

Andrzej Bidziński, Stanisław Mrozek

Wpływ leków przeciwdepresyjnych działających na wychwyt i uwalnianie serotoniny na transport choliney w erytrocytach

Zakład Biochemii
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

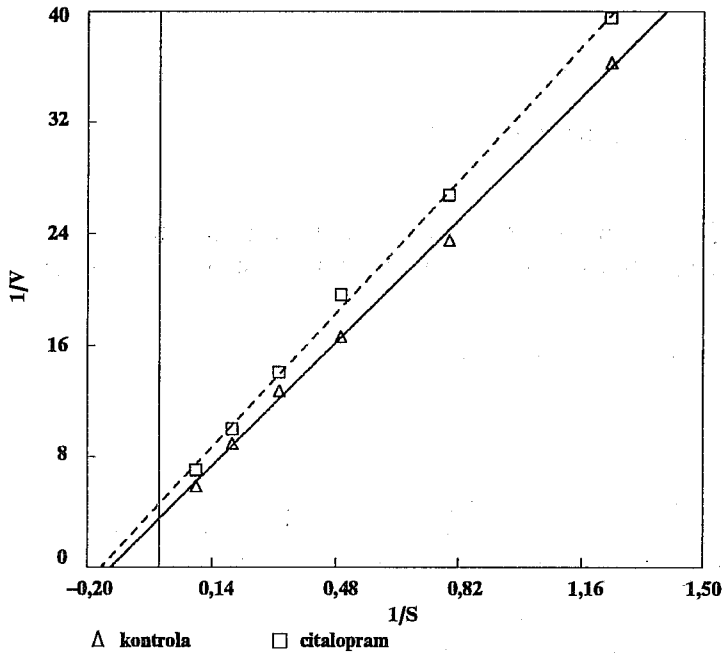
Streszczenie

Przebadano wpływ na transport choliney w erytrocytach trzech preparatów, których działanie przeciwdepresyjne związane jest z hamowaniem przez nie wychwyty serotoniny (citalopram, fluoksetyna i norzymelidyna) oraz preparatu nasilającego uwalnianie serotoniny, któremu również przypisuje się działanie przeciwdepresyjne (tianeptyna). Stałe hamowania (K_i) dla tych związków wynosiły 25,7 μM dla norzymelidyny, 33,2 μM dla citalopramu i 55,3 μM dla fluoksetyny. W tabeli klasyfikującej leki przeciwdepresyjne według ich stałych hamowania procesu transportu choliney w erytrocytach pasuje to norzymelidynę między chlorimipraminą a mianseryną, citalopram między maprotyliną i dibenzepiną, a fluoksetynę za ostatnią w tej tabeli nomifenzyną. Tianeptyna praktycznie nie hamuje transportu choliney (przy założeniu, że wywiera pewien wpływ, K_i byłoby $>400 \mu\text{M}$).

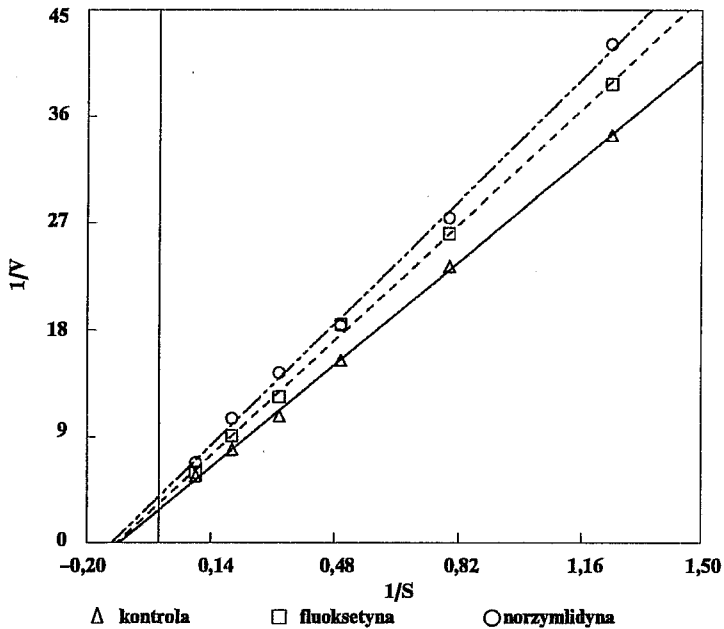
Wstęp

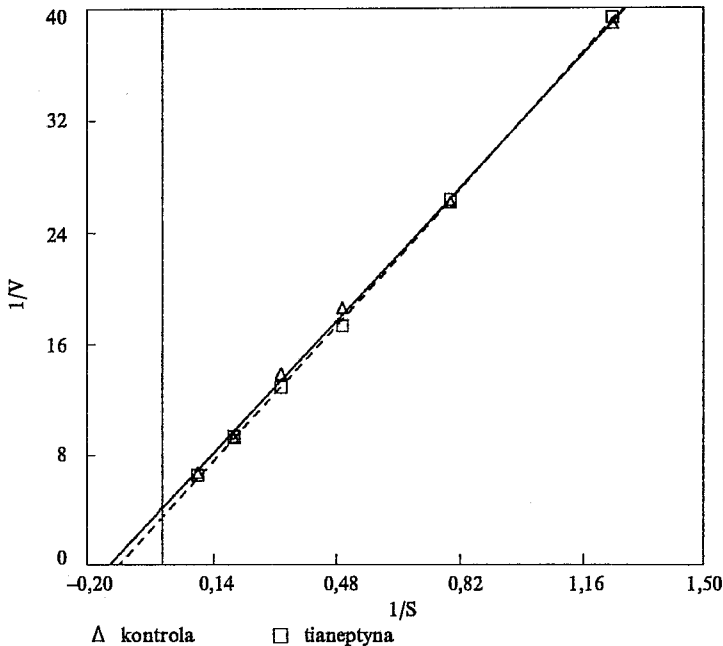
Problem udziału mechanizmów cholinergicznycch w patogenezie i leczeniu depresji jest źródłem nierozstrzygniętych sporów od kilku dziesięcioleci. Obserwacje dotyczące patogenetycznej roli nadaktywności cholinergicznej w depresji oraz nasilania adrenergicznych efektów działania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych przez ich własne oddziaływania cholinolityczne, doprowadziły z czasem do sformułowania cholinergiczno-adrenergicznej hipotezy depresji i manii (Janowsky i wsp. 1972; Dilsaver i wsp. 1986). Wcześniej już sugerowano też, że leki przeciwdepresyjne mogą posiadać jakieś „atypowe własności cholinolityczne”, nie związane bezpośrednio z ich powinowactwem do receptora muskarynowego (Rathburn i Slater 1963). W późniejszym okresie stwierdzono, że niektóre trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne hamują pobieranie choliney w synaptosomalnych preparatach z mózgow szczerów (Hrdina i Elson-Hartman 1983) i myszy (Bohman i wsp. 1982). Nasze własne badania na krwinkowym modelu transportu choliney wykazały, że wszystkie z dziewięciu przebadanych w tym modelu leków przeciwdepresyjnych,

Kinetyka transportu choliny erycytów w obecności 10 uM citalopramu



Kinetyka transportu choliny erycytów wpływ 10 uM fluoksetyny i norzylimidyny



Kinetyka transportu choliny erytrocytów w obecności 10 μ M tianeptyny

Rys. 1. Wykresy Lineweavera-Burka obrazujące kinetykę transportu choliny w obecności 10 μ M stężenia citalopramu, norzymelidyny, fluoksetyny i tianeptyny (S = stężenie choliny w umolach/l; V = umole choliny/l wody komórkowej/min.)

najpowszechniej podówczas stosowanych, działały hamująco na transport (Bidziński 1988), a siła tego oddziaływania nie zawsze pokrywała się z powinowactwem leku do receptora muskarynowego. Od tamtej pory pojawiła się nowa grupa leków przeciwdepresyjnych – selektywne inhibitory pobierania zwrotnego serotoniny (SSRI). Uważaliśmy, że byłoby interesujące sprawdzenie, czy grupie tej również właściwe są „atypowe działania antycholinergiczne”, czyli zdolność hamowania transportu choliny. W chwili obecnej na rynku farmaceutycznym dostępnych jest pięć takich leków: citalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna i sertralina. Szósty – zymelidyna – wycofany został z lekospisów mimo wysokiej skuteczności oddziaływań przeciwdepresyjnych, ze względu na toksyczne działania uboczne. Stwierdzono, że dwa z tych preparatów – paroksetyna i sertralina – wykazują fizjologicznie istotne powinowactwo do receptora muskarynowego (Hyttel 1994). Postanowiliśmy więc stwierdzić, czy pozostałe z nich są inhibitorami transportu choliny czy też są całkowicie wolne od własności cholinolitycznych. Badaniom poddaliśmy również preparat o całkowicie odmiennym od SSRI mechanizmie działania, któremu również przypisuje się właściwości przeciwdepresyjne, a mianowicie tianeptynę – substancję nasilającą pobieranie zwrotne serotoniny.

Material i metody

Ostatecznie badaniom poddano fluoksetynę, citalopram i tianeptynę oraz aktywny metabolit zymelidyny – norzymelidynę.

Zaadaptowaną od Martina (1968) radioizotopową metodę wyznaczania parametrów kinetycznych transportu choliny w erytrocytach opisaliśmy szczegółowo uprzednio (Bidziński 1988). Używane do oznaczeń świeże krwinki izolowano z krwi jednego z autorów. Parametry kinetyczne wyznaczano z wykresów Lineweavera-Burka dla reakcji nie hamowanej i przeprowadzanej przy 10 μM stężeniu badanej substancji. Wyliczona stała inhibicji K_i jest średnią z trzech powtórzeń.

Wyniki

Krzywe regresji $1/V$ od $1/S$ dla poszczególnych badanych substancji wraz z krzywymi kontrolnymi przedstawione są na rysunku 1. Z wykresów wynika, że norzymelidyna, citalopram i fluoksetyna hamują transport choliny w sposób niekompetycyjny. Tianeptyna nie wydaje się hamować transportu choliny w tym stężeniu. Zakładając jednak słabe hamowanie, to ma ono raczej charakter inhibicji kompetycyjnej. Wyliczone dla wszystkich substancji stałe inhibicji K_i wynoszą odpowiednio: norzymelidyna – 25,7 μM ; citalopram – 33,2 μM ; fluoksetyna – 55,3 μM ; tianeptyna (przy założeniu, że rzeczywiście mamy do czynienia z inhibicją) – 423 μM .

Omówienie wyników

Uzyskane wyniki wskazują, że leki przeciwdepresyjne nowej generacji, których mechanizm działania wiązany jest z wpływem na wychwyt serotoniny, mają

Tabela 1. Stałe inhibicji (K_i μM) krwinkowego transportu choliny różnych typów leków przeciwdepresyjnych

Lek	K_i
1. Amitryptylina	8,7
2. Dezypramina	8,7
3. Chlorimipramina	18,2
4. Norzymelidyna	25,7
5. Mianseryna	30,2
6. Imipramina	30,2
7. Citalopram	33,3
8. Dibenzepina	38,1
9. Amoksapina	40,7
10. Nomifenzyna	45,5
11. Fluoksetyna	55,3
12. Tianeptyna	423,0

również cholinolityczną składową działania. W najmniejszym stopniu dotyczy to tianeptyny (nasilającej wychwyt serotoniny), która hamuje transport choline w stężeniach nie mających raczej znaczenia fizjologicznego. Jest to jednak stosunkowo nowy lek, o którego farmakokinytyce i aktywnych metabolitach wiemy wciąż za mało. Sposób, w jaki zbadane tu preparaty wpisują się w hierarchię leków przeciwdepresyjnych, ułożoną według ich relatywnej mocy jako inhibitorów transportu choline w modelu krwinkowym ilustruje tabela 1. Obejmuje ona leki zbadane przez nas uprzednio i obecnie.

Poważnym nadużyciem z naszej strony byłoby sugerowanie, że lista ta może mieć coś wspólnego z rankingiem skuteczności badanych preparatów. Problem stworzenia takiego rankingu wydaje się zresztą przerastać obecne możliwości zarówno farmakologów, jak i klinicystów (patrz Anderson i Tomenson 1994; Kasper i Heiden 1995). Wyniki nasze potwierdzają jednak fakt uparcie podnoszony przez jednych i równie uparcie przemilczany przez innych, że działanie cholinolityczne jest składową praktycznie wszystkich leków przeciwdepresyjnych.

Piśmiennictwo

- Anderson I.M., Tomenson B.M.: The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J. Psychopharmacol.* 1994, 8, 238–249
- Bidziński A.: The effect of some antidepressants and neuroleptics on choline uptake in human erythrocytes. *New Trends Exptl. Clin. Psychiat.*, 1988, 4, 111–119.
- Bohman B.D., Karbowski M.J., Halaris A.E.: Central cholinergic effects of tricyclic antidepressants in mouse. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1982, 255, 68–80.
- Dilsaver S.C.: Cholinergic mechanisms in depression. *Brain Res. Rev.* 1986, 11, 285–316
- Hrdina P.D., Elson-Hartman K.: Effect of chronic treatment with amitriptyline and haloperidol on high affinity uptake of choline by synaptosomes from various regions of rat brain. *Neuropharmacology*, 1982, 21, 1349–1353.
- Hyttel J.: Comparative pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Nordisk J. Psychiat.* 1993, 47, Suppl. 30, 5–12.
- Janowsky D.S., El-Yosef M.K., Davis J.M., Sekerke H.J.: A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972, 2, 632–635.
- Kasper S., Heiden A.: Do SSRIs differ in their antidepressant efficacy. *Human Psychopharmacol.* 1995, 10, S163–S172.
- Martin K.: Concentrative accumulation of choline by human erythrocytes. *J. Gen. Physiol.* 1968, 51, 497–516.
- Rathburn R.C., Slater I.H.: Amitriptyline and nortriptyline as antagonists of central and peripheral cholinergic activation. *Psychopharmacologia*, 1963, 4, 114–125.