

*Wojciech Kostowski*

## **Mechanizm działania i farmakologia nowych leków z grupy inhibitorów monoaminooksydazy**

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO) są zapewne pierwszą grupą leków przeciwdepresyjnych, których działanie terapeutyczne można było powiązać z uprzednio poznanymi właściwościami farmakologicznymi (4, 5, 15, 16). Działanie psychotropowe pierwszych inhibitorów MAO (I-MAO) zostało wykryte przypadkowo podczas leczenia gruźlicy pochodnymi hydrazyny, izoniazydem i jego izopropylową pochodną, iproniazydem (10), natomiast samą charakterystykę enzymu (MAO) oraz hamujący wpływ iproniazydu na ten enzym poznano wcześniej (23, 24).

Mechanizm działania I-MAO w depresji od początku wiązano z nasilaniem neuroprzebiegu w układach monoaminergicznych, szczególnie serotonergicznym i noradrenergicznym wskutek zahamowania metabolizmu serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Współgrało to z poznawanymi niedługo potem neurochemicznymi patomechanizmami depresji, wynikającymi z obniżenia funkcji obu wspomnianych układów (3, 16, 17). Niewątpliwie analiza mechanizmu działania I-MAO oraz poznanych wkrótce potem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych przyczyniły się do postępu wiedzy o patomechanizmie samej depresji. Równoległe wprowadzanie pierwszych leków neuroleptycznych dało impuls do badań nad patomechanizmami schizofrenii (6). Od tego czasu rozpoczęła się i wciąż się rozwija, współpraca i wzajemne stymulowanie inicjatyw badawczych pomiędzy psychiatrią i psychofarmakologią. Efektem jest wprowadzanie nowych generacji leków, w tym także nowych leków przeciwdepresyjnych, jak np. odwracalnych inhibitorów MAO działających selektywnie na jeden z izoenzymów.

### **Charakterystyka I-MAO**

Skuteczność kliniczna I-MAO jest porównywalna z najpopularniejszą grupą leków przeciwdepresyjnych, czyli z lekami trójpierścieniowymi, w niektórych postaciach depresji bywa nawet większa. Niestety, ich zastosowanie zostało szybko ograniczone, a następnie niemal zahamowane wskutek licznych i poważnych działań niepożądanych i toksycznych. Leki te, należące w większości do pochodnych hydrazyny wykazują toksyczne działanie na komórki wątroby. Poważny problem stanowią niebezpieczne interakcje z wieloma lekami (np.

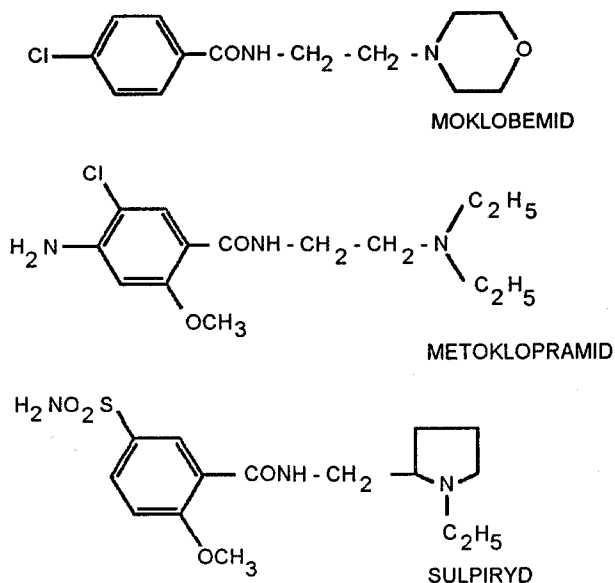
opiodami, środkami stosowanymi w znieczuleniu ogólnym) występujące (wskutek nieodwracalnego zahamowania MAO) nawet po długim czasie po odstawieniu I-MAO. Bardzo ciężkie powikłania wystąpić mogą wskutek zahamowania rozkładu niektórych amin o silnym działaniu hipertensyjnym (np. tyraminy). Jest to przyczyną pojawiania się nagle i bardzo znacznego wzrostu ciśnienia po spożyciu pokarmów zawierających tyraminę (już w niewielkich ilościach rzędu kilkunastu miligramów), np. serów żółtych, owoców cytrusowych, ślimaków, piklingów, niektórych win (tzw. cheese effect). Niebezpieczne zaburzenia krążenia i pobudzenie psychoruchowe wystąpić może po podaniu I-DOPA (5, 7).

Pewien postęp w grupie I-MAO zarysował się już po wprowadzeniu leków niehydrazynowych, np. tranilcyprominy (różniąc się od amfetaminy cyklizacją łańcucha bocznego), wyraźny przełom nastąpił jednak dopiero po poznaniu dwu podstawowych izoenzymów MAO, MAO-A i MAO-B (1, 23). Pozwoliło to na zsyntetyzowanie selektywnych inhibitorów tych enzymów, początkowo nieodwracalnych (druga generacja I-MAO), a następnie odwracalnych (trzecia generacja I-MAO, patrz Tabela 1).

Tabela 1. Inhibitory MAO pierwszej, drugiej i trzeciej generacji (wg Da Prada i wsp. 1994, zmodyfikowane)

I generacja Nieodwracalne I-MAO poch. hydrazyny: niehydrazynowe:	iproniazyd, fenelzyna, izokarboksazyd, pargylina tranilcypromina
II generacja Selektywne nieodwracalne inhibitory MAO-A: MAO-B:	klorgylina selegilina
III generacja Selektywne, odwracalne inhibitory MAO-A:  MAO-B:	moklobemid, toloksaton, cimoksaton, brofaromina, amiflamina, bezinapryna, minapryna lazabemid (RO 19-6327)

Izoenzym typu MAO-A składa się z 527 aminokwasów, a MAO-B z 520 aminokwasów, przy czym identyczność sekwencji w obu formach wynosi ok. 70% (1). Każdy z izoenzymów syntetyzowany jest przez odrębny gen znajdujący się na krótkim ramieniu chromosomu X (14). Wymienione izoenzymy różnią się w działaniu na poszczególne aminy biogenne, przy czym istnieją poważne różnice gatunkowe. W mózgu człowieka MAO-A deaminuje takie aminy jak NA, 5-HT i adrenalinę (A), natomiast MAO-B – przede wszystkim DA i 2-fenyletyloaminę (występująca w śladowych ilościach). Warto wspomnieć, że w neuronach mózgu szczura DA jest deaminowana przez MAO-A (5, 18). Komórki glejowe zawierają oba typy MAO i prawdopodobnie również odgrywają ważną rolę w inaktywacji neuroprzekazników.



Rys. 1. Moklobemid i inne pochodne benzamidu

Badania nad nowymi związkami z grupy benzamidów doprowadziły do wykrycia pierwszego selektywnego i odwracalnego inhibitora MAO, moklobemidu (4, 5) (Rys. 1). Odkrycie nastąpiło, jak to często bywało z wieloma lekami psychotropowymi, przypadkowo. Poszukiwano w grupie benzamidów nowych środków przeciwlipemicznych, a następnie, po niepowodzeniach w tym kierunku, środków neuroleptycznych (znane są bowiem liczne inne pochodne benzamidu o takim działaniu, np. sulpiryd, sultopryd). Kolejne badania na zwierzętach wskazujące na wzrost stężenia 5-HT, DA i NA przy jednoczesnym spadku stężenia metabolitów tych amin (odpowiednio 5-HIAA, DOPAC, MOPEG) wyjaśniły właściwy mechanizm działania moklobemidu (4).

Obecnie znane odwracalne I-MAO są głównie morfolinowymi pochodnymi benzamidu (np. moklobemid, toloksaton, cimoksaton, amiflamina). Inne są związkami morfolinowymi nie mającymi struktury benzamidowej (np. bazina-pryna, minapryna). Może to świadczyć, że struktura morfolinowa jest ważna dla hamowania MAO-A (5). Brofaromina, pochodna metoksybenzofuranylo-wa piperodyny, wykazuje dodatkowo hamujący wpływ na wychwyt 5-HT łącząc działanie I-MAO z selektywnymi inhibitorami wychwytu 5-HT (21). Ostatnio próby kliniczne z tym lekiem zostały zawieszono ze względu na działania niepożądane.

Moklobemid działa silnie *in vivo* i bardzo słabo w próbach laboratoryjnych *in vitro*, co jest zjawiskiem dotychczas nie wyjaśnionym. Nie wykryto bowiem metabolitu moklobemidu, który działałby silniej na MAO-A niż substancja macierzysta (5). Interesujące jest również, że u szczurów moklobemid w tkankach obwodowych (np. wątrobie) działa na oba izoenzymy MAO tj. na

MAO-A i MAO-B (4). Moklobemid działa selektywnie na MAO-A w tym sensie, że nie zmienia aktywności nie tylko MAO-B, ale również innych enzymów związanych z metabolizmem monoamin (np. oksydaza diaminowa, dekarboksylaza l-DOPA, hydroksylaza tyrozyny). Nie wpływa też na proces wychwytu neuronalnego (up-take) 5-HT, NA i DA (4). Nie wpływa też na uwalnianie monoamin z neuronów, czym różni się od tranilcyprominy (nie-selektywny, niehydrazynowy inhibitor MAO) i selegiliny (selektywny, lecz nieodwracalny inhibitor MAO-B) wpływających stymulująco na uwalnianie DA. Moklobemid, przynajmniej w świetle dotychczas wykonanych badań, nie wiąże się także z żadnym z receptorów dla podstawowych neuroprzekazników (5).

### Mechanizm działania przeciwdepresyjnego I-MAO

Mechanizm działania wszystkich poznanych dotychczas leków przeciwdepresyjnych polega, ujmując ogólnie, na nasilaniu neurotransmisji katecholaminergicznej i serotoninerdycznej. Leki trójpierścieniowe hamują wychwyt neuronalny 5-HT i NA nasilając ich stężenie w szczelinie synaptycznej (selektywne inhibitory wychwytu 5-HT działają pierwotnie oczywiście tylko na przekaznictwo serotoninerdyczne). Inhibitory MAO hamują rozkład monoamin również zwiększając ich poziom w mózgu. Są to efekty niemal natychmiastowe, wiadomo jednak, że działanie terapeutyczne zaczyna występować dopiero po dłuższym czasie. Sugeruje to rozwój mechanizmów wtórnych, decydujących o skuteczności leczniczej. Wiele z nich zostało poznanych, jest to jednak wciąż niewystarczające dla ostatecznego wyjaśnienia działania przeciwdepresyjnego i dla określenia wspólnego mechanizmu dla różnych leków i terapii depresji (11, 20).

Zmiany wtórne mają charakter adaptacyjny, wywołany wspomnianymi działaniami pierwotnymi. Najczęściej obserwowana jest tzw. „down-regulacja” (regulacja „w dół”) receptorów adrenergicznych beta, nie koreluje ona jednak z efektywnością kliniczną (19, 22). Efekt ten wywołują jednak niemal wszystkie znane leki przeciwdepresyjne, a więc leki trójpierścieniowe, niektóre selektywne inhibitory wychwytu 5-HT, inhibitory MAO (w tym także moklobemid), a także kuracja nefarmakologiczna – elektrowstrząsy (20). Drugim, charakterystycznym dla większości leków przeciwdepresyjnych, działaniem jest wzrost liczby i wrażliwości (a więc regulacja „w górę”, „upregulation”) receptorów adrenergicznych  $\alpha$ -1 (11, 20). Efekt ten silniej wiąże się z działaniem klinicznym, ponieważ receptor ten wpływa aktywująco na wiele procesów behawioralnych. Pojawia się on po dodaniu klasycznych i atypowych leków przeciwdepresyjnych. Moklobemid oraz brofaromina jednak nie wpływają na liczbę (gęstość) tych receptorów, nieznacznie nasilając ich reaktywność na agonistów (5). Wiele trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a także nieselektywne I-MAO wywołują „downregulation” receptorów adrenergicznych  $\alpha$ -2. Biorąc pod uwagę hamującą funkcję tych receptorów na wiele neuronów, a szczególnie na „własne” neurony NA (w których pełnią funkcję autoreceptorów), hamowanie receptorów  $\alpha$ -2 prowadzi do efektów aktywizacji

jących i może mieć znaczenie przeciwdepresyjne. Nie stwierdzono dotychczas wpływu moklobemidu na te receptory, nie wykryto również, aby lek ten działał na receptory dopaminergiczne D-1 i D-2 (9).

Długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych należących do różnych grup wywołuje „down-regulation” receptorów serotoninergicznych typu 5-HT-2 (elektrowstrząsy wywołują natomiast działanie odwrotne czyli „up-regulation”). Znaczenie tego działania dla efektu przeciwdepresyjnego pozostaje niejasne, może jednak świadczyć o rozwoju reakcji adaptacyjnej wywołanej aktywacją neuronów 5-HT (11, 12). Aktywacja ta wydaje się wynikać, przynajmniej w pewnej części, z desyntyzacji autoreceptorów serotoninergicznych typu 5-HT-1A i 5-HT-1B pojawiającej się na ogół pod wpływem długotrwałego podawania leków przeciwdepresyjnych (wykazano to zarówno w odniesieniu do grupy leków trójpierścieniowych jak i selektywnych inhibitorów wychwytu 5-HT), jakkolwiek sprawa nie wydaje się ostatecznie ustalona (12, 13). Dotychczas nie wykryto jednak takiego działania w odniesieniu do moklobemidu.

Generalnie, I-MAO, w tym selektywne i odwracalne inhibitory izoenzymu A wywołują niektóre działania wtórne (tzn. adaptacyjne) wspólne dla wszystkich leków przeciwdepresyjnych. Należą do nich głównie wspomniany wpływ na liczbę receptorów beta adrenergicznych oraz zwiększanie wrażliwości receptorów  $\alpha$ -1. Leki te zmniejszają także wrażliwość autoreceptorów 5-HT, co prowadzi do wzmożenia czynności neuronów 5-HT i podtrzymania ich funkcji w depresji. Niewątpliwie konieczne są dalsze badania pozwalające na uzyskanie większej liczby informacji na temat receptorowych działań nowej generacji I-MAO.

Moklobemid i inne selektywne inhibitory MAO-A, podobnie do klasycznych i nowszych leków przeciwdepresyjnych (selektywnych inhibitorów wychwytu 5-HT) wywierają charakterystyczne działania w laboratoryjnych testach i zwierzęcych modelach depresji. Odwracają „zespół porezerpinowy” (akinesia, blepharospasmus) u szczurów i myszy, aktywizują zwierzęta w teście „wymuszonego pływania” („rezygnacji”) i zmniejszają objawy anhedonii wywołane przewlekłymi bodźcami stresowymi. Hamuje także fazę aktywacyjną (REM) snu, co jest dość charakterystyczne dla różnych leków przeciwdepresyjnych, chociaż podobnie jak inny selektywny inhibitor MAO-A, brofarmina, w stopniu znacznie słabszym od leków trójpierścieniowych (5, 21).

Moklobemid zmniejsza amnestyczne działanie skopolaminy u zwierząt, co może wskazywać na poprawę procesów pamięci po podaniu leku (8). W niektórych badaniach (np. w doświadczalnej hipoksji) wydaje się mieć także działanie neuroprotekcyjne (8).

### **Działania niepożądane i toksyczne I-MAO**

Poważne i liczne działania niepożądane dawnych, nieselektywnych i nieodwracalnych I-MAO stały się, jak wspomniano, powodem ograniczenia ich stosowania w psychiatrii. Leki drugiej generacji, np. klogrylina, jakkolwiek

w znacznym stopniu selektywnie działające na MAO-A (por. Tabela 1) hamują enzym w sposób nieodwracalny. Poważny postęp nastąpił po wprowadzeniu leków blokujących odwracalnie MAO-A. Właściwość ta, obok ograniczenia działania tylko do jednego izoenzymu, radykalnie zmniejszyła nasilenie interakcji z aminami presyjnymi typu tyraminy, aminy te mogą być bowiem metabolizowane przez nienaruszony izoenzym MAO-B, ponadto tyramina może wypierać moklobemid czy inny podobny lek z wiązania z MAO-A (wiązanie to jest bowiem dość słabe i krótkotrwałe). Nie pojawia się zatem zjawisko „cheese effect”. Wykazano, że aby mogło wystąpić, pacjent powinien spożyć powyżej 150 mg tyraminy, co jest praktycznie niemożliwe mając na względzie ilość tej aminy w pokarmach (nawet w takich jak sery, wina, soja i owoce). Moklobemid może natomiast wywoływać niepożądane interakcje, jeśli podany zostanie łącznie z prekursorami 5-HT czy innymi lekami silnie stymulującymi układ serotonergiczny. Niekorzystne jest również podawanie z aminami sympatykomimetycznymi, np. efedryną, co wywołać może silny wzrost ciśnienia tętniczego i zaburzenia rytmu serca (2).

W odróżnieniu od większości nieodwracalnych I-MAO moklobemid i inne leki z tej grupy nie wywierają działania hepatotoksycznego. Objawy niepożądane po podaniu moklobemidu są na ogół nieznaczne. Dawki większe (np. 6.5 mg/kg) mogą osłabiać fazę REM snu. Mogą wystąpić niekorzystne objawy ze strony przewodu pokarmowego, zawroty głowy.

### Cechy farmakokinetyczne moklobemidu

Moklobemid wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego (dostępność biologiczna dawki pojedynczej 100 mg wynosi ok. 60%). Maksymalne stężenie we krwi pojawia się po czasie ( $t_{max}$ ) ok. 1 godziny. Lek eliminowany jest wyłącznie przez wątrobę, okres półtrwania biologicznego jest krótki (ok. 1.7 h). Objętość dystrybucji jest bardzo duża, co dowodzi gromadzenia się leku w określonych tkankach (szczególnie w mózgu). Metabolizowanie w wątrobie wiąże się głównie z procesem oksydacji układu morfolinowego cząsteczki leku. Moklobemid w niewielkim stopniu przenika do mleka matki (7).

Schorzenia nerek nie mają większego wpływu na stężenie leku we krwi, niewydolność wątroby natomiast znacznie upośledza wartość jego klirensu. Wymaga to zmniejszenia dawki leku.

Pochodna piperydyny, brofaromina wywiera dłuższe działanie niż moklobemid (ok. 24 h), jak wspomniano dalsze badania nad tym środkiem zostały zawieszono.

\* \*  
\*

Selektywne inhibitory MAO-A, obok selektywnych inhibitorów wychwytu 5-HT i niektórych innych leków (mianseryna, maprotylina) o odmiennym mechanizmie działania niż grupa trójpierścieniowa, tworzą drugą generację leków przeciwdepresyjnych. Od leków trójpierścieniowych różni je głównie mniejsza kardiotoxyczność i słabszy wpływ cholinolityczny, nie przewyższają jednak leków poprzednich pod względem efektywności klinicznej, przynajmniej w ciężkich postaciach depresji. Dalszy postęp i pojawienie się prawdziwie trzeciej generacji będzie, być może, wynikiem postępu badań nad typami receptorów dla neuroprzekazników i badań nad modulacją wtórnych przekazników komórkowych.

### Piśmiennictwo

1. Bach A. J. B., Lan N. C. i wsp.: cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, 85, 4934-4938.
2. Baldwin D., Rudge S.: Tolerability of moclobemide. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1994, 5, 57-65.
3. Coppen A.: The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatry*, 1967, 113, 1237-1264.
4. Da Prada M., Kettler R., Keller H. H., Burkard W., Muggli-Maniglio D., Haefely W. E.: Neurochemical profile of moclobemide, a short-acting and reversible inhibitor of monoamine oxidase A. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1989, 248, 400-414.
5. Da Prada M., Pieri L., Cesura A. M., Kettler R.: The pharmacology of moclobemide. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1994, 5, 1-18.
6. Delay J., Deniker P.: Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. *Le Congrès des Al. et Neurol. de Langue Fr. I. Compte Rendu du Congrès. Masson et Cie. Paris* 1952, 32.
7. Guentert T. W., Mayersohn M.: Clinical-pharmacokinetic profile of moclobemide and its comparison with other MAO-inhibitors. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1994, 5, 19-34.
8. Haefely W., Burkard W. P., Cesura A. i wsp.: Pharmacology of moclobemide. *Clin. Neuropharmacology*, 1993, 16 (Suppl. 2), S8-S18.
9. Klimek V., Nowak G., Zak J., Maj J.: The effect of repeated treatment with brofaromine, moclobemide and deprenyl on  $\alpha$ -1 adrenergic and dopaminergic receptors in rat brain. *Neurosci letters* 1990, 108: 189-194.
10. Kline N. S.: Clinical experience with iproniazid. *J. Clin. Exp. Psychopathol.*, 1958, 19: 72-78.
11. Kostowski W.: Współczesne poglądy na mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 1992, 1: 235-250.
12. Kostowski W.: Mechanizm działania atypowych leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny, *Leki Psychotropowe*, 1994, 1, 1-6.
13. Moret C., Briley M.: Serotonin autoreceptor subsensitivity and antidepressant activity. *Eur. J. Pharmacol.*, 1990, 180, 351-356.
14. Ozelius L., Hsu Y-P. i wsp.: Human monoamine oxidase gene (MAO-A) and chromosome position (Xp21-p11) and DNA polymorphism. *Genomics*, 1988, 3, 53-58.
15. Pletscher A.: The discovery of antidepressants: A winding path, *Experientia*, 1991, 47, 4-8.
16. Prange A. J.: The pharmacology and biochemistry of depression. *Nerv. Syst.*, 1964, 25, 217-221.
17. Schildkrautt J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 1965, 122, 509-522.
18. Tipton K. F.: Monoamine oxidase inhibitors as antidepressants. In: Tipton K. F., Youdim M.B., eds. *Biochemical and Pharmacological Aspects of Depression*. London: Taylor and Francis Ltd., 1989: 1-24.

19. Vetulani J., Sulser F.: Action of various antidepressant treatments reduce reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain. *Nature* 1975, 257, 495-496.
20. Vetulani J.: Complex action of antidepressant treatment on central adrenergic system: Possible relevance to clinical effects. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1984, 26, 474-478.
21. Waldmeier P. C., Glatt A., Jaekel J., Bittiger H.: Brofaromine: A monoamine oxidase-A and serotonin uptake inhibitor. *Clin. Neuropharmacol.*, 1993, 16 (Suppl. 2), S19-S24.
22. Willner P.: The ability of drugs to desensitize beta receptors is not correlated with their clinical potency. *J. Affective Disorders*, 1984, 83, 43-58.
23. Youdim M. H. B.: Multiple forms of monoamine oxidase and their properties. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 1972, 5, 67-78.
24. Zeller E. A.: Enzymologic effect of Marsylid and related hydrazine derivatives. *Clin. Exp. Psychopathol.* 1958, 19, 27-36.