

Selektywne odwracalne inhibitory MAO-A w terapii depresji*

Selective reversible inhibitors of MAO-A in the treatment of depressions

MARIA BERĘSEWICZ, STANISŁAW PUŻYŃSKI

Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

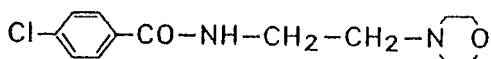
W pracy przedstawiono dwa leki o działaniu przeciwdepresyjnym, należące do nowej grupy selektywnych odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (moklobemid, brofaromina) (red.)

Słowa kluczowe: depresje - selektywne inhibitory MAO-A

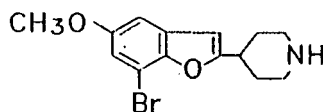
Inhibitory MAO wprowadzone do leczenia depresji w latach 50-tych uważane były za środki toksyczne, powodujące uszkodzenie wątroby oraz wywołujące groźne dla życia przełomy nadciśnieniowe. Stosowanie tych leków wymagało przestrzegania ograniczeń w diecie oraz w kojarzeniu z innymi środkami farmakologicznymi. Ich działanie w zespole depresyjnym wyrażało się głównie podwyższeniem napędu psychoruchowego, wpływ na nastrój był słabszy, a wskaźnik popraw mniejszy niż trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (15). Nowa generacja inhibitorów MAO różni się znacznie od swych poprzedników. Są to inhibitory selektywne, działające na MAO typu A (i głównie one mają działanie przeciwdepresyjne) lub na MAO typu B. Część jest określana mianem inhibitorów od-

wracalnych, ponieważ po ich odstawieniu efekt biochemiczny utrzymuje się bardzo krótko (kilka godzin) w porównaniu z czasem działania inhibitorów nieodwracalnych (14 dni). Selektowność i krótki okres działania zapewniają lepszą tolerancję i zwiększają bezpieczeństwo kuracji.

Pierwszym selektywnym odwracalnym inhibitorem MAO-A wprowadzonym do lecznictwa jako lek przeciwdepresyjny jest moklobemid, który przeszedł szereg badań klinicznych udokumentowanych obszernym piśmiennictwem (9) i jest zarejestrowany m. in. w kraju producenta. Drugim selektywnym odwracalnym inhibitorem MAO-A, który obecnie przechodzi trzecią fazę badań klinicznych jest brofaromina. Na rycinie 1 zamieszczono wzory strukturalne obu preparatów (wg 15).



Moklobemid



Brofaromina

Rysunek 1. Struktura chemiczna selektywnych odwracalnych inhibitorów MAO-A.

*) Praca ta ukazuje się jednocześnie w "Lekach Psychotropowych". Redakcja uznała za celowe zamieszczenie tego opracowania również w "Postęпах", ponieważ stanowi niezbędne uzupełnienie tematyki zeszytu poświęconego leczeniu depresji. (red.)

MOKLOBEMID*p-chloro-N-(morfolinoetyl)-benzamid***Farmakokinetyka, dawkowanie**

Moklobemid wchłania się szybko w przewodzie pokarmowym, szczyt stężenia po podaniu pojedynczej dawki występuje po 1 - 2 godzinach. Około 50% leku wiąże się z białkami osocza. Biotransformacja zachodzi w wątrobie (hydroksylacja i dezaminacja), metabolizm przebiega szybko, metabolity osiągają maksymalne stężenie we krwi już po 2 godzinach. Większa aktywność moklobemidu *in vivo* (w porównaniu z *in vitro*) sugeruje, że jego metabolity mogą wykazywać aktywność psychotropową. Dotychczas metabolitów tych nie zidentyfikowano (wg 9). Okres półtrwania omawianego leku mieści się w przedziale 1 - 2 godzin. Przewlekłe podawanie moklobemidu powoduje redukcję wątrobowego klirensu leku. Szybkość wchłaniania i wydalania nie zmienia się istotnie z wiekiem, nie ma na nią istotnego wpływu szybkość filtracji kłębkowej nerek. Uszkodzenie wątroby może wpływać na obniżenie metabolizmu leku.

Moklobemid podawany jest doustnie w dawce dobowej 300 - 450 mg, w dawkach podzielonych (2 - 3 razy dziennie). W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 600 mg w drugim tygodniu leczenia. Przy długotrwałym stosowaniu, dawki redukuje się o 20%.

Wpływ leczniczy w zaburzeniach depresyjnych

Badania porównawcze z zastosowaniem placebo, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (amitryptyliny, imipraminy, klomipraminy, dezypraminy) oraz leków przeciwdepresyjnych nowszej generacji (maprotyliny, miansepryny, fluwoksaminy) potwierdziły działanie lecznicze moklobemidu w zespołach depresyjnych. Skuteczność (wskaźnik uzyskanych popraw) ma nie różnić istotnie moklobemidu od innych leków przeciwdepresyjnych, przy lepszej tolerancji omawianego preparatu (4, 17, 20, 21). I tak np. Bakish i wsp. (4) badając grupę 173 chorych z dużą depresją wg DSM III R uzyskali poprawę u 60% leczonych amitryptyliną, 57% leczonych moklobemidem i 35% otrzymujących placebo.

Amitryptylina powodowała więcej objawów ubocznych, zwłaszcza częściej obserwowano przyspieszenie czynności serca i wzrost masy ciała. W dużej grupie chorych (310 osób) z depresją endogenną, nerwicową i reaktywną Versani i wsp. (20) stwierdzili poprawę u 63% leczonych imipraminą i 68% leczonych moklobemidem. Częstość występowania objawów ubocznych po moklobemidzie była mniejsza i nie różniła się od grupy otrzymującej placebo. Podobne wyniki uzyskał Bougerol i wsp. (6) porównując moklobemid i fluwoksaminę. Z przeprowadzonej przez Angsta i Stabla (3) metaanalizy wyników licznych prac wyciągnąć można następujące wnioski:

1. *moklobemid jest równie skuteczny w leczeniu zespołów depresyjnych jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i leki przeciwdepresyjne drugiej generacji,*
2. *działa podobnie w depresjach występujących w chorobie afektywnej jedno- i dwubiegunowej,*
3. *skuteczność moklobemidu nie zależy od wieku pacjentów, a chorzy w starszym wieku dobrze tolerują kurację.*

Badano skuteczność moklobemidu w zależności od obrazu depresji (z niepokojem i z zahamowaniem, psychotyczna i niepsychotyczna, z melancholią i bez melancholii wg DSM-III) i stwierdzono, że żaden z zespołów nie reagował na lek w sposób szczególny. Interesujący jest znaczny odsetek popraw (75.6%) w grupie chorych z depresją "agitowaną" (3). Nie wiele jest danych na temat profilu klinicznego działania moklobemidu. Z pracy Lauxa i wsp. (14) wynika, że jest to lek bardziej aktywizujący niż maprotylina i mniej od niej sedatywny. Brak działania sedatywnego moklobemidu potwierdzają testy sprawności psychomotorycznej i funkcji poznawczych wykonywane u zdrowych ochotników przyjmujących pojedyncze lub powtarzane przez kilka dni dawki leku (13). U pacjentów z depresją poprawiał uwagę i sprawność działania (1). Inhibitory MAO pierwszej generacji (fenelzyna, tranlycypromina) uważane były za leki skuteczne w depresjach atypowych, psychogennych, ze stanami lękowymi (15). Selektywne odwracalne inhibitory MAO-

A, w tym moklobemid, wydają się bardziej skuteczne w typowych endogennych zespołach depresyjnych, w depresjach nerwicowych nie działają lepiej niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub pochodne benzodiazepiny (9). Podejmowane są próby stosowania moklobemidu w innych niż depresja zaburzeniach psychicznych. Zachęcające wyniki uzyskano m. in. w terapii nadaktywności ruchowej u dzieci z deficytami uwagi (19).

Tolerancja, objawy uboczne, powikłania

Jak wynika z analizy wszystkich 2203 opisanych do 1989 roku kuracji (9) moklobemid podawany w dawkach do 600 mg na dobę przez okres do 12 tygodni był lekiem dobrze tolerowanym. Częstość występowania objawów ubocznych była porównywalna z grupą otrzymującą placebo i istotnie mniejsza niż przy stosowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, maprotyliny, mianseryny i fluwoksaminy. Najczęściej występującym objawem ubocznym (w grupie 164 leczonych osób) była suchość w ustach (22%), zawroty głowy (16%), ból głowy (14%), senność (11%), nudności (11%), bezsenność (10%). Rzadziej odnotowano zaparcia, dyskomfort w nadbrzuszu, drżenie, niewyraźne widzenie (21). W porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi moklobemid ma mniejsze działanie cholinolityczne, nie powoduje spadków ciśnienia tętniczego krwi, tachykardii. Zwyżki ciśnienia tętniczego (ponad 180 mm Hg) obserwowano sporadycznie u 0.7% leczonych i zdaniem autorów publikacji nie miały bezpośredniego związku ze stosowanym leczeniem oraz dietą (9).

Przełomy nadciśnieniowe występujące w przebiegu kuracji nieodwracalnymi inhibitorami MAO związane były ze spożywaniem pokarmów bogatych w tyraminę (dojrzewające sery, rośliny strączkowe, wątroba, suszone i wędzone mięso i ryby, niektóre napoje alkoholowe, banany, suszone figi). Tyramina – substancja o działaniu sympatomimetycznym wprowadzana do organizmu z pożywieniem ulega dezaminacji w błonie śluzowej jelita przy udziale MAO-A, a także w wątrobie i płucach (MAO-B). W wyniku

tego do dużego krwioobiegu trafia nie więcej niż 1% wchłoniętej tyraminy. Duże dawki tyraminy (400 - 600 mg) podane dożylnie lub doustnie mogą powodować wzrost ciśnienia skurczowego o ponad 30 mm Hg. W przypadku zahamowania działania MAO wchłonięta w jelicie tyramina nie ulega dezaminacji i znacznie mniejsze jej dawki mogą powodować wzrost ciśnienia niebezpieczny dla zdrowia. Z przeprowadzonych badań wynika, że selektywne odwracalne inhibitory MAO (moklobemid) powodują nieznaczny (7-krotny) i krótkotrwały wzrost wrażliwości na podaną doustnie tyraminę, podczas gdy inhibitory pierwszej generacji zwiększają wrażliwość ponad 50 razy i efekt ten utrzymuje się kilka tygodni (5). W normalnej diecie dobowej znajduje się około 40 mg tyraminy. Ilość ta nie wywołuje istotnego wzrostu ciśnienia u osób leczonych moklobemidem i nie ma konieczności stosowania ograniczeń dietowych w przebiegu tej kuracji (4).

Przedkliniczne i kliniczne badania moklobemidu (również brofarominy) wykazują, że nie wywiera działania hepatotoksycznego. Objawy uszkodzenia wątroby występujące w przebiegu kuracji starymi inhibitorami MAO pochodnymi hydrazydowymi (zwłaszcza iproniazydem) związane były z powstawaniem toksycznych metabolitów leku. Moklobemid opisywany jest jako lek bezpieczny, dobrze tolerowany przez osoby w wieku starszym i chorych z zaburzeniami układu krążenia (9). W porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi moklobemid jest bezpieczniejszy w przypadku przedawkowania i nadużycia w celach samobójczych. W 6 przypadkach nadużycia leku w dawkach 0,9 - 20 g obserwowano objawy zatrucia, takie jak: senność, nudności, osłabienie odruchów, zaburzenia orientacji trwające 1 do 5 dni. Nie występowały drgawki, powikłania kardiologiczne, zaburzenia oddychania ani uszkodzenie wątroby (12).

Interakcje

Z badań u zwierząt wynika, że moklobemid może potencjalizować działanie takich środków jak etanol, niektóre leki działające na receptory opiatowe jak morfina, petydyna, propoxyfen

oraz ibuprofen. Natomiast podawany z ouabainą, nifedipiną i furosemidem może mieć działanie antagonistyczne (9).

Badania kliniczne dotyczyły interakcji z lekami psychotropowymi, innymi lekami powszechnie stosowanymi w medycynie ogólnej oraz grupą środków łatwo wchodzących w interakcje z innymi lekami lub cechujących się małą rozpiętością pomiędzy dawką terapeutyczną i toksyczną. Poniższe zestawienie opracowano na podstawie pracy Amreina i wsp. (2).

Lit. Podano moklobemid 50 chorym przyjmującym lit przez 3 - 52 tygodni, nie obserwowano objawów interakcji ani pogorszenia tolerancji żadnego z leków.

Leki przeciwdepresyjne. Kojarzenie tych leków z nieselektywnymi inhibitorami MAO uznane było za przeciwwskazane ze względu na wzrost ciśnienia tętniczego (przełomy nadciśnieniowe). Dalsze badania wykazały, że łączne stosowanie TLPD (imipramina, klomipramina) z inhibitorami MAO (tranylcypromina) jest możliwe pod warunkiem, że kuracja taka rozpoczyna się od stosowania TLPD, nie jest natomiast dopuszczalne dołączenie tych leków do kuracji prowadzonej za pomocą inhibitora MAO. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że pojedyncze dawki dezypraminy (50 mg) redukują reakcję na podanie tyraminy u zdrowych ochotników przyjmujących moklobemid. Moklobemid w skojarzeniu z amitrytyliną był dobrze tolerowany w badanej grupie 21 chorych, przy czym amitrytylinę podawano zarówno bezpośrednio po moklobemidzie, jak również dołączano do prowadzonej kuracji albo wprowadzano jednocześnie z inhibitorem MAO. Są doniesienia o dobrej tolerancji skojarzonych kuracji moklobemidem i innymi lekami przeciwdepresyjnymi (maprotylina, mianseryna, doksepina, fluvoksamina). Na podstawie tych obserwacji nie zaleca się stosowania dwutygodniowej przerwy po kuracji moklobemidem w przypadku podejmowania leczenia innym lekiem przeciwdepresyjnym.

Benzodiazepiny. Metaanaliza licznych badań klinicznych wykazała, że wśród 879 leczonych moklobemidem pacjentów 467 otrzymywało je-

dnocześnie benzodiazepiny. Nie wpływały one na tolerancję moklobemidu i nie ma danych świadczących o istnieniu interakcji między tymi lekami.

Neuroleptyki. U 110 chorych podawano moklobemid w skojarzeniu z różnymi neuroleptykami. Tolerancję oceniono jako dobrą lub bardzo dobrą u 84%. Nie obserwowano powikłań, a nieco większą liczbę objawów ubocznych interpretowano jako przejaw działania synergistycznego.

Karbamazepina. Obserwowano 3 pacjentów, którzy przyjmowali moklobemid łącznie z karbamazepiną przez okres minimum 4 tyg. Nie stwierdzono u nich objawów niepożądanych.

Środki z grupy opiatów. W piśmiennictwie są opisy poważnych powikłań wynikających z interakcji nieodwracalnych inhibitorów MAO i środków opioidowych. Znane są jedynie 3 przypadki kojarzenia moklobemidu z lekami tej grupy (kodeina, dekstropropoksyfen) i u jednego z tych chorych wystąpił stan znacznego podniecenia traktowany jako powikłanie w przebiegu kuracji. W związku z tymi doniesieniami i wynikami badań u zwierząt zaleca się unikanie kojarzenia tych grup leków.

Niektóre leki częściej stosowane w praktyce. Nie stwierdzono interakcji przy stosowaniu terapeutycznych dawek moklobemidu i jednoczesnym podawaniu digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych i ibuprofenu. Uznano również, że bezpieczne jest podawanie środków obniżających ciśnienie krwi, takich jak: metoprolol, nifedipina, hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono interakcji z doustnymi lekami przeciwkrzycowymi (glibenclamid, gliclazid, metformin, chlorpropamid) oraz ze środkami przeciwzakrzepowymi (phenprocoumon). Stwierdzono, że cymetydyna wpływa istotnie na farmakodynamikę moklobemidu (zwiększa jego stężenie we krwi), przy konieczności kojarzenia tych leków zaleca się stosowanie niższych dawek (50%). Wykazano też, że moklobemid zwiększa hipertensyjne działanie fenylefryny.

Podsumowanie

Dotychczasowe badania kliniczne wskazują, że moklobemid jest lekiem przeciwdepresyjnym przydatnym w terapii depresji typu endogenne-go. Przy ocenie wartości terapeutycznej moklobemidu należy uwzględnić, że jest to lek nowy, niedawno wprowadzony do lecznictwa. Wiedza o nim jest niepełna i szereg zamieszczonych w tym opracowaniu informacji wymaga potwierdzenia w badaniach prowadzonych na dużych grupach chorych. Dotyczy to m. in. profilu działania psychotropowych interakcji. O pozycji moklobemidu w terapii depresji rozstrzygnie czwarta, przedłużona faza badań klinicznych (badania porejstracyjne), które obecnie przechodzi.

BROFAROMINA (CGP 11305 A)

4-(5-metoksy-7-bromo-benzofuranyl-2) piperidyna

Jak wspomniano, preparat ten przechodzi obecnie III fazę badań klinicznych, których podsumowanie jest przedwczesne. Opublikowane wyniki wstępnych badań klinicznych (open trials, ang.) prowadzonych w małych grupach chorych z depresjami sugerują przeciwdepresyjny wpływ brofarominy (8, 10, 16, 18, 22), zachęcające wyniki uzyskano również w łęku napadowym (11) oraz w fobii socjalnej (23). Tolerancja leku była dobra, zaś rodzaj i nasilenie niepożądanych objawów ma być zbliżone do obserwowanych przy stosowaniu moklobemidu (zaburzenia snu u 14.7% leczonych, bóle głowy u 10%, nudności u 10.5%, niepokój u 7.3%) (16). Preparat ma nie wywierać większego wpływu na narząd krążenia. Te wstępne wyniki badań wymagają potwierdzenia w badaniach kontrolowanych, z zastosowaniem standardowych leków przeciwdepresyjnych do celów porównawczych.

PIŚMIENNICTWO

1. Allain H., Lieury A., Brunet-Bourgin F., Miraband C., Trebon P., Le Coz F., Gaudon J.M.: Antidepressants and cognition: Comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotyline. *Psychopharmacology*, 1992, 106, 56-61
2. Amrein R., Guntert T.W., Dingemans J., Lorcheid T., Stabl M., Schmid-Burgk W.: Interactions of mo-

3. Angst J., Stabl M.: Efficacy of moclobemid in different patient groups: a meta-analysis of studies. *Psychopharmacology*, 1992, 106, 24-31.
4. Bakish D., Bradwejn N., Nair N., McClure J., Remick R., Bulger L.: A comparison of moclobemid, amitriptyline and placebo in depression: a Canadian multi-centre study. *Psychopharmacology*, 1992, 106, 98-101.
5. Bieck P.R., Antonin K.H.: Tyramine potentiation during treatment with MAO inhibitors: brofaromine and moclobemid vs. irreversible inhibitors. *J. Neural. Transm.*, 1989 (suppl.), 28, 21-31.
6. Bougerol T., Uchinda C., Gauchoud J.P., Kohler M., Mikkelsen H.: Efficacy and tolerability of moclobemide compared with fluvoxamine in depressive disorder (DSM III). *Psychopharmacology*, 1992, 106, 102-108.
7. Da Prada M., Kettler R., Keller H.H., Burkard W.P., Haefly W.E.: Preclinical profiles of the novel reversible MAO-A inhibitors. *J. Neural. Transm.*, 1989 (suppl.), 28, 5-20.
8. Delcker A., Gaertner H.J.: Tolerability and depressive effects of brofaromine, a shortacting reversible MAO-inhibitor - an open study, *Europ. Neuropsychopharmacol.*, 1991, 23, 131-134.
9. Fitton A., Faulds D., Goa K.L.: Moclobemid. A review of pharmacological properties and therapeutic use in depressive illness. *Drugs*, 1992, 43, 561-596.
10. Fritze J., Becker T., Ziegler V., Laux G., Riederer P.: Brofaromine (CG 11305 A) in treatment of depression: biological estimation of plasma concentration. *Pharmacopsychiat.*, 1990, 23, 131-134.
11. Garcia-Borreguero D., Lauer C.J., Ozdaglar A., Wiedmann K., Holsboer F., Krieg J.C.: Brofaromine in panic disorder: a pilot study with a new reversible inhibitor of monoamine oxidase-A. *Pharmacopsychiat.*, 1992, 25, 261-264.
12. Herzel W.: Safety of moclobemide taken in overdose for attempted suicide. *Psychopharmacology*, 1992, 106, 127-129.
13. Hindmarch J., Kerr J.: Behavioural toxicity of antidepressants with particular reference to moclobemid. *Psychopharmacology*, 1992, 106, 49-55.
14. Laux G., Beckmann H., Classen W., Becker T.: Moclobemide and maprotyline in the treatment of inpatients with major depressive disorder. *J. Neural. Transm.*, 1989 (suppl.), 28, 45-52.
15. Pużyński S.: Leki przeciwdepresyjne. W: Kostowski W., Pużyński S.: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa 1986.
16. Schiwy W., Heath W.R., Delini-Stule A.: Therapeutic and side-effect profile of a selective and reversible MAO-A inhibitor, brofaromine: results of dose findings trials in depressed patients. *J. Neural. Transm.*, 1989 (suppl.), 28, 33-44.
17. Stabl M., Biziere K., Schmidt-Burgk W., Amrein R.: Review of comparative clinical trials: moclobemid vs tricyclic antidepressants and vs placebo in depressive states. *J. Neural. Transm.*, 1989 (suppl.), 28, 77-90.
18. Steiger A., Holsboer F., Gerken A., Demisch L., Benkert O.: Results of an open clinical trial of

- brofaromine (CGP 11305 A), a competitive, selective and short-acting inhibitor of MAO-A in major endogenous depression. *Pharmacopsychiat.*, 1987, 20, 262-269.
19. Trott G.E., Friese H.J., Manzel M., Nissen G.: Use of moclobemid in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 1992, 106, 134-136.
 20. Versini M., Nardi A.E., Mundim F.D., Alves A.B.: Moclobemid, imipramine, and placebo in the treatment of major depression (DSM III). *J. Neural. Transm.*, 1989 (suppl.), 28, 65-75.
 21. Versini M., Oggero U., Alterwain P., Capponi R., Dajas F.: A double-blind comparative trial of moclobemid vs imipramine and placebo in major depressive episodes. *British J. Psychiat.*, 1989, 155 (suppl. 6), 72-77.
 22. Verhoen W.M.A.: Antidepressive effects of the selective MAO-inhibitor brofaromine. *Eur. Psychiatry*, 1992, 7, 243-247.
 23. Vliet van J.M., den Boer J.A., Westenberg H.G.M.: Psychopharmacological treatment of social phobia: clinical and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A-inhibitor. *Europ. Neuropsychopharmacol.*, 1992, 2, 21-29.

Adres: Dr Maria Beręsewicz, II Klinika Psychiatryczna IPiN, Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa