorzy z dyzartrią i zaburzeniami równowagi (?)
Chorzy z zaburzeniami snu (?)

PD (*Parkinson's disease*) — choroba Parkinsona; LD — lewodopa; AD — agoniści dopaminy

w znacznie mniejszych dawkach niż selegilina. Metabolit rasagiliny nie wykazuje działania amfetaminowego, jakim się cechują metabolity selegiliny.

2. Rasagilina jest skutecznym lekiem łagodzącym główne objawy PD w monoterapii i terapii dodanej do lewodopy lub agonisty dopaminy.
3. Rasagilinę podaje się tylko w jednej dawce 1 mg, raz/dobę, w godzinach porannych; jej działanie nie zależy od przyjmowanych pokarmów.
4. Rasagilina wybiórczo wpływa na ograniczenie drżenia parkinsonowskiego.

PIŚMIENNICTWO

1. Biłatecka 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.
2. Robotton B. Efficacy, safety, and patient preference of monoamine oxidase B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease. *Patient Prefer. Adherence* 2011; 5: 57–64.
3. Rascol O. Rasagiline in the pharmacotherapy of Parkinson's disease — a review. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6: 2061–2075.
4. Olanow C.W., Rascol O., Hauser R. i wsp. A double-blind, delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N. Eng. J. Med.* 2009; 364: 1882.
5. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO Study. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 1937–1943.
6. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 561–566.
7. 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: 241–248.
8. Rascol O., Brooks D.J., Melamed E. i wsp.; 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 randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947–954.

9. Hauser R.A., Silver D., Choudhry A. i wsp. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. ANDANTE study. *Mov. Disord.* 2014; 29: 1028–1034.
10. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. i wsp. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 5–15.
11. Rascol O., Hauser R., Stocchi F. i wsp. Long term effects of rasagiline and natural history of treated Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2016; 31: 1489–1496.
12. Jenner P., Langston J.W. Explaining ADAGIO — a critical review of biological basis for the clinical effects of rasagiline. *Mov. Disord.* 2011; 26: 2316–2323.
13. Schapira A.H., McDermott M.P., Barone P. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 747–755.
14. Reichmann H., Jost W. Efficacy and tolerability of rasagiline in daily clinical use — a post-marketing, observational study in patients with Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1164–1171.
15. Lew M.F. Rasagiline treatment effects on parkinsonian tremor. *Int. J. Neurosci.* 2013; 123: 859–865.
16. Lim T.T., Kluger B.M., Rodriguez R.L. i wsp. Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015; 30: 1825–1830.
17. Panniset M., Stril J.L., Belanger M. i wsp. Open-label study of sleep disturbances in patients with parkinson's disease treated with rasagiline. *Can. J. Neurol. Sci.* 2016; 43: 809–814.
18. Schettino C., Dato C., Capaldo G. i wsp. Rasagiline for sleep disorders in patients with Parkinson's disease: a prospective observational study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016; 12: 2497–2502.
19. Weintraub D., Hauser R.A., Elm J.J. i wsp.; MODERATO Investigators. Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a placebo-controlled trial. *Mov. Disord.* 2016; 31: 709–714.
20. Barone P., Santangelo G., Morgante L. i wsp. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. *Eur. J. Neurol.* 2015; 8: 1184–1191.
21. Masselis M., Collinson S., Freeman N. i wsp. Dopamine D2 receptor gene variants and response to rasagiline in early Parkinson's disease: a pharmacogenetic study. *Brain* 2016; 139 (Pt 7): 2050–2062.