

Προτάσεις για την Έγκριση της Χορήγησης της Σελεγιλίνης σαν Μονοθεραπεία σε Ασθενείς στα Αρχικά Στάδια της Νόσου του Parkinson

Σταύρος Τ. Πλέσσας
Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σελεγιλίνη

Η σελεγιλίνη [(-)-δεπρενύλη, (R)-(-)-φαινυλ-ισοπροπυλ-N-μεθυλ-προπυ-νυλαμίνη], ουσία με χημική δομή παραπλήσια της φαινυλαιθυλαμίνης, είναι ένας εκλεκτικός, μη αναστρέψιμος αναστολέας της μονοαμινοοξειδάσης του τύπου B (MAO-B), δηλαδή αναστέλλει οριστικά τη δράση της MAO-B, ενός ενζύμου υπεύθυνου για το μεταβολισμό της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Παραλλήλως, εδείχθη ότι η σελεγιλίνη δεν επηρεάζει σημαντικώς τη δραστηριότητα της μονοαμινοοξειδάσης του τύπου A (MAO-A) (1-3).

Η σελεγιλίνη εισήχθη το 1975 από τον Bierkmayer και τους συνεργάτες του στη θεραπευτική αντιμετώπιση κυρίως της νόσου του Parkinson (4) και δευτερευόντως των ντοπαμινεργικών παρκινσονικών συνδρόμων (5), είτε μόνη της σε ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου (μονοθεραπεία), είτε συγχωρηγούμενη με L-dopa σε προχωρημένα στάδια της νόσου (συμπληρωματικό φάρμακο). Η χρησιμοποίησή της εβασίσθη στην ανταγωνιστική της δράση επί της MAO-B, μέσω της οποίας αναστέλλεται ο καταβολισμός της ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα να ενισχύεται η θεραπευτική δράση της χορηγούμενης για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson L-dopa και ενδεχομένως να απαιτείται μικρότερη δόση L-dopa για την επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος, ενώ παραλλήλως βελτιώνει και το συναίσθημα των πασχόντων από παρκινσονισμό, οι οποίοι συχνά εμφανίζουν αντιδράσεις καταθλιπτικού τύπου.

Μονοαμινοοξειδάσες

Οι μονοαμινοοξειδάσες είναι ένζυμα τα οποία απαμινώνουν (οξειδώνουν) διάφορες αμίνες που απαντώνται στον οργανισμό και ορισμένα φάρμακα. Η αντίδραση σε πρώτη φάση χωρεί με σχηματισμό αρυλ- ή αλκυλ-αλδεϋδών, οι οποίες συνήθως οξειδώνονται περαιτέρω προς τα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα. Οι MAO εντοπίζονται στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων, κυρίως του ήπατος, των νεφρών, του εντέρου και του νευρικού ι-

στού (6). Το 1968 ο Johnston διεπίστωσε την ύπαρξη δυο τύπων MAO, τις MAO-A και τις MAO-B (2), γεγονός που επέτρεψε την ανάπτυξη εκλεκτικών αναστολέων της. Η κατανομή των δυο τύπων MAO ποικίλλει σημαντικώς μεταξύ οργάνων και ειδών. Στον άνθρωπο, η μέγιστη δραστικότητα και των δυο τύπων MAO εκδηλώνεται στο ήπαρ και είναι η ίδια, στο έντερο το 75% της δραστικότητας οφείλεται στη MAO-A, στα αιμοπετάλια σχεδόν αποκλειστικά στη MAO-B και στον εγκέφαλο κατά 70% στη MAO-B (2). Η MAO-A συνήθως εντοπίζεται εντός του νευρώνα και η MAO-B εξωνευρωνικώς, ειδικότερα στα νευρογλοιακά κύτταρα. Στον εγκέφαλο, η MAO-A εντοπίζεται στα κυτταρικά σώματα που περιέχουν νοραδρεναλίνη και η MAO-B στους νευρώνες που περιέχουν σεροτονίνη.

Οι MAO-A αναστέλλονται εκλεκτικώς από την κλοργιλίνη και οι MAO-B από τη σελεγιλίνη. Στα φυσικά υποστρώματα των MAO-A περιλαμβάνονται η σεροτονίνη και η αδρεναλίνη και των MAO-B η φαινυλαιθυλαμίνη, η βενζυλαμίνη και η μεθυλ-ισταμίνη. Εξ άλλου, η τυραμίνη, η οκτοπαμίνη, η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και η τρυπταμίνη είναι υποστρώματα και των δυο τύπων MAO (2).

Νόσος του Parkinson

Η νόσος του Parkinson (ή παρκινσονισμός) είναι μια χρόνια νόσος του νευρικού συστήματος χαρακτηριζόμενη από προϊούσα διαταραχή της μυϊκής κίνησης εκδηλούμενη με τρόμο, μυϊκή δυσκαμψία, βραδυκινησία (βραδύτητα έναρξης και εκτέλεσης ηθελημένων κινήσεων) και με ανωμαλίες στη στάση και στη βάρδιση. Η νόσος του Parkinson είναι τέταρτη σε συχνότητα νευρολογική διαταραχή σε άτομα της τρίτης ηλικίας: 100-300 πάσχοντες ανά 100.000 πληθυσμού. Μόνο στις ΗΠΑ 500.000 άνθρωποι πάσχουν από τη νόσο αυτή (7).

Αιτιολογία

Ο σύγχρονος παρκινσονισμός είναι σχεδόν πάντοτε ιδιοπαθής ή ακόμη μπορεί να επάγεται από φάρμακα, στα οποία περιλαμβάνονται συνήθως οι φαινοθειαζίνες (κυρίως αυτές με αλειφατική πλευρική αλυσίδα) και άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα. Η παθογένεση του ιδιοπαθούς παρκινσονισμού, για τους περισσότερους ασθενείς, δεν είναι γνωστή: πιστεύεται ότι σχετίζεται με την προοδευτική εκφύλιση των νευρώνων της μέλαινας ουσίας, οι οποίοι έχουν ντοπαμινεργικές συνάψεις στους νευρώνες του ραβδωτού σώματος. Στον παρκινσονισμό τον επαγόμενο από φάρμακα, οι φαινοθειαζίνες και οι συγγενικές τους ενώσεις δεσμεύουν μετασυναπτικούς υποδοχείς ντοπαμίνης επί των νευρώνων του ραβδωτού σώματος, ενώ άλλες ουσίες, όπως η ρεζερπίνη και η τετραμπεναζίνη, εξαντλούν τις αποθήκες ντοπαμίνης των προσυναπτικών καταλήξεων του νευράξονα των νευρώνων της μέλαινας ουσίας. Η κατάσταση εξάντλησης της ντοπαμίνης των νευρώνων του ραβδωτού σώματος εξηγεί τη δυσκαμψία, τη βραδυκινησία και την έλλειψη

κίνησης, δεν δικαιολογεί όμως άλλες εκδηλώσεις του ιδιοπαθούς παρκινσονισμού, όπως π.χ. τον τρόμο και τη διαταραχή της λειτουργίας του πεπτικού σωλήνα. Οι βιοχημικοί μηχανισμοί που παρεμβαίνουν στις τελευταίες εκδηλώσεις παραμένουν αδιευκρίνιστοι.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου σχετίζονται με τη μείωση κατά 70-80% της ντοπαμινεργικής δράσης στον εγκέφαλο, η οποία κατά κανόνα συνδέεται με την εκφύλιση του 50% των ανασταλτικών ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία, ιδιαίτερος αυτών που ευρίσκονται στην πλάγια περιοχή της συμπαγούς μοίρας της στον ιδιοπαθή παρκινσονισμό, σε όλη την έκτασή της στο μετεγκεφαλιδικό παρκινσονισμό και στο ραβδωτό σώμα, που είναι τμήμα του συστήματος των βασικών γαγγλίων του εγκεφάλου υπευθύνου για τον έλεγχο των κινήσεων (8). Γενετικοί παράγοντες δεν διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αιτιολογία της νόσου, αν και είναι δυνατόν να επηρεάζουν την επιρρέπεια ατόμου στη νόσο. Φαίνεται ότι για την απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων μπορεί να ευθύνεται ένας άγνωστος μέχρι στιγμής περιβαλλοντικός παράγοντας.

Είναι γνωστόν ότι η μέλαινα ουσία είναι τμήμα του εξωπυραμιδικού συστήματος και αφετηρία των ντοπαμινεργικών νευρώνων που καταλήγουν στο ραβδωτό σώμα. Η έσω περιοχή της μέλαινας ουσίας προβάλλει κυρίως στον κερκοφόρο πυρήνα, συνδεδεμένο στενώς με το φλοιό του μετωπικού λοβού και αποτελούμενο μέρος της *σύνθετης αγκύλης*, της οποίας το νευρικό δίκτυο αποτελεί υπόβαθρο της ψυχοκινητικής έκφρασης του ατόμου. Από την πλάγια περιοχή της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας, οι νευραξονικές προβολές φέρονται βασικά προς το κέλυφος του φακοειδή πυρήνα, το οποίο αποτελεί μέρος της *κινητικής αγκύλης*: αυτή είναι δίκτυο φλοιούποφλοιικών νευρώνων, των οποίων η αρμονική λειτουργικότητα ρυθμίζει αποφασιστικά την αρμονικότητα και την πλαστικότητα της κινητικής έκφρασης του ατόμου. Κάθε ντοπαμινεργικός νευρώνας έχει χιλιάδες συναπτικές επαφές στο ραβδωτό σώμα και έτσι τροποποιεί τη δραστηριότητα ενός μεγάλου αριθμού κυττάρων. Σε αυτές τις ντοπαμινεργικές προβολές από τη μέλαινα ουσία εκλύονται νευρικές ώσεις τονικά και όχι σαν απάντηση σε ειδικές μυϊκές κινήσεις ή σε ώσεις από τις αισθητικές οδούς. Έτσι το ντοπαμινεργικό σύστημα φαίνεται να ασκεί μια τονική, υποστηρικτική επίδραση στην κινητική δραστηριότητα, αντί να συμμετέχει στην εκτέλεση συγκεκριμένων κινήσεων.

Εξ άλλου, το ραβδωτό σώμα συνδέεται φυσιολογικώς με τη μέλαινα ουσία μέσω νευρώνων που απελευθερώνουν, στις απολήξεις τους στη μέλαινα ουσία, τον ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή GABA. Με τη σειρά τους, κύτταρα της μέλαινας ουσίας στέλλουν νευράξονες στο ραβδωτό σώμα, όπου αυτοί απελευθερώνουν στις απολήξεις τους τον ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη. Αυτή η αμοιβαία ανασταλτική οδός διατηρεί φυσιολογικώς ένα βαθμό αναστολής των δυο αυτών περιοχών. Νευρικές ίνες από τον εγκεφαλικό φλοιό και το θάλαμο απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη στο νεοραβδωτό σώμα, η οποία προκαλεί στα κύτταρα της περιοχής αυτής διεγερτικά φαινό-

μενα σχετιζόμενα με την έναρξη και τη ρύθμιση αδρών ηθελημένων κινήσεων του σώματος.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, η απελευθερούμενη στον εγκέφαλο ντοπαμίνη μειώνεται σε συνάρτηση με την ηλικία: από την ηλικία των 45 χρόνων η ελάττωση εκτιμάται στο 13% της ντοπαμίνης που απελευθερώνεται συνολικά κάθε δεκαετία (9). Συμπτώματα παρκινσονισμού εκδηλώνονται, όταν οι συγκεντρώσεις της ντοπαμίνης στον κερκοφόρο πυρήνα γίνουν μικρότερες από το 30% των φυσιολογικών της τιμών. Σε φυσιολογική γήρανση, η ελάττωση των ντοπαμινεργικών συγκεντρώσεων συνήθως δεν πλησιάζει το κρίσιμο όριο του 30% και για το λόγο αυτό ένας περιορισμένος μόνον αριθμός ατόμων αναπτύσσει φαινόμενα νόσου του Parkinson σε μεγάλη ηλικία, γιατί στα άτομα αυτά η ντοπαμινεργική έκπτωση χωρεί με ταχύτερο ρυθμό.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση του παρκινσονισμού

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα στη θεραπεία του παρκινσονισμού μπορεί να διαχωρισθούν στις ακόλουθες 4 κατηγορίες (η σειρά αναφοράς είναι με βάση το χρόνο εισαγωγής κάθε κατηγορίας στη θεραπευτική αντιμετώπιση του παρκινσονισμού):

- στα κεντρικώς δρώντα αντιχολινεργικά (αμανταδίνη, βενζεξόλη, βιπεριδίνη, βορναπρίνη, ορφεναδρίνη): αυτά αποκλείουν τους μουσκαρινικούς υποδοχείς (υποδοχείς ακετυλοχολίνης) και έτσι αναστέλλουν την υπερβολική χολινεργική νευροδιαβίβαση στο ραβδωτό σώμα και εμμέσως ενισχύουν τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση ,
- στη L-dopa, πρόδρομη ουσία της ντοπαμίνης: πρόκειται για θεραπεία αποκατάστασης της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στις διεργασίες της μέλαινας ουσίας και χορηγείται μόνη ή σε συνδυασμό με αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης της L-dopa, καρβιντόπα ή βενσεραζίδη,
- στους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές (απομορφίνη, βρωμοκρυπτίνη, λισουρίδη, περγολίδη): αυτοί είναι παράγωγα της εργοταμίνης και διεγείρουν του ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και
- στους αναστολείς της MAO-B: αυτοί αναστέλλουν τον καταβολισμό της ντοπαμίνης.

Όσον αφορά την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των διάφορων θεραπευτικών σχημάτων στη βελτίωση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων του παρκινσονισμού χρησιμοποιούνται ορισμένες μέθοδοι, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι μέθοδοι των Πανεπιστημίου Columbia και Northwestern, η μέθοδος Webster, η Unified Parkinson's Disease Disability Rating Scale (UPDRS) και η Hoehn and Yahr Scale (1).

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΣΕΛΕΓΙΛΙΝΗΣ

Η σελεγιλίνη, σε δόσεις της 10 mg/ημέρα που χορηγούνται σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, ανταγωνίζεται και αναστέλλει μη αντιστρεπτός τη

δράση της MAO-B: ο αρχικός ανταγωνισμός και η αντιστρεπτή αντίδραση αναστολέα και ενζύμου καταλήγει στο σχηματισμό ενός μη αντιστρεπτού συμπλόκου. Η MAO περιέχει στο μόριό της 8-α-κυστείνυλ-FAD (φραβινο-α-δενινο-δινουκλεοτίδιο), το οποίο φαίνεται να είναι η θέση της μη αντιστρεπτής σύνδεσης ενζύμου και αναστολέα (1,2). Όταν ο σχηματισμός του συμπλόκου αυτού φθάσει στο στάδιο της μη αντιστρεπτής φάσης, το ένζυμο δεν μπορεί να ενεργοποιηθεί. Υποστηρίζεται ότι η εκλεκτικότητα της σελεγιλίνης επί της MAO-B καθορίζεται μάλλον από την αντιστρεπτή φάση σχηματισμού του συμπλόκου παρά από τη μη αντιστρεπτή αντίδραση (2). Επί της MAO-A η σελεγιλίνη ασκεί ανταγωνιστική δράση μόνον σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις της στον εγκέφαλο (2). Πειράματα *in vitro* έδειξαν ότι η βέλτιστη συγκέντρωση της σελεγιλίνης που αναστέλλει τη MAO-B, ενώ δεν επηρεάζει πρακτικώς τη MAO-A, είναι της τάξης των 10^6 M (2). Επειδή στον εγκέφαλο του ανθρώπου η ντοπαμίνη μεταβολίζεται κυρίως με την ενζυμική δράση της MAO-B, η σελεγιλίνη, μέσω της δράσης της επί της MAO-B, αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ντοπαμίνης στη μέλαινα ουσία. Σε μετά θάνατο μελέτες σε ασθενείς με νόσο του Parkinson που ελάμβαναν σελεγιλίνη και λεβοντόπα εδείχθη ότι η χορήγηση της σελεγιλίνης προκαλεί αύξηση κατά 70% των συγκεντρώσεων της ντοπαμίνης στη μέλαινα ουσία, σε σχέση με ασθενείς που δεν ήσαν υπό φαρμακευτική αγωγή (1).

Η οξειδωτική απαμίνωση της ντοπαμίνης με τη δράση της MAO-B παράγει, ως παραπροϊόν, υπεροξειδίο του υδρογόνου (1,10), το οποίο μπορεί να προκαλέσει κυτταρική βλάβη δρώντας σαν οξειδωτικό μέσο, όμως φυσιολογικώς απομακρύνεται με τη μορφή ύδατος μέσω της δράσης της καταλάσης ή της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (1,10). Σε παρουσία ιόντων δισθενούς σιδήρου (Fe^{++}) και ριζών υπεροξειδίου, το υπεροξειδίο του υδρογόνου μπορεί να σχηματίσει ιόντα υδροξυλίου και πολύ ενεργές ρίζες υδροξυλίου (1,10). Οι ελεύθερες αυτές ρίζες μπορεί να αντιδράσουν με κυτταρικό DNA, υδατάνθρακες και πρωτεΐνες και να προκαλέσουν υπεροξειδωση των λιπιδίων, η οποία επιφέρει σοβαρές μεταβολές στη λειτουργία των μεμβρανών και οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο (1,11). Η βαθμιαία μείωση του αριθμού των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας, όπως αυτή συμβαίνει σε νόσο του Parkinson και ενδεχομένως κατά τη φυσιολογική πορεία της γήρανσης, μπορεί να καταλήξει σε μια εξισοροπιστική αύξηση της ανακύκλωσης της ντοπαμίνης και ως εκ τούτου στην παραγωγή ελεύθερων ριζών από τους υπόλοιπους νευρώνες (1,10). Πράγματι, η δραστηριότητα της MAO-B αυξάνεται με την ηλικία (1). Ο κίνδυνος αυτός οξειδωτικής βλάβης των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας φαίνεται να επαυξάνεται από ελλειμματικούς μηχανισμούς αποτοξίνωσης, οι οποίοι συμβαίνουν σε ασθενείς με νόσο του Parkinson. Η σελεγιλίνη μπορεί να περιορίσει το σχηματισμό του υπεροξειδίου του υδρογόνου, επακόλουθο της ηυξημένης ανακύκλωσης της ντοπαμίνης της μέλαινας ουσίας σε ασθενείς με ιδιοπαθή παρκινσονισμό, δεσμεύοντας τη MAO-B και, ως εκ τούτου, να προστατεύσει τους απομείναντες νευρώνες από τη βλάβη που προκαλούν οι ε-

λεύθερες ρίζες οξυγόνου (1,12,13). Η προστατευτική δράση της σελεγιλίνης έναντι των ελεύθερων ριζών οξυγόνου είναι ιδιαίτερως σημαντική σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, γιατί σε αυτούς είναι μειωμένη η δράση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (14).

Εξ άλλου, η σελεγιλίνη, προάγοντας την απελευθέρωση ντοπαμίνης από τους νευρώνες της μέλαινας ουσίας, δρα κατασταλτικώς στην απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στον κερκοφόρο πυρήνα. Η ντοπαμίνη θεωρείται υπεύθυνη για την πρόκληση αλλοιώσεων στο μελαινοραβδωτό σύστημα, γιατί η αυτοοξειδωσή της σε 6-υδροξυ-dopa και 8-υδροξυ-dopa επάγει το σχηματισμό ελεύθερων ριζών υπεροξειδίου, υδροξυλικών ριζών και υπεροξειδίου του υδρογόνου: τα προϊόντα αυτά προκαλούν βλάβες στους νευρώνες, γιατί ενεργοποιούν κινάσες πρωτεϊνών και λιπάσες, με αποτέλεσμα την αποικοδόμηση μεμβρανικών συστημάτων των δεξαμενών του λείου ενδοπλασματικού δικτύου και της συσκευής του Golgi (2).

Η υπόθεση αυτή έχει αποδειχθεί σε πειραματικό επίπεδο σε πιθήκους, στους οποίους η χορήγηση της νευροτοξίνης 1-μεθυλ-4-φαινυλ-1,2,3,6-τετραυδροπυριδίνης (MPTP) προεκάλεσε συμπτώματα και παθολογία προσομοιάζουσα πολύ με ιδιοπαθή παρκινσονισμό, οφειλόμενο στο σχηματισμό, με τη δράση της MAO-B, του νευροτοξικού ιόντος 1-μεθυλ-4-φαινυλπυριδίνιου (MPP⁺): προηγούμενη χορήγηση σελεγιλίνης προστατεύει τους πιθήκους από την εκδήλωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νευρωνικής βλάβης που επάγεται από την MPTP (1,15).

Παραλλήλως, η σελεγιλίνη αναστέλλει *in vivo* και *in vitro* την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης από την τυραμίνη και την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης από τη συναπτική σχισμή (2). Όπως είναι γνωστό, η τυραμίνη είναι μια συμπαθομιμητική αμίνη, η οποία εκδηλώνει τη φαρμακολογική δράση της μέσω της απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης στη μέλαινα ουσία. Αυτή μεταβολίζεται ταχέως με τη δράση της MAO-A ή της MAO-B και της β-υδροξυλάσης της ντοπαμίνης. Η ενδογενής τυραμίνη, της οποίας ο φυσιολογικός ρόλος δεν είναι διευκρινισμένος, σχηματίζεται με διάφορες βιοσυνθετικές πορείες, όπως με αποκαρβοξυλίωση της π-τυροσίνης και με αφυδροξυλίωση της φαινυλαιθυλαμίνης και της ντοπαμίνης και ίχνη της ανιχνεύονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό του ανθρώπου. Τυραμίνη σε μεγάλες σχετικά ποσότητες (200-1000 mg/kg) απαντάται σε τρόφιμα προϊόντα ζύμωσης ή/και υφιστάμενα γήρανση, όπως είναι το τυρί, το σαλάμι και εκχυλίσματα μαγιάς (2). Η χορήγηση μη εκλεκτικών αναστολέων της MAO (π.χ. ιπρονιαζίδη, φαινελζίνη και τρανυλκυπτομίνη) σε ασθενείς που προσελάμβαναν τροφές πλούσιες σε τυραμίνη προεκάλεσε περιπτώσιακά αρτηριακή υπέρταση, ακόμη και υπερτασικές κρίσεις, παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα (18). Λόγω της εκλεκτικότητάς της, η σελεγιλίνη σε δόσεις 10 mg/ημέρα δεν προκαλεί το φαινόμενο της τυραμίνης, το οποίο αποτελεί μια από τις σημαντικότερες παρενέργειες της χορήγησης άλλων ανταγωνιστών των μονοαμινών (16).

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΣΕΛΕΓΙΛΙΝΗΣ

Η φαρμακοκινητική της σελεγιλίνης έχει μελετηθεί σε λευκόμυες, επίμυες, σκύλους και σε περιορισμένο αριθμό υγιών εθελοντών και ασθενών με νόσο του Parkinson.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της ¹⁴C-σελεγιλίνης σε υγιείς εθελοντές μετά χορήγηση από το στόμα δόσης 5 mg είναι ταχεία: η μέγιστη τιμή ραδιενεργείας στο πλάσμα (σελεγιλίνη και μεταβολίτες της) μετρείται 0,5-2 ώρες από τη χορήγηση και η ημιπερίοδος απορρόφησης είναι της τάξης των 24 min (17). Εξ άλλου, η μέγιστη μέση συγκέντρωση των μεταβολιτών της σελεγιλίνης στο πλάσμα μετά χορήγηση εφ άπαξ δόσης 10 mg είναι 40 μg/L L-μεταμφεταμίνης και 30 μg/L L-αμφεταμίνης· μετά πολλαπλές χορηγήσεις δόσεων 10 mg για 7 ημέρες οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις ήσαν 40 μg/L και 20 μg/L (1). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι για δόσεις 10 mg/ημέρα δεν παρατηρείται συσσώρευση μεταβολιτών.

Σε ασθενείς με νόσο του Parkinson μετά χορήγηση δόσεων 10 mg/ημέρα για 22-24 μήνες οι μέσες συγκεντρώσεις των μεταβολιτών απομεθυλ-σελεγιλίνη, L-μεθαμφεταμίνη, και L-αμφεταμίνη ήσαν 5,8, 9 και 1,3 μg/L αντίστοιχως (1).

Διανομή

Μετά ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση ¹⁴C-σελεγιλίνης σε πειραματόζωα, τόσο η αυτή όσο και οι μεταβολίτες της διανέμονται ταχέως και σε μεγάλο βαθμό κυρίως στον εγκέφαλο, ήπαρ, νεφρούς, πνεύμονες, καρδιά και λιπώδη ιστό. Η σελεγιλίνη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε επίμυες, διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό: 30 sec από τη χορήγηση η συγκέντρωσή της στον εγκέφαλο και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι 3δθÜόέα εκείνης στο αίμα (Breton Ch., Benakis A., Plessas Ch.: Localization, distribution, metabolism and excretion of ¹⁴C-Jumex in the rat. University of Geneva, 1980, μη δημοσιευμένα αποτελέσματα).

Στον άνθρωπο ο όγκος διανομής της σελεγιλίνης στο κεντρικό διαμέρισμα (αίμα και έντονα αιματούμενοι ιστοί) είναι της τάξης των 140 L και ο βαθμός σύνδεσής της *in vitro* με πρωτεΐνες πλάσματος 94% (29). Μετά χορήγηση σε υγιείς εθελοντές επισημασμένης σελεγιλίνης το φάρμακο εντοπίζεται στο θάλαμο, ραβδωτό σώμα, φλοιό και στο εγκεφαλικό στέλεχος (1).

Μεταβολισμός

Στον άνθρωπο, η σελεγιλίνη μεταβολίζεται έντονα, κυρίως στο ήπαρ, με σχηματισμό L-μεθαμφεταμίνης και απομεθυλ-σελεγιλίνης, η οποία μεταβολίζεται περαιτέρω προς L-αμφεταμίνη (17,18): στο πλάσμα και στα ούρα α-

νιχνεύονται 5 και 7 μεταβολίτες, αντίστοιχα (17). Οι ακριβείς πορείες μεταβολισμού της σελεγιλίνης στον άνθρωπο δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες. Εξ άλλου οι μεταβολίτες της L-μεθαμφεταμίνη και L-αμφεταμίνη μπορεί να μεταβολισθούν προς τα αντίστοιχα π-υδροξυλιωμένα παράγωγα, τα οποία στη συνέχεια αδρανοποιούνται, σχηματίζοντας γλυκουρονικά (1).

Απέκκριση

72 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης 5 mg ¹⁴C-σελεγιλίνης σε υγιείς εθελοντές, το 59% της δόσης απομακρύνεται με τα ούρα και το 15% με τα κόπρανα. Η ταχύτητα απομάκρυνσης του φαρμάκου από όλο το σώμα είναι 0,39 hr⁻¹ (17). Σε μια άλλη μελέτη πραγματοποιηθείσα σε 12 υγιείς εθελοντές οι οποίοι έλαβαν από το στόμα εφ' άπαξ δόση 10 mg, τα 45% της χορηγημένης ποσότητας απεμακρύνθησαν με τα ούρα εντός 48 ωρών ως L-μεθαμφεταμίνη, L-αμφεταμίνη και απομεθυλ-σελεγιλίνη (1). Σε ασθενείς με νόσο του Parkinson 24 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης 10 mg τα ποσοστά απομάκρυνσης των ανωτέρω 3 μεταβολιτών από τα ούρα ήσαν αντιστοίχως 59%, 26% και 1% (1). Η απέκκριση αυτή είναι ηυξημένη σε όξινα ούρα και μειωμένη σε αλκαλικά ασθενών με νόσο του Parkinson, χωρίς όμως να μεταβάλλεται και η κλινική απάντηση των ασθενών στη θεραπεία με σελεγιλίνη (1).

ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΕΛΕΓΙΛΙΝΗΣ ΚΑΙ L-DOPA ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ PARKINSON

L-Dopa

Η L-dopa είναι ένα αμινοξύ συντιθέμενο ενδογενώς από την L-τυροσίνη με τη δράση της υδροξυλάσης της L-τυροσίνης. Η L-dopa, αποκαρβοξυλιούμενη με τη δράση της αποκαρβοξυλάσης της L-dopa, μετατρέπεται σε ντοπαμίνη. Η τελευταία απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή, δρα στους D₁ και D₂ υποδοχείς και έχει ανασταλτική επίδραση στο ραβδωτό σώμα. Η ντοπαμίνη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ η πρόδρομη μορφή της L-dopa τον διαπερνά με τον ειδικό ενεργητικό μηχανισμό των αρωματικών αμινοξέων.

Η διαπίστωση, ότι στους ασθενείς με νόσο του Parkinson παρατηρείται ανεπάρκεια ντοπαμίνης, έδωσε το έναυσμα για την εξεύρεση τρόπων αύξησης των συγκεντρώσεών της στον εγκέφαλο. Αρχικώς εχορηγήθη ντοπαμίνη από το στόμα, η οποία δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με αποτέλεσμα να παραμένει στην περιφέρεια και να προκαλεί πεπτικές και καρδιαγγειακές διαταραχές. Για να αποφευχθεί το μειονέκτημα αυτό, εχορηγήθη συνδυασμός εξωγενούς L-dopa και αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης της L-dopa (καρβιντόπα ή βενσεραζίδη), ο οποίος εμποδίζει τη

βιομετατροπή της L-dopa σε ντοπαμίνη στην περιφέρεια και με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η είσοδος στον εγκέφαλο σχεδόν όλης της χορηγούμενης δόσης L-dopa: στη θέση αυτή η L-dopa μετατρέπεται σε ντοπαμίνη και αποκαθίσταται η ισορροπία μεταξύ ντοπαμίνης και ακετυλοχολίνης.

Στους περισσότερους ασθενείς με νόσο του Parkinson παρατηρείται βελτίωση των συμπτωμάτων τους με χορήγηση L-dopa: το 20% των παρκινσονικών ασθενών που λαμβάνουν για πρώτη φορά L-dopa εμφανίζουν θεαματική βελτίωση, 40% μέτρια βελτίωση, 15% ελαφρά βελτίωση και 15% δεν απαντά καθόλου στη θεραπεία. Όμως, η μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου αυτού (μετά 3-5 χρόνια) συνοδεύεται: (α) περιπτώσιακώς με αιφνίδιες, συχνά σοβαρής μορφής, ημερήσιες διακυμάνσεις στην κινητικότητα (κυρίως ακινησία, αδυναμία στη βάδιση και όρθια θέση, διακοπή καθημερινών δραστηριοτήτων) και γενικότερα στη συμπτωματολογία των ασθενών (on/off φαινόμενα, off: δύσκολη χρονική περίοδος με απότομη έξαρση των συμπτωμάτων της νόσου, on: εύκολη χρονική περίοδος με μείωση της έντασής τους) σε ποσοστό 60-80% των ασθενών και

(β) συνήθως προοδευτική μείωση της αποτελεσματικότητας της L-dopa εκδηλούμενη με επιδείνωση πριν από την καθορισμένη ώρα λήψης της επόμενης δόσης (end-of-dose deterioration) ή εξάλειψη (wearing-off effect) της αποτελεσματικότητάς της (1).

Η εμφάνιση των ανωτέρω διακυμάνσεων εξαρτάται από τη διάρκεια της θεραπείας με L-dopa: αναφέρεται ότι το 31% των ασθενών επαρουσίασαν διακυμάνσεις μετά 3-5 χρόνια θεραπείας, το 50% μετά 5-7 χρόνια και το 84% μετά 10-12 χρόνια (19).

Συνδυασμός σελεγιλίνης και L-dopa

Σε ασθενείς υπό L-dopa, με μέτρια ή προχωρημένη νόσο του Parkinson, με ή χωρίς διακυμάνσεις στην ανταπόκριση (wearing-off effect, end-of-dose deterioration), η χορήγηση σελεγιλίνης, σαν συμπληρωματικό φάρμακο της θεραπείας με L-dopa, συνέβαλε ουσιαστικά στη βελτίωση της δυσκαμψίας και των ημερήσιων διακυμάνσεων της κινητικότητας των ασθενών και στην αντιρρόπηση των φαινομένων on-off, που προκαλεί η μακροχρόνια χορήγηση L-dopa, ηύξησε το όριο επιβίωσης των ασθενών και μείωσε τις χορηγούμενες δόσεις L-dopa. Η ευεργετική αυτή επίδραση της σελεγιλίνης στη θεραπεία παρκινσονικών ασθενών με L-dopa εμελετήθη σε πολλές μη ελεγχόμενες (ανοικτές) και σε διπλές τυφλές ελεγχόμενες με placebo κλινικές δοκιμές.

Ανοικτές κλινικές μελέτες

Βραχυπρόθεσμες ανοικτές κλινικές μελέτες.- Σε 8 βραχυπρόθεσμες ανοικτές κλινικές μελέτες, πραγματοποιηθείσες μεταξύ 1975 και 1986, σε 347 ασθενείς υπό L-dopa, στους οποίους εχορηγήθη σελεγιλίνη 5 mg 2 φορές

την ημέρα για διάστημα από 1-8 μήνες (4,19-22) και σε μια μέχρι και 29 μήνες (23), επεβεβαιώθηκαν (πίνακας 1) τα αρχικά αποτελέσματα της μελέτης των Birkenmeier και συνεργατών (4), παρά το γεγονός ότι παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων: η προσθήκη της σελεγιλίνης εβελτίωσε τη φυσική ανικανότητα και τις διακυμάνσεις της στο 50-60% των παρκινσονικών ασθενών υπό L-dopa, με κυριότερο τύπο την επιδείνωση πριν από την καθορισμένη ώρα λήψης της επόμενης δόσης L-dopa (end-of-dose deterioration) ή την εξάλειψη (wearing-off effect) της αποτελεσματικότητάς της (19). Είς άλλου, η χορήγηση σελεγιλίνης εμείωσε και τη δόση της L-dopa κατά 22-50% (1,22,23).

Πίνακας 1

*Αποτελέσματα ορισμένων ανοικτών βραχυπρόθεσμων μελετών στην επίδραση της σελεγιλίνης στη θεραπευτική ανταπόκριση της L-dopa (19)
μ.π.: μη προσδιορισθέν αποτέλεσμα*

<i>Μελέτη</i>	<i>Αριθμός ασθενών</i>	<i>Ημερήσια δόση (mg)</i>	<i>Διάρκεια θεραπείας (μήνες)</i>	<i>Αποτέλεσμα στον παρκινσονισμό</i>	<i>Αποτέλεσμα στις διακυμάνσεις</i>
4	44	10-30	3-6	+++	+++
39	45	5-10	3	++	++
40	29	5-10	8	++	++
41	12	5-15	3	++	++
42	22	10	4	++	++
43	40	5-15	5	++	++
44	76	10	1	++	μ.π.
45	79	10	1-29	++	μ.π.

Πίνακας 2

Αποτελέσματα ορισμένων ανοικτών μακροχρόνιων μελετών στην επίδραση της σελεγιλίνης στη θεραπευτική ανταπόκριση της L-dopa (19)

<i>Μελέτη</i>	<i>Αριθμός ασθενών</i>	<i>Ημερήσια δόση (mg)</i>	<i>Διάρκεια θεραπείας (μήνες)</i>	<i>Αποτέλεσμα στον παρκινσονισμό</i>	<i>Αποτέλεσμα στις διακυμάνσεις</i>
---------------	------------------------	---------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------

48	223	5-10	7	+++	+++
49	152	5-10	12	++	++
5	381	5-10	96	++	++
50	11	5-15	48	+	+
51	79	10	48	+	+
52	11	10	48	+	+
53	29	5-12,5	48	+	++
54	48	10-15	18	++	++

Μακροπρόθεσμες ανοικτές κλινικές μελέτες.- Ανοικτές κλινικές μελέτες, πραγματοποιηθείσες σε 934 ασθενείς που ελάμβαναν L-dopa, έδειξαν ότι η χορήγηση και σελεγιλίνης για διάστημα 7 και 96 μήνες (1,5,18,19,25,26), εβελτίωσε τη φυσική ανικανότητα και την επιδείνωση πριν από την καθορισμένη ώρα λήψης της επόμενης δόσης L-dopa (end-of-dose deterioration) (πίνακας 2). Μετά από 6-18 μήνες χορήγησης σελεγιλίνης, η βελτίωση στη φυσική ανικανότητα εκυμάνθη από τουλάχιστον 20% μέχρι 37-50% (1,23).

Η βελτίωση ήτο σημαντικότερη (α) σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθείσα νόσο: βελτίωση >20% στο 68% των ασθενών, για διάρκεια χορήγησης μικρότερη από 2 χρόνια (23) και/ή (β) σε ασθενείς οι οποίοι δεν ήσαν υπό προηγούμενη αγωγή: βελτίωση >50% σε 90% ασθενείς για διάρκεια χορήγησης 8 και 15 μηνών, χωρίς την εκδήλωση διακυμάνσεων στην ανταπόκριση με L-dopa (1). Η βελτίωση στη φυσική ανικανότητα προοδευτικά εμειώνεται: το 39% των ασθενών επαρουσιάζαν βελτίωση 2 χρόνια μετά την προσθήκη στο δοσολογικό σχήμα της σελεγιλίνης, όμως το ποσοστό αυτό εμειώθη σε 17% μετά από 4 χρόνια (1). Η βελτίωση στους ασθενείς αυτούς ήτο σημαντικότερη σε σχέση με αυτή η οποία παρατηρείται στην περίπτωση ασθενών που πριν από τη χορήγηση σελεγιλίνης εξεδήλωναν διακυμάνσεις on-off: το 21% των ασθενών είχε βελτίωση στους 6 μήνες, ποσοστό που εμειώθη σε 14% για διάρκεια χορήγησης 12 μηνών και σε 7% για διάρκεια χορήγησης 2-4 χρόνια (1). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με αυτά προηγούμενων μελετών (1).

Διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με placebo, κλινικές δοκιμές

Το είδος αυτό των κλινικών δοκιμών δίδει καλύτερη εικόνα για τη συμβολή της σελεγιλίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση παρκινσονικών ασθενών υπό αγωγή στη L-dopa. Όπως προκύπτει και από τον πίνακα 3, η προσθήκη της σελεγιλίνης εβελτίωσε σε ορισμένους ασθενείς τη φυσική ανικανότητά τους κατά 18-32% (1,13,27-29), έναντι 8-27% του placebo (1,13,27-29), ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις η προσθήκη σελεγιλίνης δεν είχε επίδραση στη φυσική ανικανότητα των ασθενών (1,30): σε μερικές μελέτες αυτό αποδίδεται σε ελάττωση της δόσης της L-dopa. Η προσθήκη της σελεγιλίνης ε-

βελτίωσε κυρίως το σύμπτωμα του τρόμου και λιγότερο τη φυσική ανικανότητα (1,29).

Όπως προκύπτει από τον πίνακα 3, οι ανάγκες σε L-dopa μειώθηκαν κατά μέσο όρο 21% με τη χορήγηση σελεγιλίνης και 12% με χορήγηση *placebo*, διαφορά η οποία εδείχθη ότι είναι στατιστικώς σημαντική. Σε δυο μελέτες διεπιστώθη ότι η μεγαλύτερη μείωση στη δόση της L-dopa σημειώνεται τους πρώτους 1 ή 2 μήνες από τη χορήγηση σελεγιλίνης (1,27).

Πίνακας 3

Αποτελέσματα ορισμένων διπλών τυφλών ελεγχόμενων με *placebo* κλινικών δομικών που συγκρίνουν την προσθήκη σελεγιλίνης (Σ) (10 mg/ημέρα) και *placebo* (Ρ) σε ασθενείς υπό θεραπεία σε L-dopa/αποκαρβοξυλάση της L-dopa

Αποτελέσματα: % μεταβολή από την τιμή πριν τη χορήγηση σελεγιλίνης ή *placebo*, ΦΑ: φυσική ανικανότητα, ΔLD: δοσολογία L-dopa, ΔΟ-Ο: διακυμάνσεις on-off, ΔΤΔ: διακυμάνσεις τέλος δόσης L-dopa, δτ: διπλή τυφλή, δ: διασταυρούμενη, π: παράλληλη, ↓: μείωση, ↑: αύξηση, -: μη σημαντική διαφορά

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Μέση ηλικία (έτη)	Είδος μελέτης, διάρκεια υπό σελεγιλίνη (εβδομάδες)	Αποτελέσματα
--------	-----------------	-------------------	--	--------------

27	Σ: 20, P: 18	Σ: 65, P: 67	δτ, δ, 8	ΦΑ: Σ↓32%, P(-) ΔLD: Σ↓33%, P↓20% ΔΟ-Ο: Σ↓6/11, P↓2/9 ΔΤΔ: Σ↓9/18, P↓3/11
28	Σ: 17, P: 15	Σ: 61, P: 65	δτ, π, 6	ΦΑ: Σ↓22%, P:↓14 % ΔLD: Σ↓21%, P↓5%
1	14	65	δτ, δ, 6	ΦΑ: Σ↓29%, P↓27%
1	14	64	δτ, δ, 2	ΦΑ: Σ↓24%, P↓25%
29	19	62	δτ, δ, 12	ΔΤΔ: Σ(-), P(-) ΦΑ: Σ↓16%, P8% ΔLD: Σ↓5,5%, P↓3% ΔΟ-Ο: Σ(-), P(-) ΔΤΔ: Σ↓27%, P↓4,5%
30	41	62	δτ, δ, >4	ΦΑ: Σ(-), P(-) ΔΟ-Ο: Σ(-), P(-) ΔΤΔ: Σ↓12/19
1	Σ: 50, P: 45	Σ: 61, P: 63	δτ, π, 6	ΦΑ: Σ(-), P(-) ΔLD: Σ↓17%, P↓7% ΔΤΔ: Σ↓9%, P↓13%
1 αρχικώς	Σ: 38	69	δτ, δ, 8	ΦΑ: Σ(-), P(-) ΔLD: Σ↓28%, P↓27% ΔΤΔ: Σ(-), P(-)
ακολουθώς	Σ: 18, P: 12		δτ, π, 6-30 μήνες	ΦΑ: Σ(-), P(-) ΔLD: Σ↓24% ΔΤΔ: Σ↓8/18, P(-)
1	9	55,5	δτ, π, 4	ΦΑ: Σ↓18% ΔLD: Σ↓19%

Η φυσική ανικανότητα, που οφείλεται στην εξάλειψη της αποτελεσματικότητας της L-dopa (wearing-off effect), εμειώθη σημαντικά με τη χορήγηση σελεγιλίνης σε σχέση με χορήγηση placebo στο 50-63% των ασθενών (27,29,30).

Σε μια ανοικτή, μη ελεγχόμενη, κλινική δοκιμή, στην οποία συμπεριελήφθησαν 941 ασθενείς με νόσο του Parkinson, εμελετήθη η επίδραση της προσθήκης σελεγιλίνης σε ασθενείς υπό θεραπεία με L-dopa/βενζεραζίδη για 9 έτη. Από τους ασθενείς αυτούς, οι 377 δεν έλαβαν σελεγιλίνη, ενώ οι 564 και σελεγιλίνη. Στους ασθενείς χωρίς ανταπόκριση στην κλασσική συμβατική θεραπεία, η προσθήκη της σελεγιλίνης αναπλήρωσε σημαντικά την απολεσθείσα δράση της L-dopa. Στην ομάδα με μονοθεραπεία στη L-dopa ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήτο 129 μήνες, έναντι 144,5 μήνες στην ομάδα της σελεγιλίνης, διαφορά στατιστικώς σημαντική ($p < 0,001$). Το 45% των ασθενών υπό μονοθεραπεία παρέμεινε εν ζωή, έναντι 66% της ομάδας της σελεγιλίνης. Η παράταση του χρόνου επιβίωσης στην ομάδα της σελεγιλίνης εδείχθη στατιστικώς σημαντική ($p < 0,01$), ακόμη και αν ληφθούν υπ' ό-

ψη συμπαράγοντες που περιπλέκουν την ακριβή εκτίμηση των αποτελεσμάτων και συμπεριληφθούν και όλοι οι ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών (31).

Πίνακας 4
*Ποσοστά ασθενών που ανταπεκρίθησαν θετικά (βελτίωση, ↑), ήσαν σταθεροποιημένοι (↔) ή η κατάστασή τους χειροτέρευσε (↓). *p<0,05*

<i>Ομάδα ασθενών</i>	<i>Ασθενείς/χέτη παρατήρησης</i>	<i>Αποτέλεσμα</i>
Στάδιο 2 ή 3	150	↑55,3±8,0
Με διακυμάνσεις	310	↑43,6±5,5
Στάδιο 2 ή 3	150	↔22,7±6,8
Με διακυμάνσεις	310	↔17,7±4,3
Στάδιο 2 ή 3	150	↓22,0±6,7
Με διακυμάνσεις	310	↓38,7±5,4*

Προσφάτως εδημοσιεύθησαν τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης, η οποία επραγματοποιήθη μεταξύ 1982 και 1989 και συμπεριέλαβε 197 ασθενείς με νόσο του Parkinson υπό αγωγή στη σελεγιλίνη (μέση δόση 10±1,8 mg/ημέρα, όριο διακύμανσης 5-10 mg, μέση διάρκεια θεραπείας 1,5±0,8 έτη, όριο διακύμανσης 0,3-4 έτη) και στην καρβιντόπα-L-dopa (32). Οι ασθενείς εχωρίσθησαν σε δυο ομάδες: η ομάδα 1 συμπεριέλαβε 65 ασθενείς στο στάδιο 2 ή 3 της Noehn-Yahr scale, που είχαν προσφάτως αρχίσει θεραπεία με L-dopa και δεν είχαν εκδηλώσει ημερήσιες διακυμάνσεις στην ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ η ομάδα 2 συμπεριέλαβε 132 ασθενείς με διακυμάνσεις στην ανταπόκριση, κυρίως των τύπων wearing-off ή end-of-dose deterioration και σε ελάχιστες περιπτώσεις του τύπου on-off. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής περιλαμβάνονται στον πίνακα 4. Μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρήθη στους ασθενείς χωρίς διακυμάνσεις στην ανταπόκριση, παρά σε αυτούς με διακυμάνσεις, αν και η διαφορά δεν ήτο στατιστικώς σημαντική. Οι ασθενείς με διακυμάνσεις επαρούσιασαν μεγαλύτερη επιδείνωση σε σχέση με τους χωρίς διακυμάνσεις: η διαφορά αυτή ήτο στατιστικώς σημαντική. Εξ άλλου, το ποσοστό των σταθεροποιημένων ασθενών ήτο το ίδιο στις δυο ομάδες. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με εκείνα άλλων μελετών (πίνακες 5 και 6) (32).

Πίνακας 5
Αποτελέσματα της επίδρασης της σελεγιλίνης σε ασθενείς με L-dopa, οι οποίοι είχαν εκδηλώσει διακυμάνσεις στην ανταπόκριση

Μελέτη και είδος	Ασθενείς	Μέση ηλικία (έτη)	Διάρκεια (έτη) νόσου / σελεγιλίνης	Βελτίωση ασθενείς / (%)
30, τυφλή	23	58	11 / 0,5	14 / 61%
319, ανοικτή	34	64	11 / 0,3	23 / 68%
1, τυφλή	19	56	10 / 0,1	11 / 58%
26, ανοικτή	42	63	6 / 0,1	21 / 50%
27, τυφλή	20	65	11 / 0,1	9 / 45%
23, ανοικτή	17	59	9 / 0,8	7 / 41%
1, τυφλή	28	55	7 / 1,5	18 / 64%
32, τυφλή	19	64	8 / 1,3	6 / 32%
1, τυφλή	50	61	9,5 / 0,5	29 / 58%
1, ανοικτή	146	63	10 / 2,0	67 / 51%
Σύνολον	398			215 / 54 %

Πίνακας 6
Αποτελέσματα της επίδρασης της σελεγιλίνης σε ασθενείς με L-dopa, οι οποίοι δεν είχαν εκδηλώσει διακυμάνσεις στην ανταπόκριση

Μελέτη και είδος	Ασθενείς	Μέση ηλικία (έτη)	Διάρκεια (έτη) νόσου / σελεγιλίνης	Βελτίωση ασθενείς / (%)
30, τυφλή	19	65	11 / 0,5	14 / 68%
19, ανοικτή	13	68	12 / 0,3	6 / 46%
26, ανοικτή	6	63	8 / 0,1	0 / 0%
23, ανοικτή	58	59	4 / 0,7	35 / 60%
32, τυφλή	16	62	- / -	7 / 44%
1, τυφλή	8	64	8 / 1,3	8 / 100%
13, τυφλή	30	58	1 / 0,6	22 / 73%
1, ανοικτή	54	63	10 / 2,0	29 / 54%
Σύνολον	204			121 / 59 %

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους 197 ασθενείς ήταν ήσσονος σημασίας, παρόμοιες με αναφερθείσες σε προηγούμενη μελέτη (28) και περιελάμβαναν ηυξημένη δυσκινησία, αϋπνία, άγχος, καταστολή, παραισθήσεις, ναυτία, πονοκεφάλους, εφίδρωση και απώλεια βάρους. Μόνο 20% των ασθενών στο στάδιο 2 ή 3 ανέπτυξαν απάντηση διακυμάνσεων κατά την περίοδο παρακολούθησής τους. Όλα αυτά τα συμπτώματα ήταν αναστρέψιμα σε μείωση της δόσης της L-dopa ή της σελεγιλίνης (32).

Κεντρικό συμπέρασμα της μελέτης αυτής: η σελεγιλίνη είναι περισσότερο αποτελεσματική όταν προστίθεται στα πρώιμα στάδια χορήγησης της L-

dopa παρά αργότερα και οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ολιγότερο ποσοστό επιδείνωσης της νόσου.

ΝΟΣΟΣ PARKINSON: ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΣΕΛΕΓΙΛΙΝΗ

Εισαγωγή

Στη μελέτη των Birkmayer και συνεργατών (31) διεπιστώθη ότι η προσθήκη σελεγιλίνης αναπληρώνει σημαντικώς την απολεσθείσα ανταπόκριση στη L-dopa, η οποία παρατηρείται σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με L-dopa/βενζεραζίδη. Ανεξαρτήτως, πάντως, του μηχανισμού που ερμηνεύει τη δράση αυτή της σελεγιλίνης, οι διαπιστώσεις αυτές δείχνουν ότι αυτή προλαμβάνει ή επιβραδύνει την εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, σε συνδυασμό με την ανακάλυψη ότι η αναστολή της δράσης της MAO προλαμβάνει στον άνθρωπο τον παρκινσονισμό που επάγεται από την MPTP, απέτελεσαν το έναυσμα για την πραγματοποίηση μελετών προκειμένου να διαπιστωθεί αν η χορήγηση σελεγιλίνης, ως μόνου φαρμάκου (μονοθεραπεία) μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με ήπιο ιδιοπαθή παρκινσονισμό υπό μη προηγούμενη αγωγή σε L-dopa.

Κλινικές μελέτες

Στον πίνακα 7 συνοψίζονται τα αποτελέσματα ορισμένων κλινικών μελετών (33-81). Από αυτές, συζητείται ιδιαίτερος η μελέτη DATADOR, η οποία ήρchiσε το 1987 στον Καναδά και στις ΗΠΑ και θεωρείται η μεγαλύτερη και καλύτερα σχεδιασθείσα και πραγματοποιηθείσα κλινική δοκιμή για τη μονοθεραπεία της σελεγιλίνης, αφού έγινε υπό την επίβλεψη της FDA και του αντίστοιχου οργανισμού του Καναδά (37). Η μελέτη αυτή διηρέυνησε την ενδεχόμενη συμβολή της τοκοφερόλης, αντιοξειδωτικής ουσίας που καταστρέφει τις ελεύθερες ρίζες και μπορεί να παρατείνει την ανάπτυξη των συμπτωμάτων του παρκινσονισμού. Οι μελέτες μετέβαλαν τις απόψεις των νευρολόγων για τη θεραπευτική αντιμετώπιση προσφάτως διαπιστωθέντων παρκινσονικών ασθενών (82).

Πίνακας 7

Αποτελέσματα κυριότερων κλινικών δοκιμών σχετικών με την αποτελεσματικότητα δόσεων 10 mg/ημέρα Σελεγιλίνης (Σ) στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου του Parkinson σε ασθενείς υπό μη προηγούμενη αγωγή σε L-dopa.

AALd: ασθενείς απαιτούντες L-dopa, ΧΠLd: μέσος χρόνος προ αναγκαίας χορήγησης L-dopa σε μήνες, ΟΦΑ: ολική φυσική ανικανότητα (μεταβολή από την τιμή βάσης), Ρ: placebo, Τ: τοκοφερόλη, α: διάστημα μεταξύ εκδήλωσης συμπτωμάτων και έναρξης θεραπείας, β: Webster Rating Scale, γ: Columbia University Rating Scale, δ: Northwestern University Disability Scale, δτ: διπλή τυφλή μελέτη, μσ: μη συγκριτική μελέτη, π: παράλληλη μελέτη, ↓: μείωση, ↑: αύξηση, -: μη σημαντική διαφορά

σε σχέση με P, *: σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) έναντι placebo, **: διαφορά έναντι τιμής βάσης ($p < 0,001$)

Μελέτη	Αριθμός ασθενών (μέση ηλικία σε έτη)	Στάδιο Hoehn & Yahr (HY) (μέση διάρκεια νόσου) ^a	Διάρκεια μελέτης, είδος και θεραπεία	Αποτελέσματα
33	Σ: 30 (55,2)	1,3	6 μήνες, μσ	AALd: 67% ΟΦΑ: ↓10% ^{β,**}
34,35	Σ: 27 (61), P: 25 (61)	1,5 (1,5)	3-52 εβδομάδες, δτ, π	AALd: Σ44%, P55% ΧΠLd: Σ18*, P12 ΟΦΑ: Σ↑3,2-4,5% ^{β,γ,δ} P↑3,5-4,5% ^{β,γ,δ}
36,37	T ή P 401 Σ ή/και T 399 (61)	Σ ή+ T 1,5 [2,2] T ή P 1,7 [2,4]	12 μήνες, δτ, π	Βλέπε κείμενο
38	Σ: 22 (61), P: 22 (60)	1,6 [2,4] 1,5 [2,1]	3 έτη, δτ, π	ΧΠLd: Σ: 15*, P: 10 ΟΦΑ ↓40-83%/έτος σε σχέση με P
39 40	20 (58) Σ: 46 (64,5) P: 38 (65,4)	2,7 [4,1] Σ: 1,8 P: 1,7	3 μήνες, δτ 3 μήνες, δτ,	ΟΦΑ: - AALd (3 μήνες): Σ4,5%, P18,4% Σ>PHY, UPDRS ($p < 0,001$)
41	50 (61,0)	[2,18]	αναδρομική μελέτη	Βλέπε κείμενο

Σε όλες τις μελέτες πλην μίας (33), η λειτουργική φυσική ανικανότητα των ασθενών συνεχώς επιδεινούνται, όμως στους ασθενείς υπό θεραπεία στη σελεγιλίνη ο βαθμός επιδείνωσης (και η βαρύτητα της νόσου) ήτο, σε κάθε χρονική στιγμή, μικρότερος σε σχέση με τους ασθενείς υπό placebo ή τοκοφερόλη.

Οι Csanda και Tarczy (33), μετά 6 μήνες χορήγησης σελεγιλίνης ανέφεραν συνολική βελτίωση 10%, έναντι 20 % στους 3 μήνες. Σε 10 ασθενείς η βελτίωση παρέμεινε σταθερή μετά 6 μήνες, 10 ασθενείς με ελαφρά βελτίωση στην αρχική φάση της μελέτης επαρουσίασαν υποτροπή μετά 5-6 μήνες, ενώ οι άλλοι 10 ασθενείς δεν αντεπεκρίθησαν σε μονοθεραπεία στη σελεγιλίνη. Δηλαδή 20/30 ασθενείς μετά το πέρας της μελέτης ηναγκάσθησαν να λάβουν άλλα φάρμακα. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι, παρά τα ανωτέρω αποτελέσματα, η σελεγιλίνη σαν μονοθεραπεία μπορεί να δειχθεί χρήσιμη, γιατί η άμεση χορήγηση L-dopa σε ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου του Parkinson μπορεί να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες (33).

Ο Myllylä και οι συνεργάτες του (34,35) ανέφεραν ότι ο μέσος χρόνος που εμεσολάβησε από την έναρξη της μονοθεραπείας με σελεγιλίνη ή placebo μέχρι την αναγκαστική χορήγηση L-dopa ήτο 545 ± 90 ημέρες για την ομάδα

της σελεγιλίνης έναντι 372±28 ημέρες για την ομάδα του *placebo* ($p=0,03$). Η συνολική φυσική ανικανότητα ήτο σημαντικώς μικρότερη στην ομάδα της σελεγιλίνης παρά στην ομάδα του *placebo* για διάστημα μέχρι 12 μήνες. Ο χρόνος κατά τον οποίο το μέσο ολικό αποτέλεσμα, με βάση την Columbia University Rating Scale, παρέμενε κάτω της τιμής βάσης ήτο μεγαλύτερος στην ομάδα της σελεγιλίνης έναντι του *placebo*, και η σημειωθείσα διαφορά των 3 μηνών δεν μπορεί να ερμηνεύσει τη διαφορά στους χρόνους έναρξης της χορήγησης L-dopa. Η σελεγιλίνη εδείχθη ότι ήτο καλώς ανεκτή, χωρίς εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Συμπέρασμα των συγγραφέων-ερευνητών είναι ότι η σελεγιλίνη παρατείνει το χρόνο έναρξης χορήγησης L-dopa σε παρκινσονικούς ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου, είναι αποτελεσματική ως προς τα συμπτώματα και πιθανώς επιβραδύνει την εξέλιξη της πορείας της νόσου (34,35).

Οι Tetrad και Langston (38), σε μια τυχαioποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη με *placebo* κλινική δοκιμή πραγματοποιηθείσα σε 54 παρκινσονικούς ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου, διεπίστωσαν ότι ο χρόνος αναγκαστικής χορήγησης L-dopa ήτο 548,9 ημέρες στην ομάδα της σελεγιλίνης έναντι 312,1 ημέρες στην ομάδα του *placebo*. Ο αριθμός των ασθενών που είχαν ανάγκη λήψης L-dopa στους 12 μήνες ήτο 12/27 (44%) στην ομάδα της σελεγιλίνης, έναντι 14/25 (56%) στην ομάδα *placebo*. Εξ άλλου, με βάση τις διάφορες κλίμακες ελέγχου της αποτελεσματικότητας, εδείχθη ότι η πορεία εξέλιξης της νόσου ήτο βραδύτερη στην ομάδα της σελεγιλίνης κατά 40-83% ανά έτος από ό,τι στην ομάδα του *placebo*. Συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι σε παρκινσονικούς ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου η μονοθεραπεία με σελεγιλίνη παρατείνει την ανάγκη χορήγησης L-dopa, πιθανώς λόγω επιβράδυνσης στην εξελικτική πορεία της νόσου που προκαλεί η σελεγιλίνη (38).

Σε μια τυχαioποιημένη διπλή τυφλή διασταυρούμενη κλινική δοκιμή, ο Teräväinen (39) χορήγησε σελεγιλίνη ή *placebo* σε 20 παρκινσονικούς ασθενείς, προκειμένου να μελετήσει τη σχετική σημασία της σελεγιλίνης στη σύνθεση και στο μεταβολισμό της ντοπαμίνης. Σε όλους τους ασθενείς η δόση της σελεγιλίνης ηξάνετο προοδευτικά, μέχρι την τιμή των 30 mg. Αυτός διεπίστωσε ότι η κλινική νευρολογική ανικανότητα (Columbia University Rating Scale) ήτο περίπου 10% μικρότερη στην ομάδα της σελεγιλίνης (30 mg) σε σχέση με την ομάδα του *placebo*, διαφορά ούτε στατιστικώς ούτε κλινικώς σημαντική. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η σελεγιλίνη χωρίς τη συγχορήγηση L-dopa δεν αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης, που παραμένει χαμηλή (39).

Το 1991 ανακοινώθησαν τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής (13 κέντρα) διπλής τυφλής, τυχαioποιημένης, ελεγχόμενης με *placebo* κλινικής δοκιμής (French Selegiline Multicenter Trial, FSMT) (40), η οποία εστόχευε να διερευνήσει τη δυνατότητα βελτίωσης της φυσικής ανικανότητας 99 παρκινσονικών ασθενών στα αρχικά στάδια της νόσου με τη χορήγηση για περίοδο 3

μηνών μόνο δόσεων σελεγιλίνης 10 mg/ημέρα (μονοθεραπεία). Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της σελεγιλίνης εβασίσθη στις κλίμακες Hoehn & Yahr (HY), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Schwab & England (SE). Η σελεγιλίνη σε σχέση με το *placebo* ευρέθη αποτελεσματικότερη ως προς την HY ($p < 0,001$), τη UPDRS ($p < 0,001$), και τη HDRS για χρόνο 3 μηνών ($p = 0,005$). Η χορήγηση L-dopa εκρίθη αναγκαία μόνο στο 18,4% των ασθενών υπό σελεγιλίνη, έναντι 45% των ασθενών υπό *placebo*. Η συνολική εντύπωση ήτο υπέρ της σελεγιλίνης: αποτυχία εσημειώθη στο 50% των ασθενών της ομάδας *placebo* έναντι 20% στους ασθενείς υπό σελεγιλίνη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήσαν σπάνιες και ήσσονος σημασίας. Γενικό συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι η σελεγιλίνη σε μονοθεραπεία με δόσεις 10 mg/ημέρα υπερέχει στατιστικώς του *placebo* ως προς τη βελτίωση των συμπτωμάτων (ταχεία βελτίωση συμπτωμάτων κινητικότητας) παρκινσονικών ασθενών στα αρχικά στάδια της νόσου κατά τους πρώτους 3 μήνες χορήγησης (40).

Σε μια αναδρομική μελέτη, στην οποία συμπεριελήφθησαν 50 παρκινσονικοί ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου, ο Mally συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με σελεγιλίνη με εκείνη συγχορήγησης σελεγιλίνης και L-dopa (41). Διεπιστώθη ότι η σελεγιλίνη ήτο αποτελεσματική στη μείωση της υποκινησίας, ενώ μικρότερη ήτο η βελτίωση της δυσκαμψίας. Η ελάττωση των συμπτωμάτων της νόσου ήτο βραδεία και ανεξάρτητη από τη βαρύτητά της. Η μονοθεραπεία με σελεγιλίνη διήρκησε κατά μέσο όρο 1 έτος και επαρουσίασε υψηλή διακύμανση μεταξύ των ασθενών (41).

Μελέτη DATATOP

Σκοπός της μελέτης DATATOP.- Στις αρχές του 1993 εδημοσιεύθησαν τα τελικά αποτελέσματα και συμπεράσματα της πολυκεντρικής μελέτης (28 ερευνητικά κέντρα και 34 ερευνητές) DATATOP (Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinson). Αυτή ήρχισε το 1987 στον Καναδά και στις ΗΠΑ υπό την επίβλεψη της FAD των ΗΠΑ και του αντίστοιχου Οργανισμού του Καναδά και συμπεριέλαβε 800 παρκινσονικούς ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου. Σκοπός της μελέτης ήτο να διερευνηθεί αν η μακροχρόνια θεραπεία με σελεγιλίνη (10 mg/ημέρα) και τοκοφερόλη (βιταμίνη E, γνωστή αντιοξειδωτική ουσία που παγιδεύει ελεύθερες ρίζες, ημερήσια δόση 2.000 Δ.Μ.) μπορεί να καθυστερήσει την ανάγκη χορήγησης L-dopa σε παρκινσονικούς ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία.

Σχεδιασμός της μελέτης DATATOP.- Οι ασθενείς είχαν χωρισθεί κατά τρόπο τυχαίο σε 4 ομάδες. Από αυτούς, οι 202 έλαβαν τοκοφερόλη και *placebo* σελεγιλίνης (ομάδα A), οι 199 *placebo* σελεγιλίνης και *placebo* το-

κοφερόλης (ομάδα Β), οι 202 σελεγιλίνη και *placebo* τοκοφερόλης (ομάδα Γ) και οι 197 σελεγιλίνη και τοκοφερόλη (ομάδα Δ). Κύριο κριτήριο για το τελικό σημείο (end point) της μελέτης ήτο η κρίση του ερευνητού αν ο ασθενής έφθασε σε λειτουργική ανικανότητα ικανή να απαιτήσει την έναρξη θεραπείας με L-dopa. Τα αποτελέσματα μιας πρώτης εκτίμησης δημοσιεύθηκαν το 1989 και εκρίθησαν θετικά για τη μονοθεραπεία των συγκεκριμένων ασθενών με σελεγιλίνη (36). Τα τελικά αποτελέσματα της θεραπείας με τοκοφερόλη μετά παρακολούθηση 14±6 μηνών, καθώς και της σελεγιλίνης εδημοσιεύθηκαν, όπως ανεφέρθη, στις αρχές του 1993 (37).

Αποτελέσματα της μελέτης DATATOP.- Τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται ως ακολούθως.

- Η *τοκοφερόλη* δεν είχε ευνοϊκή επίδραση στους ασθενείς, όσον αφορά την επιβράδυνση της λειτουργικής εξέλιξης της νόσου ή τη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων, ούτε παρατηρήθη κάποια αλληλεπίδραση μεταξύ τοκοφερόλης και σελεγιλίνης ($p=0,97$).

- Η *σελεγιλίνη ως μονοθεραπεία*, αντιθέτως, είχε ευνοϊκή επίδραση στις ανωτέρω παραμέτρους. Τα ευνοϊκά αποτελέσματα της σελεγιλίνης ήσαν σημαντικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών μονοθεραπείας, παρέμειναν θετικά και παρέτειναν σημαντικώς το χρόνο έναρξης θεραπείας με L-dopa. Η πιθανότητα να φθάσουν οι ασθενείς στο τελικό σημείο της μελέτης διέφερε σημαντικώς μεταξύ των ασθενών που έλαβαν σελεγιλίνη (με *placebo* ή τοκοφερόλη, ομάδες Γ και Δ) και αυτών που δεν είχαν λάβει σελεγιλίνη (ομάδες Α και Β): ο ολικός λόγος κινδύνου ήτο 0,50, και το περιθώριο εμπιστοσύνης 95% εκυμαίνεται μεταξύ 0,41 και 0,62 ($p<0,001$). Ο μέσος χρόνος αναγκαστικής έναρξης της θεραπείας με L-dopa υπελογίσθη σε 719 ημέρες για τους των ομάδων Γ και Δ και σε 454 ημέρες για τους ασθενείς των ομάδων Α και Β, δηλαδή παρατηρήθη μια διαφορά της τάξης των 9 μηνών. Ο ολικός λόγος κινδύνου για τη μονοθεραπεία με σελεγιλίνη, που κατ' αρχήν θεωρείται σημαντικός, δεν παρέμεινε σταθερός καθ' όλη τη διάρκεια των 24 μηνών παρακολούθησης: από 0,35 (περιθώριο εμπιστοσύνης 95% 0,21-0,58) στους πρώτους 6 μήνες ηυξήθη σε 0,38 (περιθώριο εμπιστοσύνης 95% 0,21-0,58) στους επόμενους 6 μήνες, σε 0,77 (περιθώριο εμπιστοσύνης 95% 0,52-1,15) στους τρίτους 6 μήνες και σε 0,85 (περιθώριο εμπιστοσύνης 95% 0,45-1,65) μετά 18 μήνες. Στους ασθενείς υπό μονοθεραπεία με σελεγιλίνη, τα διάφορα κριτήρια τα οποία ετέθησαν για την εκτίμηση της πορείας της νόσου εσημείωσαν βελτίωση τους πρώτους 3 μήνες, ενώ η κινητικότητα επεδεινώθη σε διακοπή της θεραπείας.

Συμπεράσματα.- Η σελεγιλίνη για δόσεις της 10 mg/ημέρα, όχι όμως και η αντιοξειδωτική ουσία τοκοφερόλη (2.000 ΔΜ/ημέρα), παρατείνει την έναρξη της αναγκαστικής χορήγησης L-dopa σε παρκινσονικούς ασθενείς στα αρχι-

κά στάδια της νόσου, οι οποίοι δεν έχουν λάβει αντιπαρκινσονική φαρμακευτική αγωγή. Εξ άλλου, ο μηχανισμός, που είναι υπεύθυνος για την ευεργετική αυτή δράση της σελεγιλίνης, δεν είναι ακόμη τελείως διευκρινισμένος.

ΑΝΟΧΗ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΣΕΛΕΓΙΛΙΝΗΣ

Σύνδρομο τυραμίνης

Στις δόσεις που συνήθως χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νόσου του Parkinson, η σελεγιλίνη δεν αναστέλλει σημαντικά τη MAO-A και κατά συνέπεια δεν προκαλεί το σύνδρομο τυραμίνης (cheese effect) (βλέπε φαρμακολογικές ιδιότητες σελεγιλίνης): υπέρ της άποψης αυτής συνηγορούν και τα αποτελέσματα των διάφορων κλινικών μελετών. Πάντως, σε ασθενείς υπό καταστολή που λαμβάνουν υψηλές δόσεις σελεγιλίνης (30 mg/ημέρα) συνιστάται για λόγους προφυλακτικούς ο περιορισμός λήψης τυραμίνης με τη διατροφή. Πονοκέφαλοι, συχνό φαινόμενο υπερτασικής κρίσης επαγόμενης από τυραμίνη, παρατηρήθηκαν στο 2,5-26% των ασθενών υπό σελεγιλίνη, ποσοστό παρόμοιο με εκείνο σε ασθενείς υπό *placebo* με ή χορήγηση L-dopa. Σε ορισμένους ασθενείς ανεφέρθη ορθοστατική αρτηριακή υπόταση, η οποία σε 2 περιπτώσεις συνοδεύθη με συγκοπή.

Δυσκινησία

Η συμπληρωματική χορήγηση σελεγιλίνης (10 mg/ημέρα) προέκάλεσε δυσκινησία κατά μέσο όρο στο 28% (4-90%) των ασθενών υπό L-dopa. Η ενέργεια αυτή συνήθως εκδηλώνεται εντός των 2 πρώτων εβδομάδων από την προσθήκη της σελεγιλίνης και σχετίζεται με αύξηση της συγκέντρωσης της L-dopa, σαν αποτέλεσμα ενίσχυσης της ντοπαμινεργικής λειτουργίας. Τα σύνδρομα δυσκινητικότητας αίρονται με μείωση της δόσης της L-dopa.

Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της σελεγιλίνης σε συγχορήγησης της με L-dopa, που κατεγράφησαν σε 971 ασθενείς, συνοψίζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8

Συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη συγχορήγηση σελεγιλίνης και L-dopa σε 971 ασθενείς

<i>Ανεπιθύμητη ενέργεια</i>	<i>Αριθμός ασθενών</i>	<i>Ποσοστό (%)</i>
-----------------------------	------------------------	--------------------

Ηυξημένη δυσκινησία	119	12,2
Ναυτία	64	6,6
Ζάλη	48	4,9
Σύγχυση	38	3,9
Ορθοστατική υπόταση	35	3,6
Αϋπνία, έντονα όνειρα	33	3,4
Άγχος, ακαθισία	33	3,4
Ψευδαισθήσεις	30	3,1
Ξηροστομία	26	2,7
Ψυχώσεις	17	1,7

Σε *μονοθεραπεία* η σελεγιλίνη παρουσιάζει ολίγες και ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Όπως προκύπτει από τη μελέτη DATATOP, τα ανεπιθύμητα συμπτώματα ήταν γενικώς ασυνήθη και παρόμοια σε συχνότητα στις 4 ομάδες ασθενών. Από τα 63 συμπτώματα μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας που ανεφέρθησαν τουλάχιστον για μια φορά, ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας, μόνο η ναυτία ήταν δυσαναλόγως ηυξημένη: μια περίπτωση στην ομάδα Β (ασθενείς μόνο υπό *placebo*), καμία στην ομάδα Α (ασθενείς υπό τοκοφερόλη), 2 στην ομάδα Γ (ασθενείς υπό σελεγιλίνη) και 6 στην ομάδα Δ (ασθενείς υπό σελεγιλίνη και τοκοφερόλη). Σε 18 άτομα της ομάδας Γ και 11 άτομα της Δ παρατηρήθησαν μυοσκελετικές βλάβες και καρδιακές αρρυθμίες, έναντι ουδενός της ομάδας Α και 6 ατόμων της Β. Μόνο αρρυθμίες επαρουσίασαν 4 άτομα της ομάδας Γ, 4 της ομάδας Δ, 1 της ομάδας Α και κανένα της ομάδας Β. Οι καρδιακές αρρυθμίες δεν εκρίθησαν επικίνδυνες για τη ζωή των ασθενών και περιελάμβαναν ηυξημένες πρώιμες κοιλιακές συστολές (1 άτομο υπό *placebo* και 1 άτομο υπό τα δυο φάρμακα), υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (1 άτομο υπό σελεγιλίνη και 1 άτομο υπό σελεγιλίνη και τοκοφερόλη) και βραδυκαρδία με μεταβλητό βαθμό κολποκοιλιακό αποκλεισμό (3 άτομα υπό σελεγιλίνη και 2 άτομα υπό σελεγιλίνη και τοκοφερόλη). Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν παρατηρήθησαν μεταβολές στην αρτηριακή πίεση ή στις σφύξεις οφειλόμενες στη χορήγηση του φαρμάκου.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Σελεγιλίνη και συμπαθομιμητικές αμίνες

Όπως ανεφέρθη, η χορήγηση δόσεων σελεγιλίνης 10 mg/ημέρα σε παρκινσονικούς ασθενείς δεν επηρεάζει, σε κλινικώς εκδηλούμενο βαθμό, τη δράση της ΜΑΟ-Α και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν αντενδείξεις για την ταυτόχρονη χορήγηση σελεγιλίνης και άλλων φαρμακευτικών παρασκευασμάτων που περιέχουν συμπαθομιμητικές αμίνες, όπως π.÷. εφεδρίνη. Όμως, οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι η σελεγιλίνη σε δόσεις μεγαλύτερες των 10 mg/ημέρα επηρεάζει τη δραστηριότητα της ΜΑΟ-Α (1).

Σελεγιλίνη και πεθιδίνη

Σε ασθενή ηλικίας 56 χρόνων υπό αγωγή στη σελεγιλίνη (5 mg δυο φορές την ημέρα), εχορηγήθη, για περισσότερες από 3 ημέρες, δόση 325 mg πεθιδίνης (μεπεριδίνη) για μετεγχειρητική αναλγησία, με αποτέλεσμα ο ασθενής να παρουσιάσει παραλήρημα, διέγερση και μυϊκή δυσκαμψία. Η χορήγηση και των δυο φαρμάκων διεκόπη και εντός 4-5 ημερών εξηφανίσθησαν τα συμπτώματα αυτά (1). Επειδή έχουν αναφερθεί θανάσιμες αλληλεπιδράσεις μεταξύ πεθιδίνης και άλλων μη εκλεκτικών αναστολέων της MAO, συνιστάται η μη συγχορήγηση σελεγιλίνης με πεθιδίνη και με άλλες αναλγητικές ουσίες με ιδιότητες ανάλογες προς τα οπιούχα.

Σελεγιλίνη και φλουοξετίνη

Επίσης πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση σελεγιλίνης και του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου φλουοξετίνη: σε δυο παρκινσονικούς ασθενείς που ελάμβαναν και τα δυο φάρμακα παρατηρήθη μανία, ρίγη, εφίδρωση και αρτηριακή υπέρταση (1). Και οι μη εκλεκτικοί αναστολείς της MAO αντιδρούν με φλουοξετίνη, προκαλώντας έντονο σεροτονεργικό σύνδρομο με επικίνδυνες επιπτώσεις στους ασθενείς (1). Επειδή η φλουοξετίνη απομακρύνεται βραδέως από το σώμα, μεταξύ της διακοπής χορήγησής της και έναρξης θεραπείας με σελεγιλίνη πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 2 εβδομάδες, διάστημα που μπορεί να παραταθεί μέχρι και 5 εβδομάδες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου του Parkinson στοχεύει στην αποκατάσταση της ελλειμματικής ντοπαμινεργικής δράσης στη μέλαινα ουσία και μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση πρόδρομων ουσιών της ντοπαμίνης, αγωνιστών ή αντιχολινεργικών ουσιών. Λόγω παρενεργειών των αντιχολινεργικών φαρμάκων, η θεραπεία με L-dopa, σε συνδυασμό με αναστολέα της περιφερικής αποκαρβοξυλάσης (αποφυγή μεταβολισμού, εκτός του εγκεφάλου, του φαρμάκου προς ντοπαμίνη), θεωρείται η επικρατέστερη (1).
2. Η σελεγιλίνη, σε δόσεις 10 mg/ημέρα χορηγούμενες σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, είναι μόνιμος εκλεκτικός αναστολέας της μονοαμινο-οξειδάσης Β στον εγκέφαλο. Μέσω της δράσης της αυτής, η σελεγιλίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ντοπαμίνης στη μέλαινα ουσία και μπορεί να προστατεύσει τους νευρώνες έναντι βλάβης από ελεύθερες ρίζες και ενδεχομένως από εξωγενείς νευροτοξίνες. Λόγω της εκλεκτικότητάς της, η σελεγιλίνη για την ανωτέρω δόση δεν προκαλεί το φαινόμενο της τυραμίνης.

3. Σύμφωνα με την FDA, σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, συγκρίνοντας τις επιδράσεις της προσθήκης σελεγιλίνης ή *placebo* σε ασθενείς υπό θεραπεία στη L-dopa/καρβιντόπα, εδείχθη η αποτελεσματικότητα της σελεγιλίνης όσον αφορά τη μεταβολή από την τιμή βάσης της ημερήσιας δόσης L-dopa και καρβιντόπα, το χρόνο εκτός διακυμάνσεων και την αυτοεκτιμούμενη από τους ασθενείς επιτυχία της θεραπείας. Ευεργετικά αποτελέσματα εσημειώθησαν και σε άλλες παραμέτρους, όπως είναι π.χ. η μείωση της ακινησίας στο τέλος της δόσης, η μείωση του τρόμου και της σιαλόρροιας, η βελτίωση της ομιλίας και της ικανότητας ένδυσης και η βελτίωση της ανικανότητας για βάδισμα (43).

4. Σε ασθενείς υπό αγωγή σε L-dopa/καρβιντόπα και σελεγιλίνη, η συνιστούμενη ημερήσια δόση της σελεγιλίνης είναι 10 mg, χορηγούμενα σε 2 επιμέρους δόσεις: 5 mg κατά το πρόγευμα και 5 mg κατά το γεύμα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι μεγαλύτερες δόσεις επιφέρουν και πρόσθετο ευεργετικό αποτέλεσμα. Εξ άλλου, υψηλότερες δόσεις σελεγιλίνης πρέπει να αποφεύγονται και λόγω μεγαλύτερου κινδύνου από ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

5. Σε ασθενείς υπό θεραπεία με L-dopa, 2-3 ημέρες από την προσθήκη σελεγιλίνης στο δοσολογικό σχήμα πρέπει να γίνεται προσπάθεια μείωσης των δόσεων L-dopa/καρβιντόπα κατά 10-30%: σε συνέχιση της θεραπείας με σελεγιλίνη είναι ενδεχόμενη η περαιτέρω μείωση των δόσεων L-dopa/καρβιντόπα.

6. Τα αποτελέσματα πρόσφατων κλινικών δοκιμών σε σχετικά μεγάλο αριθμό παρκινσονικών ασθενών στα αρχικά στάδια της νόσου που δεν είχαν λάβει προηγουμένως άλλη φαρμακευτική αγωγή, έδειξαν ότι η χορήγηση στους ασθενείς αυτούς μόνο δόσεων 10 mg σελεγιλίνης (μονοθεραπεία) παρέτειναν την ανάγκη χορήγησης L-dopa. Την παράταση αυτή 2 μελέτες απέδωσαν σε προστατευτική δράση της σελεγιλίνης επί των εκφυλιζόμενων ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας (36-38), 3 άλλες μελέτες σε αντιπαρκινσονική δράση της σελεγιλίνης επί των συμπτωμάτων της νόσου (34,40,42) και μια 6ς σε επίδραση της σελεγιλίνης στην ταχύτητα εξέλιξης της πορείας της νόσου (1).

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

1. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σελεγιλίνης σαν συμπληρωματικό φάρμακο της θεραπείας παρκινσονικών ασθενών με L-dopa/αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης της L-dopa και με διακυμάνσεις στην αποτελεσματικότητα της L-dopa πριν από την ώρα την καθορισμένη για τη λήψη της επόμενης δόσης της (end-of-dose deterioration) θεωρείται διεθνώς καλώς τεκμηριωμένη. Η κυκλοφορία της σελεγιλίνης για την ένδειξη αυτή είναι από πολλών ετών εγκεκριμένη στις περισσότερες Χώρες του Κόσμου, περιλαμ-

βανόμενων των Χωρών-Μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, των ΗΠΑ, του Καναδά, της Αυστραλίας κ.ά.

2. Σε ένα μεγάλο αριθμό κλινικών δοκιμών καλώς σχεδιασμένων και δημοσιευμένων στα εγκυρότερα ιατρικά περιοδικά του Κόσμου εδείχθη ότι η σελεγιλίνη χορηγούμενη μόνη (μ ο ν ο θ ε ρ α π ε ί α) σε παρκινσονικούς ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως άλλη φαρμακευτική αγωγή, παρατείνει την ανάγκη χορήγησης L-dopa.

3. Κρίνεται σκόπιμο να τονισθεί ότι η μεγαλύτερη μελέτη σε αριθμό ασθενών (880), ερευνητικών κέντρων (28) και ερευνητών (34), γνωστή ως DATATOP, επεχορηγήθη και επραγματοποιήθη υπό την επίβλεψη της Food and Drug Administration και του αντίστοιχου Οργανισμού του Καναδά. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης αυτής, που εδημοσιεύθησαν το 1989, εθεωρήθησαν ενθαρρυντικά και η FDA ανέμενε την επιβεβαίωσή τους με τη συμπλήρωση της μελέτης, για έγκριση χορήγησης της σελεγιλίνης ως μονοθεραπεία σε παρκινσονικούς ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου, η οποία έγινε προσφάτως (*The New England Journal of Medicine*, 1993).

4. Με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών προτείνεται η έγκριση χορήγησης της σελεγιλίνης (10 mg/ημέρα) ως μονοθεραπεία παρκινσονικών ασθενών στα αρχικά στάδια της νόσου, οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε άλλη φαρμακευτική αγωγή.

Αθήνα 25 Νοεμβρίου 1995

Σταύρος Τ. Πλέσσας

Καθηγητής Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών

Επιστημονικός Διευθυντής των Περιοδικών

Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής, Ελληνική Έκδοση
Epileptische Kliniken Farmakologias kai Farmakokinetikes, International Edition

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Chrisp P., Mammen G.J., Sorkin E.M.: Selegiline. A review of its pharmacology, symptomatic benefits and protective potential in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1: 228-248 (1991)
2. Heinonen E.H., Lammintausta R.: A review of pharmacology of selegiline. *Acta Neurol. Scand.* 84 (Suppl. 136): 41-59 (1991)
3. Knoll J.: Pharmacological basis of the therapeutic effect of (-)-deprenyl in age-related neurological diseases. *Medic. Res. Rev.* 12: 505-524 (1992)

4. Birkmayer R., Riederer P., Youdin M.B., Linauer W.: The potentiation of the antikinetic effect after L-dopa treatment by an inhibitor of MAO-B, deprenyl. *J. Neural. Transm.* 36: 303-326 (1975)
5. Birkmayer W.: Deprenyl (Selegiline) in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 68 (Suppl. 95): 103-106 (1983)
6. Schnaitman C., Erwin V.G., Greenawalt J.W.: The submitochondrial localization of MAO. An enzymatic marker for the outer membrane of rat liver mitochondria. *J. Cell Biol.* 32: 719-735 (1967)
7. Schoenberg B.S., Osuntokun B.O., Adeuja A.O.G., Bademosi O., Nottidge V., Anderson D.W., et al.: Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural United States and in the rural Nigeria: door to door community studies. *Neurology* 38: 645-646 (1988)
8. Baronti F., Davis T.L., Boldry R.C., Mouradian M.M., Chase T.N.: Deprenyl effects on levodopa pharmacodynamics, mood and free radical scavenging. *Neurology* 42: 541-544 (1992)
9. Knoll J.: (-)Deprenyl-Medication: A strategy to modulate the age-related decline of the striatal dopaminergic system. *J. Am. Geriatr. Soc.* 40: 839-847 (1992)
10. Cohen G., Spina M.B.: Deprenyl suppresses the oxidant stress associated with increased dopamine turnover. *Ann. Neurol.* 26: 689-690 (1989)
11. Halliwell B.: Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. *Acta Neurol. Scand.* 80 (Suppl. 126): 23-33 (1989)
12. Marsden C.D.: Parkinson's Disease. *Lancet* 335: 948-952 (1990)
13. Przuntek H., Kuhn W.: The effect of R-(-)-deprenyl in *de novo* Parkinson patients on combination therapy with levodopa and decarboxylase inhibitor. *J. Neural. Transm.* 25 (Suppl.): 97-104 (1987)
14. Kish S.J., Morno C, Hornykiewicz O.: Glutathione peroxidase activity in Parkinson's disease brain. *Neurosci. Lett.* 58: 343-346 (1985)
15. Langston J.W., Ballard P., Tetrud J.W., Irwin I.: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidin-analog synthesis. *Science* 219: 978 (1983)
16. Knoll J.: Deprenyl (selegiline): the history of its development and pharmacological action. *Acta Neurol. Scand.* 68 (Suppl. 95): 57-80 (1983)
17. Bretton Ch., Benakis A., Plessas Ch., Bouvier Cl.: Pharmacokinetics in man of Jumex, selective MAO-B inhibitor, antiparkinsonian drug. *USGEB Bull. No 2:* 44 (1982)
18. Golbe L.J., Langston J.W., Shoulson I.: Selegiline and Parkinson's disease. Protective and symptomatic considerations. *Drugs* 39: 646-651 (1990)
19. Rinne U.K.: R-(-)-deprenyl as an adjuvant to levodopa in the treatment in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 25 (Suppl.): 149-155 (1987)
20. Streifler M., Vardi J., Borenstein N., Rabey M.J., Flechter S.: Beta-type monoamine oxidase (M.A.O.) inhibitors in long term levodopa-treated

- parkinsonism: a combined clinical trial with L-deprenyl. *Curr. Ther. Res.* 27: 643-648 (1980)
21. Wajbort J., Kartmazov K., Oppenheim B., Barkey R., Youdin M.B.H.: The clinical and biochemical investigation of (-)deprenyl in Parkinson's disease with special reference to the "on-off" effect. *J. Neural. Transm.* 55: 201-215 (1982)
 22. Ruggieri S., Denaro A., Meco G., Stocchi F., Agnoli A.: Multicenter trial of Deprenyl in Parkinson disease. *Ital. J. Neurol. Sci.* 7: 133-137 (1986)
 23. Giovannini P., Martignoni E., Piccolo I., Pacchetti C., Grassi M.P., Nappi G., Caraceni T.: (-) Deprenyl in Parkinson's disease: a two-year study in the different evolutive stages. *J. Neural. Transm.* 22 (Suppl.): 235-246 (1986)
 24. Csanda E., Antal J., Antony M., Csanaky A.: Experiences with L-deprenyl in Parkinsonism. *J. Neural. Transm.* 43: 263-269 (1978)
 25. Streifler M., Rabey M.J.: Long-term effects of L-deprenyl in chronic levodopa treated parkinsonian patients. *J. Neural. Transm.* 19 (Suppl.): 265-272 (1983)
 26. Gerstenbrand F., Ransmayr G., Poewe W.: Deprenyl (selegiline) in combination treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 68
 27. Presthus J., Hajba A.: Deprenyl (selegiline) combined with levodopa and a decarboxylase inhibitor in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 68 (Suppl. 95): 127-133 (1983)
 28. Lieberman A., Gopinathan G., Neophytides A.: Deprenyl versus placebo in Parkinson's disease: a double-blind study. *N.Y. State J. Med.* 87: 646-649 (1987)
 29. Heinonen E.H., Rjone U.K., Tueminen J.: Selegiline in the treatment of daily fluctuations in disability of parkinsonian patients with long-term levodopa treatment. *Acta Neurol. Scand.* 80 (Suppl. 126): 113-118 (1989)
 30. Lees A.J., Kohout L.J., Shaw K.M., Stern G.M., Elsworth J.D., Sandler M., Youdim M.B.H.: Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 2: 791-795 (1977)
 31. Birkmayer W., Knoll J., Riederer P., Youdin M.B.H., Hars V., Marton J.: Increased life expectancy resulting from addition of L-deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: a longterm study. *J. Neural. Transm.* 64:
 32. Lieberman A.: Long-term experience with selegiline and levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 42 (Suppl. 4): 32-36 (1992)
 33. Csanda E., Tarczy M.: Selesiline in the early and late phases of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 25 (Suppl.): 105-113 (1987)
 34. Myllyla V.V., Sotaniemi K.A., Tuominen J., Heininen E.H.: Selegiline as primary treatment in early phase Parkinson's disease - an interim report. *Acta Neurol. Scand.* 126: 177-182 (1989)
 35. Myllyla V.V., Sotaniemi K.A., Vuorinen J.A, Heininen E.H.: Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 42: 339-343 (1992)

36. The Parkinson Study Group: Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 321: 1364-1371 (1989)
37. The Parkinson Study Group: Effect of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 328: 176-183 (1993)
38. Tetrad J.W., Langston W.: The effect of deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science* 245: 519-522 (1989)
39. Teravainen H.: Selegiline in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 81: 333-336 (1990)
40. Allain H., Cougnard J., Neukirch H.-C.: Selegiline in de novo parkinsonian patients: The French selegiline multicenter trial (FSMT). *Acta Neurol. Scand.* 84 (Suppl. 136): 73-78 (1991)
41. Mully J.: Some new aspects of the effect of (-)deprenyl in Parkinson's disease - a retrospective study. *J. Neural Transm. [P.-D. Sect.]* 4: 155-164 (1992)
42. Lieberman A.: Dopamine agonists used as monotherapy in de novo PD patients. *Neurology* 42 (Suppl. 4): 37-40 (1992)
43. Nightingale S.L.: From the Food and Drug Administration. *J. Am. Med. Assoc.* 262: 2503 (1989)