

# Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO): farmakologia, metabolizm i zastosowanie w terapii depresji o różnej etiologii

Łukasz Grabowski✉

Wydział Filozofii i Nauk Społecznych, Instytut Psychologii, Katedra Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

[https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_382](https://doi.org/10.18388/pb.2021_382)

✉ autor korespondujący: lukaszgrabowski99@o2.pl

Forum Badań Zaburzeń Czynnościowych, zaburzeniafunkcjonalne.com

**Słowa kluczowe:** inhibitory monoaminooksydazy, monoaminioksydaza, depresja, farmakoterapia depresji

**Skróty:** FAD – dinukleotyd flawino-adeninowy; HMMA, VMA – kwas 4-hydroksy-3-metoksymigdałowy; MS/MS – tandemowy spektrometr mas; TP – produkt degradacji toloksatonu

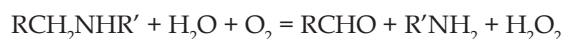
## STRESZCZENIE

Celem artykułu jest synteza wiadomości dotyczących leków z grupy inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) stosowanych w terapii depresji o różnej etiologii. Przedstawiono ogólne wiadomości dotyczące czynności oksydazy monoaminowej (MAO) i jej właściwości kinetyczne. Jest to enzym degradujący katecholaminy wraz z ich 3-metoksypochodnymi i inne monoaminy, takie jak serotonina i tryptamina. Omówione zostały osobno kryteria i objawy zaburzeń depresyjnych. Należy je rozróżnić ze stanami smutku i podobnymi. Podstawowe objawy, wskazane przez klasyfikację ICD-10, to: obniżenie nastroju i spadek aktywności; zmniejszenie odczuwania przyjemności i zawężenie zakresu zainteresowań; zmniejszona samoocena i pewność siebie; oraz zaburzenia snu i apetytu. Mogą się one różnić w poszczególnych podjednostkach klinicznych. Wskazany został podstawowy mechanizm działania IMAO: hamując MAO zmniejszają rozkład monoamin, co skutkuje zwiększeniem stężenia neuroprzekaźnika w szczelinie synaptycznej. Kolejne podrozdziały poświęcono przedstawieniu wiadomości o wybranych IMAO-A selektywnych i odwracalnych. Są to obecnie najbezpieczniejsze i najskuteczniejsze leki z grupy IMAO, które można stosować w leczeniu chorób depresyjnych. Omówiono: moklobemid, biefloksaton, toloksaton oraz brofarominę. Wysznięto wnioski końcowe i podsumowano przedstawione wiadomości.

## OKSYDAZA MONOAMINOWA KATALIZUJE REAKCJE OKSYDATYWNEJ DEZAMINACJI MONOAMIN

Monoaminooksydaza (MAO) jest to enzym zawierający flawinę, znajdujący się na zewnętrznej błonie mitochondriów. Rozkłada katecholaminy, ich 3-metoksypochodne (metoksytryptamina, normetadrenalina, metadrenalina) i inne monoaminy, takie jak: 5-hydroksytryptamina (serotonina), 4-hydroksyfenyloetyloamina oraz tryptamina. Ze względu na swoją wewnątrzkomórkową lokalizację odgrywa zasadniczą rolę w inaktywacji wolnych katecholamin znajdujących się w obrębie zakończeń nerwowych, które nie są chronione przez pęcherzyki synaptyczne. Produktami reakcji degradacji wyżej wymienionych substancji są odpowiadające im aldehydy, które z kolei są przekształcane przy udziale dehydrogenazy aldehydowej do kwasów lub reduktazy aldehydowej do glikoli. W ten sposób, z noradrenaliny (ang. *norepinephrinum*, NA) pod wpływem MAO, a następnie oksydazy powstaje kwas 3,4-dwuhydroksymigdałowy. W przypadku działania reduktazy zamiast oksydazy produktem reakcji jest 3,4-dwuhydroksyfenyloglikol. Metabolizm normetadrenaliny, czyli 3-metoksypochodnej NA przy reakcji katalizowanej przez MAO skutkuje powstaniem kwasu 4-hydroksy-3-metoksymigdałowego (HMMA; VMA) lub 4-hydroksy-3-metoksyfenyloglikolu. HMMA stanowi około 50% wszystkich metabolitów katecholamin, wydalanych w moczu.

Reakcja działania MAO jest następująca:



Kofaktorem MAO jest dinukleotyd flawino-adeninowy (FAD), którego przypada 1 mol na 120 000 gramów białka enzymu.

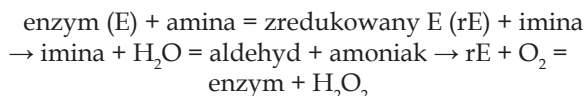
Wyróżnia się dwa izoenzymy: MAO-A i MAO-B. Oba są związane z wewnętrzną błoną mitochondriów i kodowane przez oddzielne geny na chromosomie X. Różnice między nimi zachodzą w specyfice substratów im odpowiadających, wrażliwości na inhibitory oraz lokalizacji tkanek. Izoenzym MAO-A, który składa się z 527 aminokwasów znajduje się, na przykład, w następujących strukturach ośrodkowego układu nerwowego: jądrze miejsca sinawego (łac. *locus coeruleus*), neuronach dopaminergicznych i noradrenergicznych, prążkowie (łac. *striatum*) i istocie czarnej śródmózgowia (łac. *substantia nigra*). Natomiast izoenzym MAO-B jest złożony z 520 aminokwasów i występuje: w prążkowie, istocie czarnej śródmózgowia, mózdzku (łac. *cerebellum*) oraz w serotonergicznym jądrach szwu (łac. *nuclei raphe*). Istotne jest to, że identyczność sekwen-

**Tabela 1.** Parametry kinetyczne MAO-A z ludzkiej kory mózgu.

Substrat	$K_m$ ( $\mu\text{M}$ )	$V_{\text{max}}$
Adrenalina	125 +/- 42	379 +/- 54
Dopamina	212 +/- 33	680 +/- 123
Noradrenalina	284 +/- 17	561 +/- 42
2-fenyletyloamina	140 +/- 22	20 +/- 8
5-hydroksytryptamina	137 +/- 24	228 +/- 31

cji aminokwasowej obu form wynosi około 70%. Ponadto, izoformy MAO nie wykazują aktywności wobec, przykładowo, metyloaminy, diamin lub histaminy (Tab. 1). Należy jednak zaznaczyć, iż  $\text{N}^T$ -metylohistamina może być substratem dla MAO-B.

Śledząc reakcję katalizowaną przez MAO, można wyróżnić trzy podstawowe punkty odniesienia [1]:

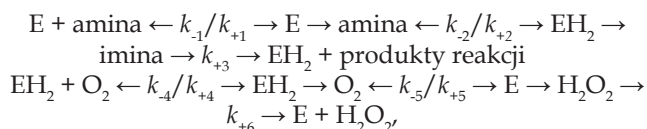


gdzie substrat ulega utlenianiu poprzez przeniesienie dwóch atomów wodoru do związanego z enzymem FAD, dając w rezultacie grupę iminową (RCH:NH), która ulega hydrolizie, w skutek czego oddając następujące produkty: odpowiedni aldehyd i amoniak (lub podstawiona amina). Następnie, związany ze zredukowanym enzymem FAD jest ponownie utleniany przez tlen, czego rezultatem jest utworzenie nadtlenu wodoru. Może być jednak tak, iż reakcja ta będzie zachodziła inaczej zarówno dla MAO-A, jak i MAO-B (Tab. 2). Badania kinetyczne wykazały, iż wpływ na to mają takie czynniki, jak zastosowane podłoże reakcji, przygotowanie enzymu do reakcji, czy tkanka i gatunek zwierzęcia, z którego pobrano materiał. Pomimo tych trudności, wykazano, iż zachowanie tych enzymów w ludzkim mózgu jest istotnie podobne do tego w mózgu szczura [2]. Wobec tego, badania na tym zwierzęciu są w pewnym zakresie uzasadnione, aby odnosić je do ludzkiego mózgowia.

**Tabela 2.** Parametry kinetyczne MAO-B z ludzkiej kory mózgu.

$K_m$ ( $\mu\text{M}$ )	$V_{\text{max}}$
266 +/- 9	465 +/- 61
229 +/- 33	702 +/- 158
238 +/- 30	321 +/- 13
4 +/- 2	309 +/- 24
1093 +/- 20	6,6 +/- 1,3

Badania wskazują na występowanie w reakcjach katalizowanych przez MAO reakcji podwójnego przemieszczenia (inaczej zwaną mechanizmem typu „ping-pong”), który obejmuje dwa następujące kroki:



gdzie produkt, aldehyd, amoniak, albo jeden i drugi, są uwalniane ze zredukowanego enzymu jeszcze przed związaniem tlenu i ponownym utlenieniem FAD z uwalnianiem

nadtlenku wodoru. Można dostrzec w równaniu reakcji, iż dwa jej etapy są nieodwracalne. Powodem jest fakt, iż kinetyka enzymów jest normalnie badana w warunkach inicjacji reakcji, gdzie stężenie produktu jest w zasadzie równe zero. Poza warunkami laboratoryjnymi może być to bardziej złożone, gdyż z reguły pewne stężenie produktu jest obecne. Opisany system wskazuje na występowanie następującego związku między stężeniem produktu a początkową szybkością reakcji ( $v$ ) [1]:

$$v = \frac{V_{\text{max}}}{1 + \frac{K_m^A}{[A]} + \frac{K_m^{\text{O}_2}}{[\text{O}_2]}}$$

W powyższym wzorze  $[A]$  oznacza stężenie aminy, natomiast  $[\text{O}_2]$  stężenie tlenu;  $V_{\text{max}}$  jest to maksymalna prędkość reakcji, kiedy oba substraty są nasycone ( $[A] \geq K_m^A$ ;  $[\text{O}_2] \geq K_m^{\text{O}_2}$ ); natomiast  $K_m^A$  oraz  $K_m^{\text{O}_2}$  to stałe Michaelisa, kolejno dla aminy i tlenu, które są powiązane z takim stężeniem danego substratu, które to stężenie daje połowę maksymalnej prędkości reakcji, kiedy stężenie drugiego substratu jest nasycone.

Przedstawiony wyżej schemat reakcji został udowodniony w badaniach, zwłaszcza dla MAO-B [1]. Reakcje te jednak mogą ulegać pewnym zmianom. Zależne jest to od warunków, w jakich zachodzą.

Pearce i Roth [3] prowadzili badania z użyciem amfetaminy, która wykazuje właściwości hamujące względem MAO. Wskazano, iż produkt reakcji, który uznano za aldehyd, pozostawał związany z enzymem aż do chwili związania tlenu, kiedy substratem była benzyloamina. Była ona jednak uwolniona z enzymu przed momentem związania tlenu z 2-fenyletyloaminą, tyraminą i tryptaminą. Daje to kinetykę reakcji podwójnego wypierania. Mechanizm ten zaobserwowali także Husain i wsp. [4] przy oksydacji 2-fenyletyloaminy w bydłej wątrobie.

Zastosowanie w powyższych dwóch badaniach [3-4] benzyloaminy sugeruje, iż może ona być dobrym markerem do oznaczania aktywności MAO-B. Nie oznacza to, iż sprawdzi się w tej roli w każdej sytuacji, szczególnie przy badaniu inhibitorów MAO. Jako przykład można tu wskazać badania nad interakcjami trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i MAO-B [5].

Zdecydowanie mniej zainteresowania badaczy przyciągnął izoenzym MAO-A w obszarze swoich właściwości kinetycznych. Wykazano występowanie u niego również prostego mechanizmu podwójnego wypierania, bez żadnych dodatkowych reakcji kompleksu zredukowany enzym–produkt w zakresie reoksydacji, kiedy jako substrat zastosowano kynuraminę [6]. Niemniej jednak, kompleks zredukowany enzym–substrat powstawał przy wyższych stężeniach substratu i był szybciej odtleniany, niż wolny zredukowany enzym. Wobec tego, przy wyższych stężeniach substratu była większa szybkość reakcji. Nie jest jednak wiadome, czy ma to miejsce, kiedy jest więcej substratów w warunkach fizjologicznych.

Zmiany w zakresie systemu monoamin są związane z takimi schorzeniami, jak depresja i uzależnienia; z agresją; oraz chorobami neurodegeneracyjnymi. Dzięki właściwościom katabolicznym względem monoamin, MAO stała się ważnym obiektem w neuropsychofarmakologii, jako potencjalny cel leków przeciwko tym schorzeniom. Inhibitory MAO są stosowane już od dłuższego czasu w terapii rozmaitych zespołów chorobowych, szczególnie depresji i chorobie Parkinsona. Podnoszą one poziomy monoamin w mózgu dzięki blokowaniu tego enzymu.

W kontekście podłoża biochemicznego depresji, szczególną uwagę zwrócono na izoenzym MAO-A. Udowodniono, iż jego poziomy w mózgu, oznaczane ligandem [ $C^{11}$ ]-klorgyliną w obrazowaniu z użyciem pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) wykazują istotny związek z depresją [7]. W związku z tym rozwój leków przeciwdepresyjnych IMAO dążył do uzyskania stopniowo selektywności względem MAO-A, natomiast MAO-B została uznana jako mniej istotna w kontekście zespołów depresyjnych, zwłaszcza wielkiego zaburzenia depresyjnego (ang. *major depression disorder*).

#### ZABURZENIA DEPRESYJNE – CZYM SĄ? OMÓWIENIE KRYTERIÓW DIAGNOSTYCZNYCH I KONTROWERSJI WOKÓŁ ZABURZEŃ AFEKTYWNYCH TYPU DEPRESYJNEGO

Podrozdział ten został napisany z myślą o Czytelnikach nie będących jeszcze zaznajomionymi z problematyką psychopatologii, psychologii klinicznej i psychiatrii. Omówienie zaburzeń depresyjnych jest w kontekście tego artykułu o tyle istotne, iż są to choroby zagrażające zdrowiu a często nawet życiu. Przeto należy umieć rozróżnić symptomy depresji od emocjonalnego stanu smutku i podobnych. W smutku *nie* stosuje się leków przeciwdepresyjnych i są to zarówno ilościowo, jak również w pewnym zakresie jakościowo odmierne zjawiska psychopatologiczne. IMAO nie są zalecane także w niektórych rodzajach depresji. Wobec tego należy poznać najpierw ich rodzaje, aby informacje tu podane zaczęły układać się w logiczną całość i nabierać sensu.

Wśród zaburzeń afektywnych (ang. *affective disorders*), inaczej zwanych zaburzeniami nastroju (ang. *mood disorders*), w klasyfikacji chorób ICD-10, przygotowaną przez World Health Organization, która obowiązuje w Polsce w trakcie pisania niniejszego artykułu, wyróżnić można: epizod maniakalny (F 30) i zaburzenie afektywne dwubiegunowe (F 31); zaburzenia depresyjne nawracające (F 33); uporczywe (utrwalone) zaburzenia nastroju (F 34), w tym: cyklotymia i dystymia; inne zaburzenia nastroju (F 38), w tym: mieszany epizod afektywny i nawracające krótkotrwałe zaburzenie depresyjne.

Badania epidemiologiczne nad depresją wskazują, iż schorzenie to dotyka średnio 21% leczonych w poradniach zdrowia psychicznego [8]. Jest to także jedna z głównych przyczyn hospitalizacji pacjentów po 50 roku życia. Ponadto, tylko 1 na 5 chorych korzysta z pomocy specjalistów (gdzie 1 na 20 chorych jest poddany leczeniu szpitalnemu). Oszacowanie dokładnego procenta z ogółu społeczeństwa

dotkniętego zaburzeniami depresyjnymi właśnie ze względu na to jest często niemożliwe. Najczęściej podaje się, iż jest to około 6% populacji z przewagą kobiet [9]. Pandemia COVID-19, która znacząco utrudniła dostęp do leczenia stacjonarnego i kontaktu ze specjalistami, może być przyczyną drastycznego zwiększenia liczby zachorowań.

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, wydana przez World Health Organization (WHO), uwzględnia następujące, przykładowe, objawy epizodu depresyjnego (F32):

- obniżenie nastroju, ubytek energii, zmniejszenie aktywności
- zmniejszenie odczuwania przyjemności, obniżona koncentracja i zakres zainteresowań, pojawiające się znaczne zmęczenie nawet po małym wysiłku
- zaburzony sen i obniżenie apetytu
- samoocena i pewność siebie są niemal zawsze zmniejszone (nawet w łagodnych epizodach)
- obniżenie nastroju jest niezależne od bieżących wydarzeń

Szczególną uwagę przy diagnozie zaburzeń depresyjnych należy zwracać na wygląd pacjenta. Cechy charakterystyczne obejmują następujące grupy sygnałów:

- Głos: monotony, spowolnienie tempa wypowiedzi;
- Ociężałe i spowolnione ruchy;
- Niepokój ruchowy, obejmujący zmiany pozycji ciała podczas siedzenia, manipulowanie palcami kończyny górnej;
- Uboga mimika, smutny lub napięty wyraz twarzy.

Skargi zgłaszane przez pacjenta mogą obejmować zarówno sferę psychiczną, jak i sferę somatyczną. W ich zakres wchodzi: poczucie ociężałości, zmęczenia; brak siły do podjęcia działania; anhedonia (niemożność odczuwania przyjemności); pogorszenie się sprawności procesów poznawczych; lęk uogólniony (wolnoplłynący); oraz bóle różnych grup mięśniowych, często w okolicach karku i dolnej części kręgosłupa. Symptomy somatyczne mogą też obejmować czynnościowe zaburzenia układowe, takie jak: kołatanie serca, biegunki, potliwość, bóle brzucha czy duszności.

Wyróżnia się trzy stopnie nasilenia depresji: łagodną, poronną; o średnim nasileniu, umiarkowaną; oraz o dużym nasileniu, ciężką.

- Wśród depresji łagodnych (epizod depresji łagodny, F32.0) wymienia się subdepresję (niewielkie nasilenie objawów; mogą wystąpić pojedyncze cechy depresji: zmęczenie, złe samopoczucie, brak apetytu, zaburzenia snu) i depresję maskowaną (jeden z objawów dominuje, ale



Tabela 3. Klasyfikacja IMAO.

	Generacja 1	Generacja 2	Generacja 3
Nieselektywne	+	-	-
Selektywne	-	+	+
Odwracalne	-	-	+
Nieodwracalne	+	+	-

brak jest innych wyraźnych symptomów zespołu, takich jak anhedonia, zniechęcenie, smutek).

- W depresjach umiarkowanych (epizod depresji umiarkowany, F32.1) mówi się o średnim nasileniu objawów, zniechęceniu do życia i pogorszeniu funkcjonowania w relacjach interpersonalnych czy w pracy.
- Depresja ciężka może mieć przebieg z objawami psychotycznymi (epizod depresji ciężki, z objawami psychotycznymi, F32.3) lub bez nich (F32.2). Gdy nie ma objawów psychotycznych, obserwuje się u pacjenta smutek, zubożenie, myśli i tendencje samobójcze, spowolnienie psychoruchowe, niezdolność do pracy i nawiązywania kontaktów z innymi. Jeżeli występują objawy psychotyczne, to są to w większości przypadków urojenia (winy, kary, hipochondryczne), całkowite zahamowanie psychoruchowe, osłupienie (*stupor*), czy wręcz odwrotnie, pobudzenie ruchowe (mówi się wtedy o depresji „agitated”).

#### INHIBITORY MONOAMINOOKSYDAZY – FARMAKOKINETYKA I FARMAKODYNAMIKA.

Dążąc do sformułowania najprostszej definicji, określającej czym są inhibitory monoaminooxydazy (IMAO), trzeba uwzględnić trzy zasadnicze elementy, które muszą spełniać te leki, mianowicie: hamować MAO (1), przez co zmniejszać rozkład monoamin (2) i zwiększać w ten sposób ich stężenie w szczeliny synaptycznej (3). Zależność ta została udowodniona w badaniach [10-11]. Jest to mechanizm ich działania w dużym skrócie. Prowadzi on do zwiększenia neurotransmisji, które jednak nie ma miejsca od razu po aplikacji leku. Sądzi się, iż to zmiany wtórne dopiero mają działanie przeciwdepresyjne, na co wskazuje późny czas pojawienia się efektu terapeutycznego. Ogólny podział IMAO przedstawia tabela 3. W dalszej części tego tekstu terminologia będzie stosowana według danych w niej zawartych.

Punktem zwrotnym w badaniach nad IMAO było odkrycie dwóch izoenzymów MAO, co pozwoliło na osiągnięcie selektywności, natomiast zmniejszenie toksyczności dla

wątroby umożliwiło wprowadzenie środków niehydrazynowych.

Nieselektywne IMAO, szczególnie te pierwsze, cechuje niepożądana właściwość – wiążą się z MAO w sposób nieodwracalny, co przekłada się na interakcje z niektórymi posiłkami i lekami. Przyjmowanie pokarmów, które zawierają aminy hipertensyjne, może poskutkować nagłym wzrostem ciśnienia tętniczego i tak zwanym efektem serowym (ang. *cheese effect*).

Badania wskazują, iż pacjenci z depresją leczeni IMAO, są szczególnie narażeni na wystąpienie efektu serowego. Udowodniono, iż IMAO-A mają właściwości potęgujące farmakologiczne działanie tyraminy, natomiast przy hamowaniu MAO-B nie ma takiego efektu [12-13]. Jako wyjaśnienie tego zjawiska podaje się umiejscowienie MAO-A w neuronach noradrenergicznych. Efekt ten nie występuje zaś przy stosowaniu IMAO-B, które nie są zlokalizowane w tych neuronach i nie cechują się zadowalającą skutecznością jako leki przeciwdepresyjne [14]. Podobnie jest z pokarmami zawierającymi fenyletyloaminę. Problem ten rozwiązało częściowo wycofanie nieodwracalnych IMAO z terapii depresji.

Ważne interakcje lekowe zachodzą z lekami hipotensyjnymi, gdzie zmieniają działanie tych środków. Mogą również niebezpiecznie potęgować działanie prekursorów amin, takich jak L-DOPA. Większość, jeżeli nie wszystkie IMAO, mają działanie hipotensyjne [15]. Mogą one wywołać silny ortostatyczny spadek ciśnienia. W interakcji z lekami znieczulenia podstawowego i przeciwbólowymi IMAO nieselektywne zwiększają ich toksyczność. Z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), takimi jak fluoksetyna, mogą wywołać zespół serotoninowy. Niebezpieczne, często śmiertelne powikłania pojawiają się w połączeniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi: zaburzenia świadomości, spadki ciśnienia krwi, drgawki i podniecenie psychoruchowe. Potencjalizują działanie alkoholu i barbituranów, a z benzodiazepinami wywołują stany „odhamowania” psychoruchowego. W tabeli 4 przedstawione są wybrane nieselektywne IMAO. Ponadto, istnieje ryzyko przejścia fazy depresyjnej w fazę maniakalną podczas terapii nimi. W dzisiejszych standardach są to leki drugiego rzutu w leczeniu depresji, stosowane w przypadku nieskuteczności bezpieczniejszych preparatów. Mimo tego, nieselektywne IMAO są bardzo skuteczne w depresjach atypowych, szczególnie fenlazyne [16].

Do pozostałych nieselektywnych IMAO, które są pochodnymi hydrazynowymi (lub hydrazynu) zalicza się:

Tabela 4. Wybrane nieselektywne inhibitory monoaminooxydazy.

Lek	Pochodna hydrazynowa (hydrazynu)	Wzór sumaryczny	Masa molowa	Nazwy handlowe
Benmoksyna	Tak	$C_{15}H_{16}N_2O$	240,3 g/mol	Neruil, Neuralex
Fenelazyne	Tak	$C_8H_{12}N_2$	136,19 g/mol	Fenelazyne, Nardil, Stinerval
Iproniazyd	Tak	$C_9H_{13}N_3O$	179,22 g/mol	Iprazyd, Marsilid
Izokarboksazyd	Tak	$C_{12}H_{13}N_3O_2$	231,25 g/mol	Marplan
Tranlycypromina	Nie	$C_9H_{11}N$	133,19 g/mol	Parnate

Tabela 5. Charakterystyka hydrazyny.

Hydrazyna	$N_2H_4$ lub $H_2N-NH_2$ lub $H_2NNH_2$ lub $H_4N_2$	32,046 g/mol	Bezwodna – bezbarwna, dymiąca oleista ciecz o zapachu podobnym do amoniaku.	Nazwy handlowe: Diazane, Levoxine, Hydrazin
-----------	---	--------------	--	--

Tabela 6. Charakterystyka moklobemidu.

Moklobemid	$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$	268,74 g/mol	Enzymy wątrobowe metabolizujące: cytochrom P450 2C19 i 2D6; substrat CYP2C19; ;wydalanie nerkowe	Aurorix, Moclobemid, Manerix, Moclamine
------------	------------------------	--------------	---	--

feniprazynę, fenoksypropazynę, iproklozyd, mabenazynę, nialamid i safrazynę. Pargilina, porównywana niekiedy z tranilcyprominą ze względu na to, iż jest to też pochodna niehydrazynowa, cechuje się selektywnością względem MAO-B. Posiada wobec tego inne właściwości biofizyczne od tranilcyprominy [17]. Nie będą tu omawiane wszystkie leki, ze względu na ograniczoną objętość pracy.

Postępem w pracach nad IMAO, jak wspomniano wyżej, była synteza leków niehydrazynowych. Hydrazyna (Tab. 5), jest to wysoko reaktywna substancja o charakterze zasadowym, mająca wiele zastosowań, zarówno przemysłowych, jak i medycznych. Cechuje ją i jej pochodne działanie przeciwdepresyjne dzięki hamowaniu MAO. Problemem jest jednak duża toksyczność dla wątroby, która uniemożliwia prowadzenie bezpiecznej terapii w warunkach pozaszpitalnych. Trzeba pamiętać, iż pacjenci chorujący na zaburzenia afektywne często są narażeni na rozwój różnych uzależnień, w tym od alkoholu etylowego. Stwarza to dodatkowe niebezpieczeństwo przy leczeniu pochodnymi hydrazyny.

Dobrze poznanym szlakiem metabolicznym, i zarazem ukazującym niebezpieczeństwo stosowania pochodnych hydrazyny, jest szlak iproniazydu. Uszkodzenia wątroby powstające w jego wyniku są podobne do skutków działania metabolitów izoniazydu. Iproniazyd jest pierwszym IMAO stosowanym jako antydepresant. Cechuje go nieodwracalność i nieselektywność. Blokuje zatem oba izoenzymy MAO. Iproniazyd ulega hydrolizie do kwasu izonikotynowego i izopropylhydrazyny. Szczególnie ten drugi metabolit stwarza potencjalne niebezpieczeństwo dla wątroby, bowiem może on wiązać się kowalencyjnie z makromolekułami wątrobowymi poprzez grupę izopropylową. Wobec tego, stopień hepatotoksyczności iproniazydu jest związany ze stopniem wiązania się izopropylhydrazyny z makromolekułami wątrobowymi. Ponadto, do jej metabolizmu enzymy mikrosomalne stają się również toksyczne dla wątroby. Odnosząc to do pozostałych pochodnych hydrazyny, terapia z ich udziałem stwarza wysokie niebezpieczeństwo dla chorego. Często w początkowej fazie choroby utrzymanie odpowiedniej diety, aby zmniejszyć skutki uboczne leków jest niemożliwe ze względu na samą naturę i charakter objawów depresyjnych, szczególnie w ciężkich i umiarkowanych epizodach depresyjnych. Większe bezpieczeństwo zapewniły leki nie będące pochodnymi hydrazynowymi, takie jak tranilcypromina i pargilina.

#### MOKLOBEMID – SELEKTYWNY I ODWRACALNY IMAO-A. PROFIL CHEMICZNY I FARMAKOLOGICZNY

Najważniejszym selektywnym i odwracalnym IMAO-A, stosowanym obecnie w terapii chorób depresyjnych jest mo-

klobemid, który jest pochodną benzamidową. Benzamid jest zastąpiony grupą chlorkową w pozycji 4 i grupą 2-(morfolino-4-ylo)etylową przy atomie azotu. Niektóre wytyczne dotyczące dawkowania zalecają podawanie od 300 mg do 600 mg na dobę w leczeniu pierwszego rzutu [18]. Uważa się go za równie skuteczny i dobrze tolerowany jak inne leki przeciwdepresyjne pierwszego rzutu [19-20]. W przypadku epizodów dużej depresji, moklobemid jest uważany za dobrą opcję w dużych dawkach, kiedy inne próby leczenia nie przyniosły zadowalających skutków [21]. Chiuccariello i wsp. [20] wykazali w badaniach naukowych, iż blokowanie i obłożenie MAO-A wzrastało wraz ze zwiększaniem dawki leku.

Moklobemid (Tab. 6) znajduje również zastosowanie w badaniu i leczeniu innych zaburzeń psychicznych, szczególnie z osiowymi objawami lękowymi. Implikuje to jednocześnie, iż lękowe objawy w zaburzeniach depresyjnych mogą być skutecznie leczone przy pomocy moklobemidu. Może być również stosowany w leczeniu choroby Parkinsona [22].

Moklobemid charakteryzuje się krótkim czasem półtrwania w osoczu (1,8+/-0,54 h) i wysokim stopniem eliminacji ogólnoustrojowej (51–90 l). Podanie doustne skutkuje dobrym rozprzestrzenianiem się leku po ustroju w stanie spoczynkowym (75–95 l). Szlak metaboliczny leku stanowi prawie wyłącznie metabolizm wątrobowy, co jest związane z jego niską i zmienną biodostępnością po administracji doustnej. Zmiany te dotyczą jego parametrów farmakokinetycznych, które zależą od czasu przyjmowania dużych dawek. W przypadku ciągłego ich przyjmowania, może pojawić się zwiększenie czasu półtrwania i zwiększenie minimalnych stężeń leku [23].

Główne reakcje metaboliczne moklobemidu obejmują oksydację węgla i azotu w grupie morfolinowej, deaminację i aromatyczną hydroksylację [24-25]. W moczu wykrywa się głównie cztery metabolity po podaniu doustnym u osób zdrowych: kwas homowaniliowy; kwas 3,4-dihydroksyfenylooctowy; 3-metoksy-4-hydroksy-fenyloglikol; oraz kwas 5-hydroksyindoloctowy. W tabeli 7 podano ich parametry. Są to metabolity pochodzące od katecholamin.

Moklobemid jest dobrze tolerowany przez starszych pacjentów [26]. Biorąc pod uwagę duże rozpowszechnienie chorób afektywnych w tej grupie społecznej (aż 13% to depresja wraz ze współwystępowaniem chronicznego bólu [27]), ma to istotne znaczenie dla terapii tych pacjentów. Ponadto, jest to grupa często narażona na choroby układu sercowo-naczyniowego. IMAO nieodwracalne stanowią czynnik ryzyka nadciśnienia, jeżeli pacjent będzie spożywał produkty bogate w tyraminę. Moklobemid jednak nie

Tabela 7. Metabolity po doustnym podaniu moklobemidu.

Kwas homowaniliowy	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	182,17 g/mol	Lokalizacja: mózg, fibroblasty, nerki	HVA, Homovanillate
Kwas 3,4-dihydroksyfenylooctowy	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	168,15 g/mol	Deaminowany metabolit levodopy	Dopac
3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikol	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	184,19 g/mol	Pochodzi z endogennej epinefryny i norepinefryny	MHPG, Vanyloglikol, MOPEG
Kwas 5-hydroksyindoloctowy	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	191,18 g/mol	Należy do klasy kwasów indolo-3-octowych, czyli kwasu indolo-3-octowego podstawionego grupą hydroksylową przy C-5	5-HIAA, 5-hydroksy-IAA

stwarza znaczącego ryzyka nadciśnienia przez swój odwracalny charakter, co zostało wykazane w badaniach zarówno przedklinicznych, jak i klinicznych [28]. W 1996 roku przeprowadzono badanie na 726 pacjentach w wieku 60-90 lat z depresją i obniżeniem funkcjonowania poznawczego [29]. Przez 6 tygodni podawano im moklobemid w dawce 400 mg na dzień lub placebo. Wykazano brak istotnych różnic w zakresie ciśnienia krwi, tętna czy parametrów EKG między grupą placebo a grupą eksperymentalną. Mimo to, nie badano jeszcze tego leku u pacjentów ze zdiagnozowanymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi [30]. Nie można więc uogólniać tych danych na grupę pacjentów z CVD (ang. *cardiovascular disorders*).

#### BEFLOKSATON - ODWRACALNY SELEKTYWNY INHIBITOR MAO-A

Befloksaton, selektywny i odwracalny IMAO-A, wykazywał w badaniach działanie przeciwdepresyjne w modelach zwierzęcych oraz pozbawiony był znaczących ograniczeń żywieniowych, porównywalnie do moklobemidu. Jest to pochodna fenylsazolidionu, podobnie jak toloksaton. Różnią się one od pozostałych IMAO brakiem funkcyjnej grupy aminowej. Wykazano, iż właściwość ta może być niezbędna dla odwracalnego charakteru leku, gdyż nieodwracalne IMAO wiążąc się kowalencyjnie z enzymem mogą generować reaktywne formy tlenu (RFT) [31].

Szczególnie ważne dla wiązania się z MAO befloksatonu są: grupa funkcyjna fenylsazolidionu, która może oddziaływać poprzez typ π-π sił Van der Waalsa; oraz grupa hydroksylowa bocznego łańcucha, która może uczestniczyć w wytwarzaniu międzycząsteczkowych wiązań (oddziaływań) wodorowych. Ponadto, befloksaton wykazuje silniejsze działanie hamujące od toloksatonu. Przypisuje się to dodatkowym specyficznym dla tego leku interakcjom ze strukturą białka [31]. Specjalne interakcje befloksatonu zachodzą również z kofaktorem enzymu – dinukleotydem flawino-adeninowym (ang. *flavin adenine dinucleotide, FAD*).

Przyjmuje się mechanizm podwójnego molekularnego wiązania się befloksatonu z enzymem w pierwotnym i wtórnym miejscu wiążącym [31]. Część pierwsza polega na stabilizacji fenylsazolidionu – interakcja polegająca na przenoszeniu ładunku wraz z pierścieniem izoaloksazynewym kofaktora flawinowego i wiązań wodoru obejmujących pierścień okazolidionowy. Część druga to interakcja łańcucha bocznego, ze stabilizacją grupy hydrok-

sylowej poprzez oddziaływania wodorowe, w kieszonce hydrofobowej (Tab. 8).

Dotychczasowe badania kliniczne sugerują, że profil psychofarmakologiczny befloksatonu jest podobny do moklobemidu. Stanowi to dobry sygnał, zważywszy na to, iż lek ten sprawdza się bardzo dobrze w terapii depresji o różnej etiologii. Nie jest jednak wprowadzony jako standardowy element współczesnej terapii chorób depresyjnych i lękowych. Brakuje istotnych danych co do jego właściwości farmakologicznych. Pomimo tego, znaczących informacji farmakokinetycznych dostarczyły badania z udziałem pawianów nad rozprzestrzenianiem się [<sup>11</sup>C]befloksatonu w mózgowiu [32]. Należy zaznaczyć, iż grupa eksperymentalna była bardzo mała, w liczbie czterech osobników. Zaobserwowano wysoką koncentrację radioaktywności we wzgórzu (*łac. thalamus*), prążkowiu (*łac. striatum*), moście (*łac. pons*) i strukturach korowych (1,5–1,8%ID/100 ml tkanki) oraz mniejszą w mózdzku (*łac. cerebellum*; 1,07%ID/100 ml). Świadczy to, w rzeczy samej, o odpowiedniej koncentracji MAO-A w tych regionach mózgu u pawiana. Obszary tkanki mózgowej z najwyższymi ilościami dystrybucji (ang. *distribution volumes; DV*) to: kora czołowa (ang. *frontal cortex*), skorupa jądra soczewkowatego (ang. *putamen*), kora skroniowa (ang. *temporal cortex*) i wzgórze. Najniższy DV zaobserwowano w mózdzku [33].

Ogólnie rzecz biorąc, wykazano, iż [<sup>11</sup>C]befloksaton dobrze nadaje się do oznaczania ilościowego MAO-A w badaniach PET u ludzi, przy oszacowaniu całkowitej objętości dystrybucji (V<sub>d</sub>) modelowaniem przedziałowym [34-35].

Konieczne jest dalsze zbieranie danych na temat właściwości leczniczych befloksatonu w terapii epizodów depresyjnych. Nie jest wiadome, jak pacjenci zareagują na kurację długoterminową w wysokich dawkach oraz jakie interakcje lekowe, inne niż w przypadku moklobemidu, mogą zajść dla tego preparatu. Bez eksploracji i rozwiązania tych problemów badawczych nie powinno się rozważać jego zastosowania w terapii depresji, ponieważ sam efekt przeciwdepresyjny u ludzi z zaburzeniami może okazać się słabszy, niż w modelu zwierzęcym.

#### TOLOKSATON - SELEKTYWNY I ODWRACALNY IMAO-A

Toloksaton, pochodna metylfenylsazolidionu, jest to selektywny i odwracalny inhibitor MAO-A, mający działanie przeciwdepresyjne (Tab. 9). Jego skuteczność w terapii

Tabela 8. Charakterystyka befloksatonu.

Befloksaton	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	349,3 g/mol	Testowany m.in. na ludzkich homogenatach: mózgu, serca, wątroby, dwunastnicy; zakres wynosi 1,9-3,6 nM	Befloxtone, MD370503
-------------	--	-------------	--	----------------------



Tabela 9. Charakterystyka toloksatonu.

Toloksaton	$C_{11}H_{13}NO_3$	207,3 g/mol	T <sub>1/2</sub> = 1-3 h; metabolizm głównie przez wątrobę; 1% leku może być wydalane w postaci niezmienionej wraz z moczem	Humoryl, Perenum
------------	--------------------	-------------	---	------------------

depresji jest podobna do moklobemidu, jednak początek działania następuje później [36].

Wykazano w badaniach, iż lek ten jest wrażliwy na reakcje zasadowej hydrolizy, oksydację oraz promieniowanie UVC [37]. Przy pomocy tandemowego spektrometru mas (MS/MS) zidentyfikowano 8 produktów degradacji toloksatonu (TP1-TP8). W tym studium szczególnie efektywne w degradacji leku okazało się promieniowanie UVC, gdzie znaleziono najwięcej produktów (TP1, TP2, TP4, TP5, TP6). Ustalono, iż najbardziej toksyczne mogą być TP1 i TP5. W innym badaniu z użyciem ultra-wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej sprzężonej z precyzyjnym hybrydowym spektrometrem mas ESI-Q-TOF odnalezionych zostało siedem produktów metabolizmu toloksatonu [38]. Znaczna ich liczba okazała się metabolitami wątrobowymi. Wyniki cytowanych badań są istotne z punktu widzenia chemii leków, ponieważ znajomość najbardziej toksycznych metabolitów i procesów prowadzących do ich powstania może znacząco usprawnić proces poszukiwania takich struktur i właściwości chemicznych substancji, w których ryzyko ich powstania jako produktów reakcji byłoby mniejsze. Łatwe charakteryzowanie profili farmakologicznych leków może zostać przeprowadzane, przykładowo, przy użyciu wieloczynnikowej analizy chemometrycznej.

W innym badaniu zidentyfikowano interakcje toloksatonu i tyraminy, aby sprawdzić możliwe ryzyko nadciśnienia i efektu serowego u zdrowych osób [39]. Podawano lek w dawce zwykłej, wynoszącej 600 mg na dzień oraz w dawce wysokiej – 1200 mg na dzień. Podczas administracji leku i 200 (lub mniej) mg tyraminy nie zaobserwowano istotnego wzrostu skurczowego ciśnienia krwi. Takie dawki tyraminy są znacznie wyższe, niż przyjmowane normalnie w posiłkach. Wzrost ciśnienia krwi wywołany tyraminą nastąpił dopiero przy dawce toloksatonu 400 mg podawanej trzy razy dziennie. Odnotowano taki stan rzeczy również przy dawce 800 mg tyraminy i toloksatonu podawanego trzy razy dziennie po 200 mg oraz dodatkowo 400 mg trzy razy dziennie. Znaczące interakcje zachodzą wobec tego przy przyjmowaniu wysokich dawek obu substancji. Tłumacząc autorzy powstałą zależność wysoką ogólnoustrojową biodostępnością tyraminy w obecności toloksatonu. Powodował on wzrost stężenia tyraminy w osoczu. Jest to podobna interakcja, która zachodzi przy podawaniu moklobemidu czy selegiliny (L-deprenyl; IMAO nieodwracalny). Można wobec tego uznać to za standardowe powikłanie przy przyjmowaniu IMAO selektywnych i odwracalnych. Będzie się ono pojawiało w przypadku, kiedy jeden izoenzym będzie zablokowany, a stężenie aminy hipertensyjnej przekroczy możliwości metabolizowania drugiego izoenzymu. Nie jest jednak stwierdzone, jak lek będzie się zachowywał u pacjentów z depresją, u których dodatkowo współwystępują choroby sercowo-naczyniowe.

W badaniach udowodniono, iż toloksaton dobrze sprawdził się w terapii większości pacjentów chorujących na de-

presję (37 z 59 pacjentów) w zgromadzonej próbie eksperymentalnej. Dzienna dawka leku wynosiła 400 mg [40]. Ponadto, ustalono, iż pacjenci z niższą aktywnością noradrenergiczną wykazywali lepszą odpowiedź terapeutyczną na toloksaton.

Pomimo ograniczonej liczby danych, toloksaton jako stosunkowo nowy lek przeciwdepresyjny o profilu farmakologicznym IMAO, może w przyszłości odegrać dużą rolę w terapii epizodów depresyjnych razem z innymi pojawiającymi się na rynku preparatami [41].

Wpływ na działanie leku może mieć także przewlekły stres. Istotnie duże ryzyko może zachodzić w wynikających z niego chorobach czynnościowych [42-43], zwanych czasami psychosomatycznymi (30% wizyt w placówkach podstawowej jak i specjalistycznej opieki zdrowotnej). Nie należy również pomijać somatycznych powikłań po przejściu depresji, które często mogą przyjmować postać zaburzeń czynnościowych. Należy tę kwestię uwzględnić przy każdym omówionym tutaj leku.

#### BROFAROMINA - SELEKTYWNY I ODWRACALNY IMAO-A

Brofaromina, jest to selektywny i odwracalny IMAO-A, będący pochodną benzofuranylpiperidyny. Na tle pozostałych szczególnie wyróżnia go właściwość łączenia cechy IMAO oraz hamowania wychwytu zwrotnego 5-hydroksytryptaminy, a więc podobnie jak w skutecznych przeciwdepresyjnych selektywnych inhibitorach wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*; SSRI).

Czas półtrwania w mózgu brofarominy wynosi 12 godzin, wobec tego o połowę więcej, niż moklobemidu. Dysocjacja leku od enzymu zachodzi wolniej, niż, przykładowo, u amfetaminy, ale mimo to nadal występuje [44-45]. Świadczy to o jego odwracalności. W badaniach z udziałem szczerów [46-47] badano dystrybucję [<sup>3</sup>H]brofarominy do MAO-A, przy podaniu dożylnym. Wykazano, iż marker wiąże się z MAO-A w większości tkanek, z wyjątkiem wątroby, gdzie wiązał się z innymi miejscami niż enzym docelowy. Prawdopodobnie były to mikrosomalne enzymy metabolizujące leki. Kiedy wykonano ponowny pomiar po 4 godzinach od administracji dożylnej, 60-75% całkowitych wiązań odbywało się w badanych strukturach mózgu (podwzgórze, prążkowie, hipokamp i kora) i sercu, natomiast tylko 15% w wątrobie. Badanie to dostarczyło ważnych wstępnych informacji, w jakich obszarach ustroju brofaromina może się koncentrować (Tab. 10).

Podana doustnie brofaromina wywołuje istotnie mniejszy efekt potencjalizacji ciśnienia krwi, niż IMAO takie jak klorogylina, izokarboksazyd, fenlazyna czy tranlycypromina. Można wobec tego założyć, iż jest bezpieczniejsza pod względem ryzyka zajścia interakcji z aminami hipertensyj-

Tabela 10. Charakterystyka brofarominy.

Brofaromina	$C_{14}H_{16}BrNO_2$	310,19 g/mol	Głównym metabolitem jest O-desmetyl-brofaromina w wyniku O-arylowej demetylacji katalizowanej przez CYP2D6	Brofarmine, Consonar
-------------	----------------------	--------------	--	----------------------

nymi. Wykazano, iż po 30-dniowej kuracji brofaromina selektywnie hamowała MAO-A, podobnie jak moklobemid, oraz powodowała znaczną regulację w dół receptorów tryptaminy [48].

Dane na temat skuteczności brofarominy w leczeniu depresji nie są spójne. Wskazuje się jednak, iż jest to lek bezpieczny i dobrze tolerowany, a jego właściwości przeciwdepresyjne są porównywalne z tranilcyprominą i trójcyklicznym lekiem przeciwdepresyjnym imipraminą [47]. Zaznaczyć należy, iż nie odnaleziono w badaniach naukowych podgrupy pacjentów, którzy lepiej reagują na IMAO, niż na trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Próby kliniczne ukazują, iż brofaromina może być użyteczna w terapii depresji endogennej u pacjentów, którzy nie reagują zupełnie lub tylko częściowo na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Ponadto, odpowiedź na leczenie brofarominą obserwowano u pacjentów ze zdiagnozowaną fobią społeczną, jednak jej skuteczność była gorsza od paroksetyny [49].

#### OGÓLNE PRZECIWWSKAZANIA DO STOSOWANIA INHIBITORÓW MONOAMINOOKSYDAZY I SKUTKI UBOCZNE

Najwięcej niebezpiecznych skutków ubocznych stosowania IMAO jest związanych z lekami nieselektywnymi i nieodwracalnymi. Zaliczają się do nich sprawy nadciśnieniowe, powodowane wchodzeniem przez IMAO w interakcje z aminami hipertensyjnymi. Ryzyko takie zachodzi przy równoczesnym przyjmowaniu IMAO i spożywaniu jedzenia bogatego w tyraminę. Sprawy nadciśnieniowe pojawiać się również mogą w przypadku nadmiaru amin biogenych, wynikającego z interakcji lek-lek. Z interakcji IMAO-tyramina wynika tak zwany efekt „serowy”. Wiąże się on z potencjalizacją czynności układu sercowo-naczyniowego. Tyramina stanowi substrat dla obu izoform MAO; zawarta w żywności, jest z niej uwalniana w świetle jelita i duża jej część jest już metabolizowana w ścianach jelita przez MAO-A. Po wchłonięciu do krwioobiegu, większość pozostałych cząsteczek tyraminy jest metabolizowana w wątrobie (która zawiera dużą ilość MAO-A oraz MAO-B). Wobec tego, po pierwszym przejściu do krwioobiegu jej poziom jest dosyć niski. Jednak jeżeli wystarczająca ilość dotrze do neuronów zazwojowych i będzie dostępna dla ich wychwytu, to nastąpi uwolnienie noradrenaliny. Przy blokowaniu MAO i niedostatecznym metabolizmie tyraminy następuje nadmierne wzbudzenie przekaźnictwa noradrenergicznego i ujawniają się symptomy efektu serowego. Są to takie objawy, jak: bóle głowy, hipertermia, zaburzenia widzenia, dreszcze, błądź, poty, wymioty i tachykardia. Jego powikłaniami mogą być krwotoki, niewydolność serca, udar mózgu lub śpiączka. Istnieje stosunkowo niewielkie ryzyko zajścia tej interakcji w IMAO selektywnych, jeżeli są stosowane w monoterapii. Przy leczeniu skojarzonym z innymi lekami o podobnym profilu farmakologicznym wskazane jest zachowanie ścisłej diety i unikanie produktów bogatych w aminy

hipertensyjne. Pacjent powinien otrzymać odpowiednie porady żywieniowe.

Wyżej wymienione skutki uboczne są szczególnie niebezpieczne u pacjentów cierpiących na schorzenia sercowo-naczyniowe. Wszelkie takie sprawy powinny stanowić przeciwwskazanie i być dokładnie rozważone przed decyzją o rozszerzeniu monoterapii o kolejny lek z podobnym profilem działania. Istotną grupę ryzyka stanowią pacjenci geriatryczni, którzy cierpią na epizody depresyjne i nie reagują zadowolająco na leki pierwszego rzutu. Należy też rozważyć interakcje z lekami przyjmowanymi na inne schorzenia, szczególnie potencjalizację w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Pod refleksję trzeba także postawić stosowanie IMAO we współwystępujących chorobach psychosomatycznych związanych ze stresem, przykładowo, w kardiomiopatii stresowej, gdzie może nastąpić niewydolność mięśnia sercowego.

Stosunkowo bezpieczne pod względem interakcji z jedzeniem są leki takie, jak toloksaton. Nie wywołuje on znacznego wzrostu ciśnienia nawet przy spożyciu 200 mg tyraminy. Mimo tego, w terapii pacjentów starszych lub z problemami sercowo-naczyniowymi nadal rozsądne będzie wprowadzenie ograniczeń dietetycznych, przykładowo, na sery, jeśli leczy się ich odwracalnymi i selektywnymi IMAO.

Poza działaniem hipertensyjnym w interakcjach z jedzeniem czy lekami, bardziej powszechnym problemem przy terapii IMAO jest ich hipotensyjność, szczególnie w substancjach nieselektywnych. Niedociśnienie wywoływane przez IMAO jest istotne klinicznie, ponieważ czasami pacjenci nie tolerują dawki na tyle wysokiej, aby miała ona wystarczające działanie przeciwdepresyjne (żeby pacjent odczuł efekt przeciwdepresyjny, zahamowane musi być około 80% MAO).

Problem hepatotoksyczności jest związany głównie z pochodnymi hydrazyny, na przykład, fenlaziną lub izokarboksazydem. Obecne leki o profilu podobnym do moklobemidu nie są w takim stopniu niebezpieczne dla wątroby. Nie oznacza to ich pełnego bezpieczeństwa przy nadmiernym i szkodliwym spożyciu napojów alkoholizowanych.

Interakcje z innymi lekami stanowią czynnik ryzyka dla zespołu serotoninowego. Może się on pojawić, przykładowo, przy kombinacji moklobemidu z imipraminą, klomipraminą lub citalopramem. Zespół serotoninowy jest najczęściej przypadkowo powodowany interakcjami farmakokinetycznymi lub farmakodynamicznymi. Jego przyczyną jest nadmierna aktywacja układu serotoninergicznego, głównie w zakresie hiperstymulacji receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i w mniejszym stopniu 5-HT<sub>1A</sub>. Wyróżnia się w nim trzy grupy objawów układowych: z układu nerwowo-mięśniowego (wzmocnienie odruchów ścięgnistych, oczopląs, mioklonie, dreszcze), z układu autonomicznego (hipertermia łagodna



lub ciężka, tachykardia, wzmożenie potliwości, rozszerzenie źrenic i nadciśnienie) oraz zaburzenia świadomości i zachowania (pobudzenie i drażliwość, zmieszanie/dezorganizacja, śpiączka, lęk, hipomania). Sklasyfikować można trzy stopnie ciężkości zespołu serotoninowego: łagodny, umiarkowany i ciężki. Należy zachować szczególną ostrożność przy leczeniu litem, który również podnosi poziom 5-HT.

Istotne ryzyko zachodzi przy łączeniu odwracalnych i selektywnych IMAO z lekami sympatykomimetycznymi; ich działanie może wzmacniać niebezpiecznie krążenie monoamin.

Cymetydyna, która jest antagonistą receptora histaminowego  $H_2$ , może zmieniać działanie farmakokinetyczne moklobemidu. Hamując cytochrom P450, który w wątrobie metabolizuje moklobemid (i toloksaton), zwiększa poziom IMAO w osoczu. U takich pacjentów, którzy przyjmują cymetydynę, zaleca się więc zmniejszenie dawki IMAO o połowę.

Podsumowując, powinno się unikać podawania IMAO pacjentom z problemami wątrobowymi. Podobnie, nie jest wskazane, aby przyjmowali te leki pacjenci cierpiący na cukrzycę (*łac. diabetes mellitus*). Z należytą ostrożnością trzeba też podejść do pacjentek będących w ciąży, w trakcie procesu laktacji, oraz do pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. Kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka jest to, czy pacjent ma problemy związane z epilepsją. Pod szczególną rozwagę wziąć trzeba także zaburzenia nerek.

## WNIOSKI

1. Odwracalne i selektywne IMAO to skuteczne oraz bezpieczne leki przeciwdepresyjne.
2. IMAO-A są skuteczniejszymi antydepresantami od IMAO-B. Te drugie nie posiadają istotnego działania dla terapii depresji.
3. IMAO, mimo swojego głównego mechanizmu farmakologicznego, stanowią zróżnicowaną grupę leków sprawdzających się w wielu sytuacjach, nie tylko terapii depresji.
4. Przewlekły stres może powodować choroby czynnościowe i wpływać na działanie leków. Szczególnie ryzykowne jest stosowanie IMAO w zaburzeniach układu sercowo-naczyniowego.

## PODSUMOWANIE

Inhibitory monoaminooksydazy stanowią zróżnicowaną grupę leków, która przechodziła przez różne stadia rozwoju, czego efektem są IMAO selektywne i odwracalne. Dzięki ich odwracalności uzyskuje się krótszy czas blokowania enzymu i zmniejsza się ryzyko interakcji z aminami hipertensyjnymi, takimi jak tyramina, obecnymi w pożywieniu. Implikuje to mniejsze ryzyko rozwinięcia się chorób ciśnieniowych. Natomiast selektywność powoduje blokowanie tylko jednego izoenzymu. Drugi w tym czasie ma możli-

wość metabolizowania amin hipertensyjnych. Mechanizm ten pozwala na zachowanie optymalnego poziomu tych związków. Te dwie cechy stanowią o względnie dobrym bezpieczeństwie IMAO w terapii depresji. Pochodne niehydrazynowe nie są tak toksyczne dla wątroby, jak pierwsze pochodne hydrazynowe. Zmniejsza to ryzyko poważnych dysfunkcji wątrobowych, co jest ważne w terapii pacjentów z tego typu problemami zdrowotnymi. Obecnie najbardziej powszechnym i sprawdzonym IMAO-A w leczeniu depresji jest moklobemid. Duże możliwości daje tworzenie leków opartych na jego profilu farmakologicznym. Ogromny postęp w dziedzinie technologii chemii leków układu nerwowego pozwala na wynajdywanie substancji mogących łączyć pożądane cechy środków przeciwdepresyjnych, nie zwiększając przy tym ich toksyczności. Prawdopodobnie rozwój IMAO będzie postępował dalej i nie pozostanie ograniczony wyłącznie do zastosowania przeciw depresji, ale także w innych schorzeniach związanych z metabolizmem monoamin.

## PIŚMIENNICTWO

5. Tipton KF (2018) 90 years of monoamine oxidase: some progress and some confusion. *J Neural Trans* 125: 1519-1551
6. Strolin Benedetti M, Dostert P, Tipton KF (1992) Developmental aspects of the monoamine-degrading enzyme monoamine oxidase. *Dev Pharmacol Ther* 18: 191-200
7. Pearce LB, Roth JA (1985) Human brain monoamine oxidase type B: mechanism of deamination as probed by steady-state methods. *Biochemistry* 24: 1821-1826
8. Husain M, Edmondson DE, Singer TP (1982) Kinetic studies on the catalytic mechanism of liver monoamine oxidase. *Biochemistry* 21: 595-600
9. Reid AA, Hill JL, Murphy DL (1988) Interactions of tricyclic antidepressant drugs with human and rat monoamine oxidase type B. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 58: 678-683
10. Ramsay RR (1991) Kinetic mechanism of monoamine oxidase. *Biochemistry* 30: 4624-4629
11. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A i wsp. (2006) Elevated monoamine oxidase A levels in the brain - An explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1209-1216
12. Pużyński S (2005) Depresje i zaburzenia afektywne: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa
13. Rybakowski J (2017) Zaburzenia afektywne, W: Jarema M (red) *Psychiatria. Podręcznik dla studentów medycyny*. PZWL, Warszawa, str. 153-192.
14. Lum CT, Stahl SM (2012) Opportunities for reversible inhibitors of monoamine oxidase-A (RIMAs) in the treatment of depression. *Cns Spectrums* 17: 107-120
15. Murphy DL, Sims KB, Karoum F i wsp. (1990) Marked amine and amine metabolite changes in Norrie disease patients with an X-chromosomal deletion affecting monoamine-oxidase. *J Neurochem* 54: 242-247
16. Finberg JP, Tenne M (1982) Relationship between tyramine potentiation and selective inhibition of monoamine oxidase types A and B in the rat was deferens. *Br J Psychopharmacol* 77: 13-21
17. Finberg JPM, Rabey JM (2016) Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology. *Front Pharmacol* 7: 340
18. Tollefson GD (1983) Monoamine oxidase inhibitors: A review. *J Clin Psychiatry* 44: 280-288
19. Sarraceno B, Tognoni G, Garattini (1993) *Critical Questions in Clinical Psychopharmacology*, W: Sartorius N i wsp. (red) *Treatment of Mental Disorders, a Review of Effectiveness*, WHO. American Psychiatric Press, Washington, London, str. 63-90

20. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S i wsp. (2009) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CAN-MAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 117 (Suppl 1): S26–43
21. National Collaborating Centre for Mental Health (2010) Depression: the treatment and management of depression in adults (updated edition), 2011/12/02 edition. British Psychological Society, Leicester
22. Baghai TC, Blier P, Baldwin DS i wsp. (2011) General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: a report by the WPA section of pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261 (Suppl 3): 207-245
23. American Psychiatric Association (2010) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third Edition. American Psychiatric Association. <https://psychiatryonline.org/guidelines>
24. Chiucciariello L, Cooke RG, Miler L (2016) Monoamine Oxidase A Occupancy by Moclobemide and Phenazine: Implications for the Development of Monoamine Oxidase Inhibitors. *Int J Neuropsychol* 7: 1-9
25. Cristancho MA, O'Reardon JP, Thase ME (2011) Atypical depression in the 21st century: Diagnostic and treatment issues. *Psychiatr Times* 28: 42-47
26. Huot P (2020) Monoamine oxidase A inhibition and Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag* 10: 335-337
27. Dingemans J, Wood N, Guenther T i wsp. (1998) Clinical pharmacology of moclobemide during chronic administration of high doses to healthy subjects. *Psychopharmacol* 140: 164-172
28. Bonnet U (2002) Moclobemide: Evolution, pharmacodynamics, and pharmacokinetic properties. *CNS Drug Rev* 8: 283-308
29. Główna FK, Hermann TW, Danielak D i wsp. (2019) Bioavailability of moclobemide from two formulation tablets in healthy humans. *Pharmazie* 74: 97-100
30. Gareri P, Falconi U, De Fazio P, De Sarro G (2000) Conventional and new antidepressant drugs in elderly. *Progr Neurobiol* 61: 353-369
31. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I i wsp. (2017) Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clin Interv Aging* 12: 709-720
32. Hampel H, Berger C, Buch K, Möller H-J (1998) A review of the reversible MAO-A inhibitor moclobemide in geriatric patients. *Hum Psychopharmacol* 13: 43-51
33. Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R (1996) Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 168: 149-157
34. Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM (2020) The cardiovascular effects of newer antidepressants in older adults and those with or at high risk for cardiovascular diseases. *CNS Drugs* 34: 1133-1147
35. Wouters J, Moureau F, Evrard G i wsp. (1999) A Reversible Monoamine Oxidase A Inhibitor, Befloxatone: Structural Approach of its Mechanism of Action. *Bioorganic & Medical Chemistry* 7: 1683-1693
36. Bottlaender M, Dolle F, Guenther I i wsp. (2003) Mapping the cerebral monoamine oxidase type A: positron emission tomography characterization of the reversible selective inhibitor [<sup>11</sup>C]befloxatone. *J Pharmacol Exp Ther* 305: 467-473
37. Leung K (2008) [<sup>11</sup>C](5R)-5-(Methoxymethyl)-3-[4-[(3R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxy]phenyl]-2-oxazolidione [<sup>11</sup>C]Befloxatone, W: Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD) [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US), 2004-2013, Bethesda (MD)
38. Zanotti-Fregonara P, Bottlaender M (2014) [<sup>11</sup>C]befloxatone distribution is well correlated to monoamine oxidase A protein levels in the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 34: 1951-1952
39. Zanotti-Fregonara P, Leroy C, Rizzo G i wsp. (2014) Imaging of monoamine oxidase-A in the human brain with [<sup>11</sup>C]befloxatone: quantification strategies and correlation with mRNA transcription maps. *Nucl Med Commun* 35: 1254-1261
40. Bonnet U (2003) Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Rev* 9: 97-140
41. Skibiński R, Trawiński J, Komsta Ł, Murzec D (2018) Characterization of forced degradation products of toloxatone by LC-ESI-MS/MS. *Saudi Pharm J* 26: 467-480
42. Gawlik M, Trawiński J, Skibiński R (2018) Imitation of phase I metabolism reactions of MAO-A inhibitors by titanium dioxide photocatalysis. *Eur J Pharm Sci* 114: 391-400
43. Provost JC, Funck-Brentano C, Rovei V i wsp. (1992) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between toloxatone, a new reversible monoamine oxidase-A inhibitor, and oral tyramine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 52: 384-393
44. Labriola RF, Esquivel GC, Alvarez M, Servidio M (1991) Toloxtone and depression. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 37: 291-298
45. Fasipe OJ (2019) The emergence of new antidepressants for clinical use: Agomelatine paradox versus other novel agents. *IBRO Rep* 6: 95-110
46. Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S (2001) Medically unexplained symptoms: an epidemiological study in seven specialities. *J Psychosom Res* 51: 361-367
47. Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G (2015) Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int* 112: 279-287
48. Anderson MC, Waldmeier PC, Tipton KF (1991) The inhibition of monoamine oxidase by brofaromine. *Biochem Pharmacol* 41: 1871-1877
49. Waldmeier PC (1993) Newer aspects of the reversible inhibitor of MAO-A and serotonin reuptake, brofaromine. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 17: 183-198
50. Verhoeven WMA (1994) Brofaromine in endogenous depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 18: 235-241
51. Finberg JPM, Gillman K (2011) Selective inhibitors of monoamine oxidase type B and the „cheese effect“. *Int Rev Neurobiol* 100: 169-190
52. Urchuk LJ, Allison K, Holt A i wsp. (2000) Comparison of neurochemical effects of the monoamine oxidase inhibitors phenazine, moclobemide and brofaromine in the rat after short- and long-term administration. *J Affect Disord* 58: 135-144
53. Williams T, McCaul M, Schwarzer G i wsp. (2020) Pharmacological treatments for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Neuropsychiatr* 32: 169-

# Monoamine oxidase inhibitors (MAOI): pharmacology, metabolism and application in the treatment of depression

Łukasz Grabowski<sup>✉</sup>

Faculty of Philosophy and Social Sciences, Institute of Psychology, Department of Clinical Psychology and Neuropsychology Nicolaus Copernicus University in Toruń

<sup>✉</sup>corresponding author: e-mail: lukaszgrabowski99@o2.pl

**Key words:** monoamine oxidase inhibitors, monoamine oxidase, depression, pharmacotherapy of depression

## ABSTRACT

The aim of this article is to synthesize informations about monoamine oxidase inhibitors drugs (MAOI) used in the treatment of depression. General informations on monoamine oxidase (MAO) and its kinetic properties are presented. MAO is an enzyme that degrades catecholamines and their 3-methoxy derivatives and other monoamines, for example serotonin or tryptamine. The criteria and symptoms of depressive disorders are discussed. They have to be distinguished from the state of sadness and similar states. The basic symptoms include: voice, facial expressions, anhedonia and psychomotor slowness. They may differ in individual diagnostic units. The following basic mechanism of the pharmacological action of MAOI has been indicated: when a drug inhibits MAO, the degradation of monoamines decreases and the concentration of the neurotransmitter in the synaptic cleft increases. Informations on selected selective and reversible MAOI-A are presented in the following sections. These are currently the safest and most effective MAOI drugs that can be used in the treatment of depressive diseases. The following drugs are discussed: moclobemide, befloxatone, toloxatone and brofaromine. Final conclusions are given and the presented data summarized.

