



Rola selegiliny w leczeniu choroby Parkinsona i innych schorzeń neurologicznych

The role of selegiline in the treatment of Parkinson's disease and other neurological disorders

JAROSŁAW SŁAWEK

Z Oddziału Neurochirurgii Czynnościowej i Chorób Układu Pozapiramidowego
Kliniki Neurochirurgii Akademii Medycznej w Gdańsku

STRESZCZENIE. *Cel.* Przegląd stanu wiedzy na temat selegiliny, jednego z najczęściej stosowanych leków w neurologii i geriatry (choć budzącego wiele kontrowersji). *Poglądy.* Selegilina jest selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminoooksydazy typu B (MAO-B). W ciągu ostatnich lat ukazało się wiele prac na temat wartości, bezpieczeństwa i klinicznego jej zastosowania, które porządkują naszą wiedzę o leku i powinny skłaniać do racjonalnego jej stosowania. Selegilina jest lekiem o słabym działaniu, zmniejszającym objawy choroby Parkinsona, polecanym do leczenia wczesnego okresu choroby. Według wielu autorów pozwala to odłożyć w czasie moment włączenia lewodopy, a także podczas stosowania jej w połączeniu z lewodopą obniżyć jej dawkę. Najwięcej nadziei wiązano jednak z neuroprotektynym działaniem selegiliny, którego jednakże w sposób jednoznaczny nie udało się potwierdzić. Działanie neuroprotektynne selegiliny polegać miało na zmniejszeniu nasilenia powstawania wolnych rodników (teoria stresu oksydacyjnego) w procesie rozkładu dopaminy przez MAO-B. Nowe nadzieje budzą badania nad neuroprotektynnym działaniem dezmetyleselegiliny, jednego z metabolitów selegiliny, który działa jednak nie poprzez zahamowanie MAO-B, ale poprzez wpływ na zjawiska apoptozy. Selegilina badana była także w leczeniu zaburzeń poznawczych i zachowania w chorobie Alzheimera, w narkolepsji, zespole nadpobudliwości ruchowej i zaburzeń uwagi u dzieci. *Wnioski.* Selegilina jest lekiem o słabym działaniu objawowym i nie potwierdzonym (ale przez wielu autorów podzielanym) działaniu neuroprotektynnym. Jej zastosowanie w chorobie Alzheimera, narkolepsji oraz chorobie tików wymaga dalszych badań. Należy pamiętać, że nie jest ona całkowicie pozbawiona działań ubocznych i wchodzi w liczne interakcje z innymi lekami, co jest szczególnie ważne u ludzi starszych.

SUMMARY. *Aim.* To summarize current knowledge about one of the drugs most frequently used in neurology and gerontology – the still highly controversial selegiline. *Review.* Selegiline is a selective, irreversible inhibitor of monoaminoxigenase type B (MAO-B). Many papers have been recently published concerning the efficacy, tolerability and safety of selegiline in Parkinson's disease. The publications systematize our knowledge about the drug and should influence its rational use in clinical practice. Selegiline is a useful drug producing a modest benefit, mostly in an early stage of the disease. According to many authors it may either delay the time when levodopa is necessary, or when administered concomitantly, allows to decrease the levodopa dose. Great hopes have been raised by the alleged neuroprotective action of selegiline – unfortunately, no such effect of the drug has been univocally proved so far. This mode of action is supposed to result from inhibition of free radicals formation in the process of dopamine metabolism due to inhibition of MAO-B. According to recent research, this neuroprotection may be obtained in a way unrelated to MAO-B inhibition, but due to antiapoptotic activity of desmethylselegiline, one of selegiline metabolites. Selegiline was also used in clinical trials in Alzheimer's disease, narcolepsy and attention-deficit hyperactivity disorder in children. *Conclusions.* Selegiline is a useful, but rather weak drug in the symptomatic treatment of Parkinson's disease, with no proven neuroprotective action (although many authors believe in such a mechanism). Its use in Alzheimer's disease, narcolepsy and Tourettism requires further study. Despite its wide use, possible side effects of selegiline should be kept in mind, as well as its relatively numerous potential interactions with other drugs, especially in the elderly.

Słowa kluczowe: selegilina / choroba Parkinsona / choroba Alzheimera / neuroprotekcja
Key words: selegiline / Parkinson's disease / Alzheimer's disease / neuroprotection

Choroba Parkinsona jest przewlekłą zwyrodnieniową chorobą układu nerwowego, u podłoża której leży zanik komórek istoty czarnej śródmózgowia. Z uwagi na częstość występowania (w populacji europejskiej ok. 160 przypadków na 100 tys. populacji ogólnej) stanowi ona jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób w populacji szczególnie ludzi powyżej 65 roku życia i stanowi jedną z najczęstszych chorób jakimi zajmuje się neurologia. Wiadomo także, że objawy choroby pojawiają się, gdy ilość komórek istoty czarnej ulegnie zmniejszeniu o 50%, co przemawia za istnieniem przedklinicznego, bezobjawowego stadium choroby [1]. Hipoteza tzw. długiej latencji została zaproponowana w 1983 r. przez Calne i Langston. Według tych autorów pierwotny czynnik uszkadzający działa we wczesnym okresie życia, zmniejszając populację komórek istoty czarnej, która osiąga „krytyczny” punkt (pojawienie się objawów klinicznych) po okresie latencji związanej z fizjologicznym starzeniem się [2]. W nowszych badaniach – metoda pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) z użyciem znakowanej fluorodopy – okres przedkliniczny choroby ocenia się na ok. 3,1 lat [3], a w badaniach pośmiertnych na 4,7 lat [4]. Okres przedkliniczny choroby, a także powolny okres narastania objawów w początkowym stadium choroby wydają się dostatecznie długie, aby możliwe było leczenie zwalniające proces uszkodzenia komórek, czyli leczenie neuroprotekcyjne. Wraz z rozwojem teorii stresu oksydacyjnego jako najważniejszego mechanizmu uszkodzenia komórek istoty czarnej w chorobie Parkinsona, selegilina (wcześniej L-deprenyl), zaczęła budzić nadzieje jako lek neuroprotekcyjny [5], mimo że początkowo odkryto jedynie jej przeciwdepresyjne działanie. Deprenyl został zsyntetyzowany na Węgrzech przez Knolla i wsp. w 1964 r. [6, 7]. Początkowo wydawało się, że jego blokujący wpływ na monoamino-

oksydazę typu B (MAO-B) ma działanie antydepresyjne. Rozkład dopaminy przez MAO-B związany jest z produkcją znacznej ilości wolnych rodników, które mają działanie uszkadzające. Zahamowanie jej rozkładu miałyby chronić komórki istoty czarnej przed uszkodzeniem. Przesłanki te stały się punktem wyjścia do podjęcia prac klinicznych nad neuroprotekcijnym działaniem selegiliny nie tylko w chorobie Parkinsona, ale także w innych schorzeniach neurodegeneracyjnych. W badaniach poświęconych neuroprotekcijnemu działaniu selegiliny odkryto jej działanie objawowe (poprawa objawów klinicznych choroby Parkinsona), co paradoksalnie spowodowało, że niemożliwa stała się ocena jej działania zwalniającego postęp choroby [8]. Dodatkowo badano przydatność selegiliny w leczeniu zaburzeń zachowania i zaburzeń poznawczych w chorobie Alzheimera, jej skuteczność w narkolepsji, a ostatnio także w leczeniu choroby tików (Gilles de la Tourette'a) szczególnie z towarzyszącymi jej zaburzeniami koncentracji i uwagi (zespół ADHD). Ilość preparatów selegiliny dostępnych na rynku i znaczna częstość jej stosowania w praktyce klinicznej przez neurologów, psychiatrów, geriatrów i lekarzy rodzinnych skłania do przyjrzenia się aktualnej wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku.

BUDOWA CHEMICZNA I MECHANIZM DZIAŁANIA LEKU

Selegilina jest silnym, nieodwracalnym, selektywnym inhibitorem enzymu rozkładającego monoaminy: monoaminooksydazy typu B (MAO-B). Monoaminooksydaza (MAO) istnieje w dwóch formach, oznaczanych jako typ A i B. Funkcja MAO polega na katalizowaniu w drodze oksydacyjnej deaminacji różnych amin biogennych (noradrenalina,

dopamina, serotonina), jak i pochodzących z pożywienia (np. tyramina). MAO zlokalizowana jest na zewnętrznej błonie mitochondriów zarówno w mózgu, jak i wielu innych tkankach [9]. MAO-B rozkłada głównie fenyletyloaminę i dopaminę i jest zlokalizowana w obrębie neurogleju. Jest ona selektywnie blokowana przez selegilinę. Selektywność selegiliny zależy jednak od jej dawki. Po doustnym podaniu ochotnikom 20 mg selegiliny dziennie przez 13–16 dni, obserwowano nasilenie reakcji na tyraminę (wzrost ciśnienia tętniczego), co wg autorów badania było związane z utratą selektywności i blokowaniem także MAO-A. Efekt ten nie występuje przy dawce dobowej selegiliny wynoszącej 10 mg [10]. Działanie selegiliny ma także charakter nieodwracalny. Po odstawieniu leku czas trwania efektu blokowania MAO-B jest długi zarówno u zdrowych, jak i chorych z chorobą Parkinsona, co skłania wielu autorów do poglądu, że przyjęta w praktyce klinicznej częstość jej podawania powinna być niższa [9]. Niższe dawki powodują prawdopodobnie również efekt kliniczny poprzez inny niż blokowanie MAO-B mechanizm działania. Zatem dawki powyżej 10 mg oraz zwiększona częstość podawania selegiliny mogą prowadzić do utraty selektywności jej działania i stwarzać ryzyko wzrostu ciśnienia tętniczego po ekspozycji na zawartą w wielu pokarmach tyraminę (tzw. *cheese effect*) [11, 12]. Powrót funkcji MAO-B w obrębie płytek krwi do stanu sprzed podania leku zajmuje aż 3 tygodnie. Ocenia się, że w mózgu u ludzi, podanie selegiliny w dawkach terapeutycznych powoduje spadek oksydacji dopaminy aż o 63%, bez narażenia na wzrost ciśnienia [7, 12, 13, 14, 15]. Dodatkowym mechanizmem działania selegiliny wydaje się także zahamowanie wychwytu zwrotnego amin biogennych, ale mechanizm takiego działania jest prawdopodobnie niezależny od stopnia blokowania MAO-B [6]. Efekt kliniczny stosowania selegiliny może także zależeć od działania jej metabolitów. Selegilina jest rozkładana do aktywnych metabolitów: metylamfetaminy i amfetaminy.

Metabolity te mogą mieć działanie neuroprotekcyjne (wykazano to w modelu *in vitro* oraz *in vivo*), o czym świadczy hamowanie napływu (w modelu choroby z użyciem MPTP) MPP+ do neuronów. Innym metabolitem selegiliny jest dezmetyleselegilina. Wykazano, że wywiera ona także nieodwracalne działanie hamujące MAO-B oraz może w dużo niższych dawkach mieć znaczenie antyoksydacyjne i antyapoptotyczne poprzez wpływ na transkrypcję genów odpowiedzialnych za produkcję białek kluczowych dla usuwania wolnych rodników (glutation, dysmutaza nadtlenkowa) oraz białek antyapoptotycznych (BCL-2 i BCL-X) [16]. Zatem mechanizm działania selegiliny sprowadza się do:

- wzrostu ilości dopaminy w prążkowie poprzez zahamowanie jej rozkładu (działanie objawowe, zmniejszające objawy choroby Parkinsona),
- zmniejszenia syntezy wolnych rodników, powstających w znacznych ilościach w procesie rozkładu dopaminy (potencjalna neuroprotekcja w chorobie Parkinsona i być może innych schorzeniach neurodegeneracyjnych) oraz
- działania jej aktywnych metabolitów: metylamfetaminy, amfetaminy, desmetyloselegiliny; prawdopodobne działanie neuroprotekcyjne (antyoksydacyjne i antyapoptotyczne) oraz stymulujące (próby stosowania w chorobie tików z towarzyszącym zespołem ADHD i narkolepsji) [17].

ZASTOSOWANIE KLINICZNE SELEGILINY

Choroba Parkinsona

Leczenie objawowe

Podstawowym wskazaniem do stosowania selegiliny jest leczenie idiopatycznej choroby Parkinsona w skojarzeniu z lewodopą, gdy leczenie tym lekiem jest mało skuteczne. W monoterapii, selegilina stosowana jest jedynie we wczesnej fazie choroby Parkinsona. We wczesnych badaniach klinicznych stwierdzano, że selegilina podawana w monoterapii

może być skuteczna i może odsuwać moment włączenia lewodopy o ok. 9 miesięcy. Ma ona z pewnością działanie objawowe, ponieważ jej odstawienie powoduje nasilenie objawów choroby [18, 19, 20, 21]. Także dawka lewodopy po 5 latach leczenia (terapia kombinowana) była znamienne niższa niż w grupie z lewodopą w monoterapii [22]. Badano również zastosowanie selegiliny jako leku wspomagającego (w terapii dodanej do lewodopy) w leczeniu powikłań późnego okresu choroby Parkinsona. Dane pochodzące z wczesnych prac są często sprzeczne, ale oceniane grupy chorych były zwykle niewielkie. W jednej z prac oceniano ją jako użyteczną (wydłużającą okres poprawy po dawce lewodopy) w leczeniu fluktuacji ruchowych zależnych od dawki L-dopy [23]. Podobne wyniki uzyskali Presthus i Hajba – w grupie 40 chorych udało się znamienne obniżyć zapotrzebowanie na lewodopę u przyjmujących selegilinę w stosunku do grupy przyjmującej placebo. U ok. 50% chorych doszło także do wydłużenia okresu poprawy po przyjęciu lewodopy z selegiliną, ale reakcje chorych były bardzo zróżnicowane [24]. W innej pracy uzyskano natomiast poprawę w grupie 47 chorych przewlekłe leczonych lewodopą w postaci znamiennego zmniejszenia ilości zespołów *on-off* u 68% (umiarkowanego stopnia u 38% i minimalnego u 30%) [25]. We wszystkich wymienionych pracach selegilina po dodaniu do lewodopy powodowała u wielu chorych nasilenie dyskinez. Dobry efekt zmniejszający dawkę dobową lewodopy uzyskali także Lees i wsp. w badaniu z 1995 r. W grupie przyjmującej samą lewodopę jej średnia dawka po 4 latach wynosiła 625 mg na dobę, podczas gdy w grupie lewodopy z selegiliną dawka ta wyniosła 375 mg na dobę (badanie oznaczone skrótem PDRG) [26]. Podobne efekty uzyskali Larsen i wsp. w badaniu 5-letnim lewodopa + selegilina *versus* lewodopa + placebo [27]. Te pozytywne efekty selegiliny w terapii dodanej nie były jednak obserwowane przez innych badaczy. Brannan i Yahr porównali 2 grupy chorych (43 osoby przyjmujące lewodopę i selegilinę *versus* 39 osób

przyjmujących tylko lewodopę) w 5-letniej obserwacji. Wykazali oni tylko minimalną korzyść w grupie leczonej selegiliną w kombinacji z lewodopą. Nie stwierdzono opóźnienia w powstawaniu fluktuacji ani dyskinez. Nie było także znamiennej różnicy w stanie ruchowym chorych w obu grupach, co, zdaniem autorów, przemawiało przeciw neuroprotektynemu działaniu selegiliny. Jako główne zastosowanie selegiliny wymieniają oni modyfikujący jej wpływ na występujące już wcześniej fluktuacje ruchowe w trakcie leczenia lewodopą [28]. Natomiast w pracy Liebermana stwierdzono lepszy efekt leczenia przy wczesnym podaniu selegiliny (przed rozwojem fluktuacji) niż po podaniu późnym, w okresie rozwiniętego obrazu choroby z fluktuacjami [29].

Leczenie neuroprotektynne

Jednakże największe nadzieje budziło potencjalne działanie neuroprotektynne selegiliny. Jedną z podstawowych teorii uszkodzenia komórek istoty czarnej śródmózgowia, produkujących dopaminę jest teoria stresu oksydacyjnego. Stres oksydacyjny doprowadza do zwiększonej produkcji wolnych rodników. Wolne rodniki powstając w nadmiarze powodują uszkodzenie na drodze peroksydacji lipidów błon komórkowych [1, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. Teoria ta stała się przesłanką do poszukiwań leku neuroprotektynnego, działającego poprzez mechanizm zahamowania oksydacji. Inne teorie uszkodzenia komórek istoty czarnej w chorobie Parkinsona obejmują: starzenie się neuronów, apoptozę, defekt genetyczny, zaburzenia w syntezie czynników troficznych, aktywację układu aminokwasów pobudzających i blokowanie receptorów NMDA [36, 37, 38, 39]. Selegilina jest nieodwracalnym, selektywnym inhibitorem enzymu monoaminooksydazy B (MAO-B), biorącego udział w rozkładzie dopaminy. W procesie tym uwalniane są w znacznych ilościach wolne rodniki i jego zahamowanie miaoby chronić komórki przed uszkodzeniem [12, 14, 30, 40, 41]. Przesłanki te stały się punktem wyjścia do

podjęcia prac klinicznych. Jedną z większych prac obejmująca ok. 800 chorych z wczesną, nieleczoną chorobą Parkinsona opisuje badanie o nazwie DATATOP. W badaniu tym podawano selegilinę w dawce 10 mg/die w monoterapii, w połączeniu z tokoferolem (2000 IU), sam tokoferol lub placebo [8]. Próba wykazała, że grupa chorych otrzymująca samą selegilinę lub selegilinę w połączeniu z tokoferolem osiągnęła stopień niesprawności, wymagający podania preparatów lewodopy znacząco później niż grupa przyjmująca tylko tokoferol lub placebo. Dane te były podobne do uzyskanych wcześniej na mniejszej liczbie próbie, opublikowanych w *Science* w 1989 r. [42]. Jednakże próba ujawniła także, że selegilina zmniejsza nasilenie objawów choroby Parkinsona, czego nie wykazano wcześniej w kilku innych pracach na mniejszym materiale chorych [18, 19, 20]. Było podstawą późniejszej krytyki wyników tej pracy. Wydaje się, że ocena prawdziwie neuroprotekcynnego działania selegiliny w próbie DATATOP jest niemożliwa, gdyż taki potencjalny efekt jest jak gdyby „przesłonięty” objawowym działaniem leku. Także w późniejszej analizie długofalowego wpływu podawania selegiliny w próbie DATATOP śmiertelność w grupie otrzymującej selegilinę nie różniła się od grupy bez selegiliny [43]. W badaniu SINDEPAR, gdzie stosowano połączenie selegiliny z lewodopą w celu zminimalizowania jej objawowego efektu wydawało się, że selegilina może opóźnić naturalną progresję choroby, ale grupa chorych włączona do tego badania była stosunkowo niewielka [44]. Podobne wyniki w grupie 163 chorych (także w połączeniu z lewodopą) uzyskano w 5-letniej obserwacji w wieloośrodkowej próbie norwesko-duńskiej. Okazuje się jednak, że selegilina podawana łącznie z lewodopą w porównaniu do monoterapii lewodopą nie wstrzymuje postępu choroby (stopień niesprawności w obu grupach po kilku latach leczenia jest podobny) [27]. Kolejnym dużym badaniem klinicznym była wieloośrodkowa otwarta, prospektywna próba przeprowadzona w Wielkiej Brytanii

o nazwie PDRG (*Parkinson's Disease Research Group*), w której podawano chorym samą lewodopę lub lewodopę z selegiliną, lub bromokryptynę w monoterapii [26]. Jej wyniki, obejmujące analizę 782 przypadków chorych obserwowanych przez okres średnio 5,6 lat opublikowano w 1995 r. [26]. W grupie otrzymującej samą bromokryptynę stopień niesprawności był znacząco większy niż w pozostałych grupach. W próbie tej nie obserwowano jednak korzyści, wynikających z połączenia lewodopy i selegiliny w stosunku do monoterapii lewodopą (taki sam efekt kliniczny po 4 latach obserwacji, chociaż dawka dobową lewodopy w grupie przyjmującej ją razem z selegiliną była znacznie niższa niż w grupie monoterapii lewodopą), co więcej obserwowano znamienne wzrost śmiertelności w przypadku leczenia skojarzonego (selegilina + lewodopa). Obserwacje te były zaskakujące, ponieważ we wcześniejszych próbach na modelu zwierzęcym, a także w próbach klinicznych u ludzi selegilina miała efekt wydłużający życie [37, 45] także w żadnym innym badaniu długofalowym (np. w próbie SINDEPAR, trwającej 4,5 roku) nie obserwowano zwiększonej śmiertelności. W metaanalizie chorych włączonych do badania okazało się, że 5% chorych miało znaczne nasilenie objawów choroby (4 i 5 stopień w skali Hoehn-Yahr), co mogłoby tłumaczyć tak wysoką śmiertelność [45]. Również w niedawno publikowanym badaniu w długoletniej obserwacji stwierdzono dwukrotny wzrost ryzyka śmiertelności chorych z chorobą Parkinsona ($n = 97$) w stosunku do populacji ogólnej (grupa kontrolna: $n = 902$), ale u chorych przyjmujących lewodopę w połączeniu z selegiliną czas przeżycia był podobny jak w grupie kontrolnej. Zwiększone ryzyko śmiertelności obserwowano natomiast w grupie leczonej tylko lewodopą i tylko selegiliną, chociaż ta ostatnia była zbyt mała, aby wyniki miały znaczenie statystycznie znamienne [46]. Jak dotąd opublikowane prace nie potwierdziły neuroprotekcynnego działania selegiliny. Także informacje o wzroście śmiertelności w grupie leczonej tym lekiem

wydają się wątpliwe. Jednak mimo niepełniomych nadziei, selegilina pozostaje wartościowym lekiem o słabym działaniu objawowym i dość dobrej tolerancji.

Ostatnie lata przyniosły szereg badań, które rzucają nowe światło na ten lek. W badaniach laboratoryjnych wykazano neuroprotektoryjny wpływ metabolitu selegiliny – dezmetyleselegiliny i to w dawkach znacznie mniejszych niż te, które powstają po podaniu standardowych dawek terapeutycznych selegiliny. Mechanizm neuroprotektoryjnego działania dezmetyleselegiliny nie zależy prawdopodobnie od hamowania MAO-B, a od działania antyoksydacyjnego i antyapoptotycznego poprzez wpływ na transkrypcję genów odpowiedzialnych za produkcję białek: glutationu, dysmutazy nadtlenkowej, BCL-2 i BCL-X [16, 39]. Tatton i wsp. wykazali, że dezmetyleselegilina działa poprzez wiązanie się z białkiem – dehydrogenazą fosforanu gliceroaldehidowego i hamuje w ten sposób jego gromadzenie się w jądrze komórkowym, gdzie wywiera ono działanie apoptotyczne (blokuje antyapoptotyczne białko BCL-2). Dezmetyleselegilina ma znacznie mniejszą zdolność do blokowania MAO-A i może być podawana w większych dawkach [47].

Także w kilku ostatnio publikowanych badaniach stwierdzono, że selegilina podawana w monoterapii (10 mg na dobę) opóźnia moment pojawienia się niesprawności. Badanie grupy szwedzkiej (Pålhagen i wsp.), obejmujące grupę 157 chorych ze świeżo rozpoznaną chorobą Parkinsona, randomizowane i kontrolowane za pomocą placebo starało się ominąć wpływ objawowego działania selegiliny na ostateczny wynik, poprzez zastosowanie 8-tygodniowego okresu odstawienia leku (*wash out*), po osiągnięciu punktu końcowego, jakim był stopień niesprawności wymagający podania lewodopy. Analiza wykazała, że w grupie selegiliny średni czas dotarcia do momentu końcowego (konieczność włączenia lewodopy) wynosił 12,7 miesięcy, podczas gdy w grupie placebo 8,6 miesięcy. Po okresie 8 tygodni od odstawienia leku stopień progresji był podobny w obu grupach,

ale w porównaniu do punktu wyjścia był znacznie mniejszy w grupie przyjmującej selegilinę (potencjalna neuroprotekcja) [48]. Podobne wnioski płyną z wieloletniego badania obserwacyjnego, gdzie stosowano długoterminowo (aż do 7 lat) selegilinę w połączeniu z lewodopą i porównano przebieg choroby w stosunku do grupy przyjmującej lewodopę i placebo. Chorzy przyjmujący selegilinę znacząco później pogarszali się ruchowo, rzadziej występowały w tej grupie nagłe zatrzymania w czasie chodzenia (tzw. *freezing*), ale jednocześnie częściej występowały dyskinezy [49].

Wnioski praktyczne

Przedstawione informacje prowadzą do ogólniejszych wniosków podnoszonych przez wielu autorów, aby rozpocząć leczenie w grupie młodszych chorych (poniżej 50 roku życia) od selegiliny, amantadyny i leków antycholinergicznym, a potem – w okresie 50–60 lat – dodawać leki z grupy agonistów receptora dopaminowego, natomiast po 60 roku życia – zaczynać od leczenia lewodopą o powolnym uwalnianiu, mając na uwadze jak najszybsze osiągnięcie poprawy ruchowej i zmniejszenie stopnia niesprawności [50].

Nie wszyscy jednak autorzy i eksperci zgadzają się z takim podejściem. Niektórzy zalecają od samego początku stosowanie lewodopy. Wydaje się jednak, że leczenie w pierwszym okresie powinno być indywidualizowane – problemy możliwych powikłań i długofalowa strategia działania należy przedyskutować z pacjentem i dostosować do jego planów zawodowych i rodzinnych.

Także autorzy ostatniej wersji algorytmu postępowania w chorobie Parkinsona [47] uważają, że nie można obecnie (na podstawie dotychczasowych badań) udowodnić neuroprotektoryjnego działania selegiliny. W podsumowaniu zauważają oni jednak, że selegilina: (1) w dawce dobowej 5–10 mg jest dobrze tolerowana w monoterapii, natomiast dodana do lewodopy zmniejsza nasilenie fluktuacji ruchowych i powoduje wydłużenie czasu *on* (poprawy klinicznej),

- (2) może zmniejszyć zapotrzebowania na lewodopę,
- (3) może wywierać działanie neuroprotektyjne (modele zwierzęce i laboratoryjne), być może także u ludzi (nie udowodnione),
- (4) efekt antyparkinsonowski (poprawa objawów) selegiliny jest jednak niewielki,
- (5) nie zatrzymuje postępu choroby,
- (6) po dodaniu do lewodopy może powodować wzrost nasilenia dyskinez i zaburzeń neuropsychiatrycznych, szczególnie u ludzi starszych,
- (7) z powodu metabolizowania do amfetaminy może powodować zaburzenia snu.

Nieco inne spojrzenie zawiera natomiast raport przedstawiony w czasopiśmie *Movement Disorders* z 2002 roku (supl. 4), który obejmuje przegląd skuteczności różnych terapii stosowanych w chorobie Parkinsona, opracowany wg zasad medycyny opartej na dowodach (*evidence based medicine*). W raporcie tym uznano, że selegilina jest lekiem, który w monoterapii jest skuteczny (kategoria: *efficacious*) w leczeniu objawowym choroby Parkinsona (oznacza to, że skuteczność potwierdzono w badaniach tzw. stopnia I). Natomiast, z powodu niezgodności danych pochodzących z różnych badań I stopnia uznano, że nie ma wystarczających danych (kategoria: *insufficient evidence*), aby uznać jego skuteczność w terapii dodanej oraz w roli leku wspomagającego leczenie fluktuacji ruchowych (lub zapobiegania im). Podobnie przedstawia się sprawa w odniesieniu do działania neuroprotektynowego – stwierdzono, że nie ma wystarczających przesłanek (*insufficient evidence*), aby uznać go za lek neuroprotektynowy. Wynika to z różnych problemów metodologicznych, m.in. z jego działania objawowego, którego nie uwzględniono przy planowaniu dużych badań klinicznych (np. DATATOP), braku jasno określonych punktów końcowych badań oraz tzw. okresów „wypłukania leku” (*wash out*). Co do bezpieczeństwa stosowania selegiliny uznano, że lek niesie ze sobą akceptowalne ryzyko (kategoria: *acceptable risk*) bez konieczności specjalnego monitorowania zarówno

w monoterapii, jak i w terapii dodanej. Co więcej, autorzy raportu podkreślają, że wcześniejsze doniesienia (np. badanie PDRG) o zwiększonej śmiertelności czy zaburzeniach sercowo-naczyniowych po dodaniu go do lewodopy nie znalazły potwierdzenia w innych badaniach. Podsumowując, uznano, że selegilina jest użytecznym lekiem (*clinically useful*) w monoterapii w początkowym okresie choroby Parkinsona, być może użytecznym (*possibly useful*) w leczeniu fluktuacji i w terapii dodanej oraz lekiem ciągle na poziomie badań (*investigational*) w leczeniu neuroprotektynowym [51].

Choroba Alzheimerera

Selegilina była również badana jako lek poprawiający możliwości poznawcze i zaburzenia zachowania w chorobie Alzheimerera. W metaanalizie opublikowanej w 1996 r. przedstawiono 2 badania otwarte (25 chorych), cztery badania zaślepione pojedynczo (128 chorych) i 11 badań zaślepionych podwójnie, które objęły łącznie 328 chorych [52]. Wszystkie badania otwarte i pojedynczo zaślepione oraz 8 z 11 badań podwójnie zaślepionych wykazały pozytywny wpływ selegiliny na możliwości poznawcze chorych. Korzystny wpływ na zachowanie wykazano w 1 pracy pojedynczo zaślepionej (8 chorych) i 5 podwójnie zaślepionych (230 chorych łącznie) [53]. Publikowana rok później praca Sano i wsp. miała charakter wielośrodkowy, podwójnie ślepy, z losowym doбором i objęła badaniem dużą grupę 341 chorych z umiarkowanie nasiloną chorobą Alzheimerera. Dawka dobową selegiliny wynosiła 10 mg. Chorzy podzieleni byli na 4 grupy (selegilina 10 mg/dobę, witamina E 2000 IU na dobę, selegilina plus witamina E lub placebo) podawane przez 2 lata. Punktem końcowym badania było osiągnięcie ciężkiego otępienia, konieczności umieszczenia w domu opieki, utrata zdolności do wykonywania codziennych czynności życiowych lub zgon. Po 2 latach obserwacji nie stwierdzono niestety istotnych statystycznie różnic w przebiegu choroby w 4 badanych grupach. Jedyna

widoczna różnica między grupą przyjmującą selegilinę w monoterapii, lub w połączeniu z witaminą E, lub placebo dotyczyła czasu dojścia do podobnej punktacji w skali MMSE (*Mini Mental State Examination*) – dla selegiliny – 655 dni, dla placebo – 440 dni [54].

Badania te nie rozstrzygają jednoznacznie roli selegiliny w leczeniu zaburzeń poznawczych i zaburzeń zachowania w chorobie Alzheimera. Według wielu autorów, selegilina może być rozważana jako jeden z leków w objawowym leczeniu choroby Alzheimera, ale nadal potrzeba więcej informacji, pochodzących z dużych randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych.

Narkolepsja

Narkolepsja jest chorobą rytmu snu i czuwania, polegającą na napadach snu, połączonych często z nadmierną sennością w ciągu dnia oraz niekiedy z tzw. katapleksją (utrata napięcia mięśniowego). W leczeniu stosuje się tzw. leki psychostymulujące. Użyteczne są także klasyczne, nieselektywne inhibitory MAO, ale obarczone znacznymi powikłaniami w postaci niekontrolowanych wzrostów ciśnienia krwi po spożyciu zawartej w pożywieniu tyraminy. Selegilina, metabolizując się do amfetaminy i metamphetamine oraz dezmetyleselegiliny mogłaby być użyteczna w leczeniu narkolepsji. W badaniu Hublina i wsp. przeprowadzonym wg schematu podwójnie ślepego na grupie 17 chorych z narkolepsją [55], stosowano duże dawki selegiliny, sięgające aż 40 mg na dobę. Selegilina podawana w dawce 40 mg na dobę spowodowała istotną poprawę w postaci skrócenia czasu snu (34%) i zmniejszenia częstości napadów snu (36%) oraz zredukowanie napadów katapleksji o 89%. Tak wysokie dawki leku wymagały jednak stosowania diety ubogiej w tyraminę (selegilina w dawkach powyżej 10 mg na dobę traci selektywność).

Choroba Gilles de la Tourette

Choroba Gilles de la Tourette w swoim pełnym obrazie klinicznym oprócz uogólnionych tików obejmuje także zaburzenia zacho-

wania opisywane jako zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (*obsessive-compulsive disorder* – OCD) oraz nadaktywność z deficytem uwagi (*attention deficit hyperactivity disorder* – ADHD), określanymi w Polsce także jako zespół nadpobudliwości psychoruchowej. W leczeniu ADHD stosuje się z wyboru leki stymulujące (metylofenidat, dextroamfetamina). Z uwagi jednak na potencjalne objawy uboczne (m.in. także opisywane nasilenie tików) proponuje się w leczeniu alternatywne metody, z których jedną jest podawanie selegiliny [17]. Zastosowanie leku w tym wskazaniu wymaga jednak badań.

OBJAWY UBOCZNE I INTERAKCJE LEKOWE SELEGILINY

Objawy uboczne po zastosowaniu terapeutycznych dawek selegiliny nie są częste i na ogół jest ona dobrze tolerowana. Do najczęstszych objawów niepożądanych należą: suchość w ustach, przejściowy wzrost poziomu enzymu wątrobowego ALAT w surowicy oraz zaburzenia snu. Z uwagi na nasilenie efektu działania lewodopy, selegilina może powodować nasilenie powikłań późnego okresu choroby Parkinsona, szczególnie dyskinez, nudności, pobudzenia, halucynacji, bólów głowy, hipotonii ortostatycznej, zawrotów głowy i zaburzeń rytmu serca. Objawy te są częstsze, gdy dawka lewodopy jest wysoka. Natomiast stwierdzono, że selegilina może osłabiać reakcje autonomiczne, szczególnie w zakresie układu sympatycznego, co z kolei może zwiększać ryzyko hypotonii ortostatycznej. W grupie chorych leczonych selegiliną ($n = 27$) w stosunku do grupy placebo ($n = 25$) w obserwacji trwającej średnio około 6 lat obserwowano osłabienie odruchów sercowo-naczyniowych. W grupie selegiliny nie obserwowano także protekcyjnego jej efektu na rozwój objawów dysautonomii w chorobie Parkinsona, a nawet stwierdzono, że objawy dysautonomii były częstsze w tej grupie [56]. Selegilina może wchodzić w niekorzystne i poten-

cialnie groźne interakcje lekowe. Nie zaleca się zatem łączenia jej z:

- (a) tyraminą – ryzyko wzrostu ciśnienia (tzw. *cheese effect*),
- (b) innymi nioselektywnymi inhibitorami MAO – ryzyko wzrostu ciśnienia,
- (c) selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) – opisywano poważne objawy niepożądane po połączeniu selegiliny z fluoksetyną (atakseja, drżenie, kołatanie serca, zawroty głowy, pobudzenie, halucynacje, nawet rozwijające się do delirium i śpiączki). Należy pamiętać o minimalnej 5-tygodniowej przerwie po zakończeniu podawania fluoksetyny, a przed włączeniem selegiliny. Natomiast po odstawieniu selegiliny, przed włączeniem fluoksetyny wystarcza okres 2 tygodni przerwy. Podobne reakcje opisywano także przy kojarzeniu z innymi lekami tej grupy – paroksetynie i sertralinie. Zatem należy unikać łączenia selegiliny prawdopodobnie ze wszystkimi lekami z grupy SSRI.
- (d) Trójpierścieniowym lekami przeciwdepresyjnymi – opisywano zespół hiperpireksji z zejściem śmiertelnym u chorego przyjmującego jednocześnie amitryptylinę i selegilinę. Inne opisywane reakcje to: wzrost lub spadek ciśnienia krwi, zawroty głowy, obfite pocenie się, drżenie, napady padaczkowe, zaburzenia zachowania.
- (e) Opiatami – opisywano niekorzystny efekt łączenia z meperydyną, należy unikać połączenia obu grup leków.
- (f) Moklobemidem – mimo, że nie opisywano niekorzystnych objawów łączenia obu leków, to kombinacja taka stwarza zwiększone ryzyko zwiększonej wrażliwości na spożycie tyraminy [53].

nej do lewodopy), chociaż dane na ten temat nie są jednoznaczne, co spowodowało uznanie selegiliny w tym wskazaniu jako „być może skuteczne”.

2. W monoterapii pozwala na odsunięcie momentu wprowadzenia leczenia lewodopą, co szczególnie zalecane jest przez wielu autorów u osób w młodszych grupach wiekowych (poniżej 60 roku życia) i wykazuje umiarkowaną skuteczność w zmniejszaniu objawów choroby Parkinsona.
3. Jako potencjalny lek neuroprotektoryjny stosowana jest przez wielu lekarzy praktyków, mimo że nie dowiedziono jednoznacznie takiego jej działania. Nadziejemy na udokumentowanie neuroprotekcji stwarzają nowe badania nad aktywnymi jej metabolitami (dezmetyloselegilina), których mechanizm działania nie jest zależny od hamowania MAO-B. Także badania rasagiliny – nowego selektywnego, nieodwracalnego inhibitora MAO-B jak dotąd nie przyniosły pozytywnych wyników, wskazujących na jej działanie neuroprotektoryjne [51].
4. W innych wskazaniach otwarta nadal jest sprawa jej przydatności w leczeniu zaburzeń poznawczych i zaburzeń zachowania w chorobie Alzheimer’a. Konieczne są również dalsze badania, oceniające jej skuteczność w leczeniu narkolepsji, zespołu ADHD oraz być może także innych chorób neurodegeneracyjnych.
5. Selegilina jest lekiem bezpiecznym, na ogół dobrze tolerowanym, ale wchodzącym w niekorzystne interakcje z niektórymi innymi lekami, co wymaga ich znajomości w codziennej praktyce lekarskiej.

PIŚMIENNICTWO

1. Friedman A. Epidemiologia, etiopatogeneza, rozpoznanie i leczenie choroby Parkinsona. W: Friedman A, red. Choroba Parkinsona. α-Medica Press; 1999: 30–55.
2. Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet* 1983; 2: 1457–9.

WNIOSKI

1. Selegilina jest wartościowym lekiem wspomagającym w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona (w terapii doda-

3. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An 18F-dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 1996; 119: 585–91.
4. Fearnley JM, Lees AJ. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283–301.
5. Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, Youdim MBH, Hars V, Marton J. Increased life expectancy resulting from addition of L-deprenyl to Modopar treatment of Parkinson's disease: a long term study. *J Neural Transm* 1985; 64: 113–27.
6. Gerlach M, Youdim MBH, Riederer P. Pharmacology of selegiline. *Neurology* 1996; 47 (supl 3): S137–45.
7. Knoll J, Ecseri Z, Kelemen K, Nievel J, Knoll B. Phenylisopropylmethylpropinylamine (E-250), a new spectrum psychic energizer. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1965: 155–64.
8. Parkinson's Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 176–83.
9. Fowler JS, Mac Gregor RR, Wolf AP. Mapping human brain monoamine oxidase A and B with 11C-labeled suicide inactivators and PET. *Science* 1987; 235: 481–5.
10. Schulz R, Antonin KH, Hoffmann E, Jedrychowski M, Nilsson E, Schick C, Bieck PR. Tyramine kinetics and pressor sensitivity during monoamine oxidase inhibition by selegiline. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 528–36.
11. Brown C, Taniguchi G, Kelly Y. The monoamine oxidase inhibitor-tyramine interaction. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 529–32.
12. Knoll J. The possible mechanism of action of (-)-deprenyl in Parkinson's disease. *J Neur Transm* 1978; 43: 177–98.
13. Blackwell B. Hypertensive crisis due to monoamine oxidase inhibitors. *Lancet* 1963; 2: 849–51.
14. Orelund L, Arai Y, Senström A. The effect of deprenyl (selegiline) on intra- and extraneuronal dopamine oxidation. *Acta Neurol Scand* 1983; 95 (supl): 81–5.
15. Stern GM, Lees AJ, Sandler M. Recent observations on the clinical pharmacology of (-)-deprenyl. *J Neur Transm* 1978; 43: 245–51.
16. Tatton WG, Chalmers-Redman RME. Modulation of gene expression rather than monoamine oxidase inhibition: (-)-deprenyl-related compounds in controlling neurodegeneration. *Neurology* 1996; 47: S171–83.
17. Feigin A, Kurlan R, Mc Dermott MP, Beach J, Dimitropulos T, Brower CA, Chapiesski L, Trinidad K, Como P, Jankovic J. A controlled trial of deprenyl in children with Tourette's syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996; 46: 965–8.
18. Csanda E, Tarczy M, Takats A, Mogyoros I, Koves A, Katona G. L-deprenyl in the treatment of Parkinson's disease. *J Neur Transm* 1983; 19 (supl): 265–72.
19. Csanda E, Tarczy M. Clinical evaluation of deprenyl (selegiline) in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1985; 95 (supl): 117–22.
20. Eisler T, Teravainen H, Nelson R, Krebs H, Weise V, Lake CR, Ebert MH, Whetzel N, Murphy DL, Kopin IJ, Calne DB. Selegiline in Parkinson's disease. *Neurology* 1981; 31: 19–23.
21. Kaufmann H, Elizan T, Yahr MD, Moros D. Selegiline monotherapy in patients with early Parkinson's disease: a clinical and biochemical study. *Neurology* 1989; 39 (supl 1): 229.
22. Myllyla VV, Sotaniemi KA, Hakulinen P, Maki-Ikola O, Heinonen EH. Selegiline as the primary treatment of Parkinson's disease – a long term double-blind study. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 211–8.
23. Schachter M, Marsden CD, Parkes JD, Jenner P, Testa B. Deprenyl in the management of response fluctuations in patients with Parkinson's disease on levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 40: 1016–21.
24. Presthus J, Hajba A. Deprenyl (selegiline) combined with levodopa and decarboxylase inhibitor in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1983; supl 95: 127–33.
25. Rinne UK, Siirtola T, Sonninen V. L-deprenyl treatment of on-off phenomena in Parkinson's disease. *J Neur Transm* 1978; 43: 253–62.
26. Lees AJ for Parkinson's disease Research Group of United Kingdom. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ* 1995; 311: 1602–7.
27. Larsen JP, Boas J, and Norwegian-Danish Study Group. The effects of early selegiline

- therapy on long-term levodopa treatment and parkinsonian disability: an interim analysis of Norwegian-Danish 5-year study. *Mov Disord* 1997; 2: 175–82.
28. Brannan T, Yahr MD. Comparative study of selegiline plus L-dopa-carbidopa versus L-dopa-carbidopa alone in the treatment of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 37: 95–8.
 29. Lieberman A. Long-term experience with selegiline and levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42 (supl 4): 32–6.
 30. Cohen G, Spina MB. Selegiline suppresses the oxidant stress associated with increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 1989; 26: 689–90.
 31. Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, Javoy-Agid F, Agid Y, Lees A, Jenner P, Marsden CD. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1989; 52: 381–9.
 32. Gibb WRG. Neuropathology in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; supl: 55–67.
 33. Martilla RJ, Lorentz H, Rinne UK. Oxygen toxicity protecting enzymes in Parkinson's disease: increase of superoxide dismutase-like activity in the substantia nigra and basal nucleus. *J Neurol Sci* 1988; 86: 321–31.
 34. Perry TL, Godin DV, Hansen S. Parkinson's disease: a disorder due to nigral glutathione deficiency? *Neurosci Lett* 1982; 33: 305–10.
 35. Saggü H, Cooksey J, Dexter D, Wells FR, Lees A, Jenner P, Marsden CD. A selective increase in particulate superoxide dismutase activity in parkinsonian substantia nigra. *J Neurochem* 1989; 53: 692–7.
 36. Sławek J. Czy istnieje skuteczne leczenie neuroprotekcyjne choroby Parkinsona (możliwości terapeutyczne na tle koncepcji etiopatogenetycznych). *Neurol Neurochir Pol* 2000; 34 (4): 733–42.
 37. Charles PD, Kerr LD, Whetsell WO, Davis TL, Sakon K, Scharer S, Robertson D. Evidence of apoptotic cell death in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12 (supl 1): 4.
 38. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; 9: 613–22.
 39. Mytilineou C, Radcliffe P, Leonardi EK, Werner P. L-deprenyl protects mesencephalic dopamine neurons from glutamate receptor mediated toxicity. *J Neurochem* 1997; 68: 33–9.
 40. Milgram NW, Racine RJ, Nellis P, Mendonca A, Ivy GO. Maintenance of L-deprenyl prolonged life in aged male rats. *J Life Sci* 1990; 47: 415–20.
 41. Olanow CW. Attempts to obtain neuroprotection in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49 (supl 1): S26–33.
 42. Tetrad JW, Langston JW. The effect of deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science* 1989; 245: 519–22.
 43. Parkinson's Study Group. Mortality in DATA-TOP: a multicentre trial in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 318–25.
 44. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, Malapira T, Koller W, Hubble J, Bushenbark K, Liliefeld D, Esterlitz J. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 771–7.
 45. Olanow CW. Selegiline: current perspectives on issues related to neuroprotection and mortality. *Neurology* 1996; 6 (supl 3): S210–6.
 46. Donnan PT, Steinke DT, Stubbings C, Davey PG, Mac Donald TM. Selegiline and mortality in subjects with Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: 1785–9.
 47. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 11 (supl 5): S3–8.
 48. Pihlsten S, Heinonen EH, Hägglund J, Kauge-saar T, Kontants H, Mäki-Ikola O, Palm R, Turunen J, and the Swedish Parkinson Study Group. Selegiline delays the onset of disability in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 1998; 51: 520–5.
 49. Shoulson I, Oakes D, Fahn S, Lang A, Langston JW, LeWitt P, Olanow CW, Penny JB, Tanner C, Kiebertz K, Rudolph A. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol* 2002; 51: 604–12.
 50. Silver DE, Ruggieri S. Initiating therapy for Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (supl 6): S18–22.
 51. Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Management of Parkinson's disease: an evidenced-based review. *Mov Disord* 2002; supl 4: S38–44.
 52. Tolbert SR, Fuller MA. Selegiline in the treatment of behavioral and cognitive symptoms

- of Alzheimer's disease. *Ann Pharmacotherapy* 1996; 30: 1122–9.
53. Dollery C. *Therapeutic Drugs*. Second Edition. Churchill Livingstone 1999: S15–9.
54. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 1997; 336: 1216–22.
55. Hublin C, Partinen M, Heinonen EH, Puukka P, Salmi T. Selegiline in the treatment of narcolepsy. *Neurology* 1994; 44: 2095–101.
56. Turkka J, Suominen K, Tolonen U, Sotaniemi K, Myllylä VV. Selegiline diminishes cardiovascular autonomic responses in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 662–7.

*Adres: Dr Jarosław Sławek, Oddział Neurochirurgii Czynnościowej
i Chorób Układu Pozapiramidowego Kliniki Neurochirurgii Akademii Medycznej,
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, jaroslawek@amg.gda.pl*