

Stanisław Pużyński

Pozycja inhibitorów monoaminooksydazy pierwszej, drugiej i trzeciej generacji w terapii depresji

z II Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie,
kierownik: prof. dr hab. Stanisław Pużyński

1. Nieselektywne IMAO

Podobnie jak inne grupy leków psychotropowych w tym trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) – właściwości przeciwdepresyjne inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) odkryto przypadkowo (ściślej – w czasie stosowania pierwszego przedstawiciela tej grupy leków – **iproniazydu** – w leczeniu gruźlicy). Obserwacje kliniczne Delay'a i wsp. (1952), Blocha i wsp. (1954) wskazywały, że w czasie leczenia gruźlicy płuc tym preparatem występuje wyraźna poprawa nastroju chorych, niekiedy euforia. Właściwości takich nie wykazywał izoniazyd (pochodna iproniazydu). Stwierdzenie przez Zellera i wsp. (1952), że iproniazyd wywiera hamujące działanie na aktywność MAO, podczas gdy izoniazyd takiego wpływu nie wywiera zwróciło uwagę na rolę monoamin (katecholamin, indoloamin) w regulacji nastroju i mechanizmach działania przeciwdepresyjnego oraz zapoczątkowało współczesne badania patogenezy chorób afektywnych. Dostarczenie dowodów, że iproniazyd odwraca efekty rezerpiny (Chessin i wsp. 1957), środka o działaniu depresjorodnym oraz wspomniane obserwacje kliniczne skłoniły do podjęcia regularnych prób zastosowania iproniazydu w terapii depresji, które przyniosły wyniki zachęcające (Ayd, 1957; Crane, 1957; Klein, 1957, 1958). N. Klein, którego zasługą było wdrożenie iproniazydu do praktyki klinicznej – nazwał ten lek „środkiem psychoenergizującym”, inny klinicysta amerykański F. J. Ayd (1957) zwracał uwagę, że iproniazyd u części osób wykazuje wpływ trankwilizujący, niekiedy psychomimetyczny, zalecał jednocześnie szczególną ostrożność w ordynowaniu leku i potrzebę bacznej obserwacji pacjentów. Wkrótce pojawiły się opisy ciężkich uszkodzeń wątroby (ze zgonami włącznie), co było przyczyną decyzji FDA o zakazie używania iproniazydu w Stanach Zjednoczonych.

W latach następnych (przełom lat 50-tych i 60-tych) testowano kilkanaście innych inhibitorów MAO, spośród których kilka zarejestrowano jako leki przeciwdepresyjne (por. tabela 1). Nie wszystkie leki wymienione w tabeli

odegrały istotną rolę w terapii zaburzeń depresyjnych; część okazała się efemerydami. Ze względu na dużą toksyczność, niebezpieczne interakcje i/lub wątpliwą skuteczność – niektóre zniknęły z lekospisów, trzy: fenelzyna, izokarboksazyd i tranylcypromina są zarejestrowane w USA i niektórych krajach europejskich. Leki te, nazywane też IMAO pierwszej generacji, wywierają nioselektywny wpływ na aktywność MAO, obejmujący zarówno formę A, jak i B enzymu. Działanie to jest nieodwracalne, tzn. aktywność obu enzymów powraca dopiero po zsyntetyzowaniu ich nowych porcji, oczywiście pod warunkiem, że w organizmie nie ma już IMAO i aktywnych metabolitów.

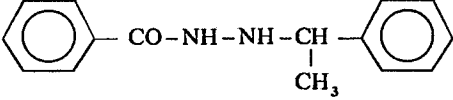
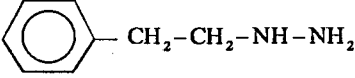
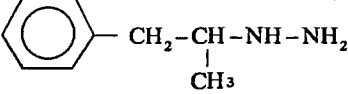
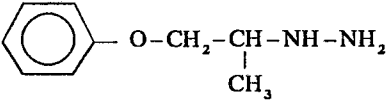
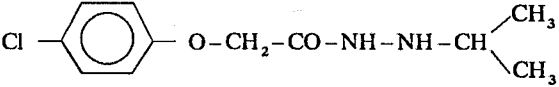
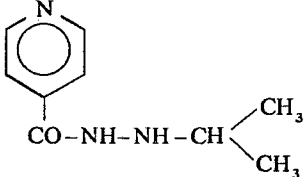
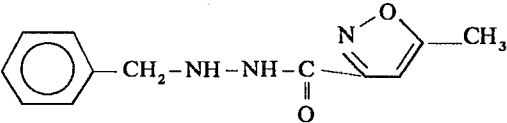
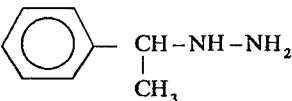
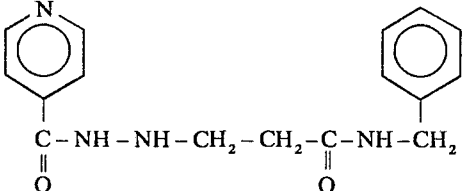
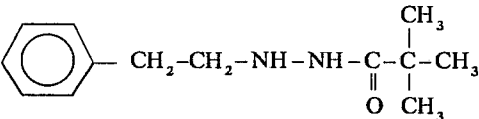
Historia IMAO pierwszej generacji w terapii zaburzeń psychicznych jest nader interesująca i pouczająca, skłania do głębszej refleksji. W historii tej można wyodrębnić kilka etapów.

Pierwszy etap, który określić można „entuzjastycznym”, to okres kiedy nioselektywne IMAO porównywano z TLPD, wskazywano nawet na przewagę tych pierwszych. W Stanach Zjednoczonych IMAO zaliczono do podstawowych leków w terapii depresji („leki I-go rzutu”).

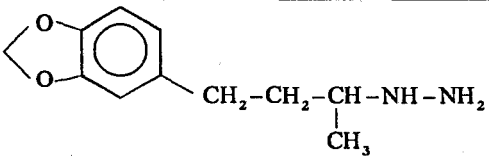
Drugi etap – to okres krytycznych ocen, a nawet odrzucenia IMAO. Pojawiają się coraz liczniejsze doniesienia o toksycznym działaniu (uszkodzenia wątroby) i innych powikłaniach, o dużym ryzyku interakcji z licznymi lekami (zwłaszcza aminami sympatykomimetycznymi), o konieczności rygorystycznego przestrzegania ograniczeń dietetycznych (pokarmy zawierające tyraminę i inne aminy) ze względu na możliwość wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, przelomów nadciśnieniowych oraz innych komplikacji z zakresu narządu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego. W okresie tym doszło też do re-evaluacji ocen działania przeciwdepresyjnego, pojawiły się prace wskazujące na ograniczone znaczenie IMAO w terapii depresji endogennych typowych (zwłaszcza o dużym nasileniu), a jednocześnie zwrócono uwagę na przydatność tej grupy leków w leczeniu „depresji atypowych” (prace psychiatrów brytyjskich: Westa i Dally, 1959; Sarganta i Dally, 1962) nazywanych przez Rotha „calamity syndrome” (King, 1962), zaś przez Kleina (1969) – „histeryczną dysforią”. Zwrócono wówczas również uwagę na przeciwlękowe i „przeciwfobiczne” działanie omawianej grupy leków (Tyrer, 1976). Podjęto zachęcające próby zastosowania IMAO w zaburzeniach określanymi takimi terminami diagnostycznymi jak: „panic disorder”, „phobic avoidance”, „attention deficit disorder”, a również w narkolepsji, migrenie, parkinsonizmie (łącznie z l-dopą). W okresie tym uściślono dawki terapeutyczne IMAO, wykazano, że część niepowodzeń terapeutycznych można wiązać ze stosowaniem dawek zbyt małych (stwierdzono np., że optymalna dawka terapeutyczna fenelzyny wynosi ok. 1 mg/kg masy ciała, tzn. 60–90 mg na dobę). Stwierdzono też, że do ujawnienia efektu terapeutycznego tego leku (a również innych) potrzebny jest dłuższy okres czasu, niż poprzednio sądzono, który obejmuje kilka tygodni.

W okresie tym dążono do określenia profilu psychotropowego IMAO. W znanej klasyfikacji leków przeciwdepresyjnych opracowanej przez Kielholza

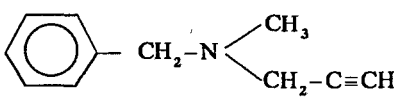
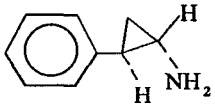
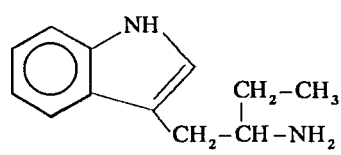
Tabela 1. Inhibitory monoamino oksydazy nieselektywne (I generacji)
I. Pochodne hydrazynowe (lub hydrazydu)

Benmoksyna		Nerusil, Neuralex
Fenelzyna		Fenelzyna Nardil Stinerval
Feniprazyna		Catron Catroniazide
Fenoksypropazyna		Drazine
Iproklozyd		Sursum
Iproniazyd		Iprazyd Marsilid
Izokarboksazyd		Marplan
Mabenazyna		Actomol
Nialamid		Espril Niamid Nuredal
Piwhydrazyna		Neomarsilid Tersavid

Tab. 1 c.d.

Safrazyna		Safra
-----------	---	-------

II. Pochodne niehydrazytowe

Pargylina		Eutonyl Pargylin
Tranilcypromina		Parnate
Etryptamina		Monase

(por. Pöldinger, 1984) stare IMAO znalazły się na skraju lewej strony diagramu, obok substancji psychostymulujących. Pöldinger tę grupę leków nazwał „tymoeretykami” („primary disinhibiting antidepressants”). Należy jednak podkreślić, że określenie to może być mylące, bowiem u licznych chorych z lękiem i niepokojem IMAO przynoszą często efekt sedatywny i nie wywierają wpływu psychostymulującego lub lękorodnego. W tym drugim etapie skreślono z oficjalnych wykazów kilka preparatów (głównie w Stanach Zjednoczonych), m.in. wycofano tranilcypraminę, która jednak po protestach psychiatrów znowu znalazła się na liście aprobowanej przez FDA. W Polsce skreślono z listy leków nialamid, jedyny nioselektywny IMAO zarejestrowany w naszym kraju (lek praktycznie biorąc nie był stosowany przez psychiatrów, szerzej zalecali interniści, m.in. w leczeniu czynnościowych postaci angina pectoris).

Etap trzeci – obecny – to okres bardziej realistycznych ocen omawianej grupy leków, kiedy to dążono do dalszego uściślenia wskazań do stosowania tych, które ocalały w lekospisach. Podjęto próby łączenia nioselektywnych MAO z TLPD (dawniej surowo zakazane), okazało się przy tym, że umiejętne prowadzenie kuracji i przestrzeganie odpowiedniej kolejności stosowania (najpierw TLPD, głównie amitryptylina, potem można dołączyć IMAO) może przynosić dobre wyniki u chorych z depresją, niewrażliwych na TLPD i nie wiąże się ze szczególnym ryzykiem (por. praca przeglądowa Pande i wsp. 1991), dotyczy to również węgłanu litu (por. przegląd piśmiennictwa opraco-

wany przez Dietzel i Lesch, 1987). W okresie tym obserwuje się tendencje do poszukiwania nowych wskazań do stosowania nieselektywnych IMAO.

Należy jednocześnie podkreślić, że piśmiennictwo zawiera wiele informacji sprzecznych, nawzajem wykluczających się, dotyczy to zwłaszcza ogólnych ocen wartości klinicznej omawianej grupy leków. Zwolennicy podkreślają, że działanie przeciwdepresyjne (w tym w depresjach endogennych) uznać należy za udowodnione i jedynie ograniczenia związane z objawami ubocznymi i interakcjami są przeszkodą w szerokim stosowaniu nieselektywnych IMAO w terapii depresji. Oponenti oceniają krytycznie takie stanowisko i podkreślają, że liczba badań kontrolowanych jest wciąż niewystarczająca do zajmowania tak jednoznacznego stanowiska. Przykładem tych rozbieżności są wyniki badań uzyskane w ośrodkach amerykańskich i brytyjskich. Liczne prace, których autorami są psychiatrzy z Columbia University (m.in. Liebowitz i wsp., 1988, 1990, Quitkin i wsp., 1991) dowodzą dużej skuteczności fenelzyny w depresjach atypowych, w których ma wykazywać wyraźną przewagę nad TLPD (w tym nad imipraminą). Badania wykonane przez psychiatrów z brytyjskiej Medical Research Council (1965), badania Ladera i Savage (1981) podważają wartość nieselektywnych IMAO w terapii depresji (fenelzyna, izokarboksazyd).

W 1994 r. w Stanach Zjednoczonych były zarejestrowane następujące nieselektywne IMAO: fenelzyna (Nardil), izokarboksazyd (Marplan) oraz tranilcypromina (Parnate).

W Europie do najczęściej używanych leków z tej grupy należy fenelzyna. Jak wynika z badań Paykel i White (1988) największe zainteresowanie nieselektywnymi IMAO wykazują psychiatrzy z Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Irlandii. Badania te jednocześnie dobitnie dowodzą, że omawiana grupa leków nie cieszy się popularnością wśród psychiatrów europejskich, dotyczy to zarówno leczenia depresji (w tym atypowych), w których preferują klasyczne leki przeciwdepresyjne (zwłaszcza amitryptylinę, chlorimipraminę, imipraminę), jak również zaburzeń lękowych (pod koniec lat 80-tych stosowano najczęściej klasyczne leki przeciwdepresyjne oraz benzodiazepiny). W odpowiedzi na pytania zawarte w ankiecie wysłanej przez autorów – do najważniejszych wad starych IMAO psychiatrzy europejscy zaliczają: niebezpieczne interakcje z innymi lekami, interakcje z tyraminą zawartą w pokarmach, objawy uboczne, niebezpieczne zatrucia (przy przedawkowaniu), konieczność częstych kontaktów z pacjentami otrzymującymi tę grupę leków, ograniczenia przy stosowaniu anestezji, opóźniony początek działania leczniczego, działanie wzmagające napęd.

Jaka jest pozycja IMAO pierwszej generacji we współczesnej terapii zaburzeń psychicznych?

1. Większość autorów, w tym wywodzących się z Narodowego Instytutu Zdrowia (NIMH, Bethesda) oraz ekspertów WHO (Saraceno i wsp., 1993) jest zgodna co do tego, że są to leki drugiego rzutu w terapii depresji i można je

stosować dopiero wtedy, gdy inne, bezpieczniejsze metody zawiodły. Mówiąc prościej – mogą okazać się przydatne w terapii depresji lekoopornych, tzn. u chorych, u których zawiodły leki podstawowe (TLPD, w Stanach Zjednoczonych do takich metod jest zaliczana również fluoksetyna). W tej grupie chorych dobre efekty uzyskano łącząc IMAO z TLPD (głównie z amitryptyliną lub imipraminą, por. Pande i wsp., 1991, Mc Grath i wsp., 1994).

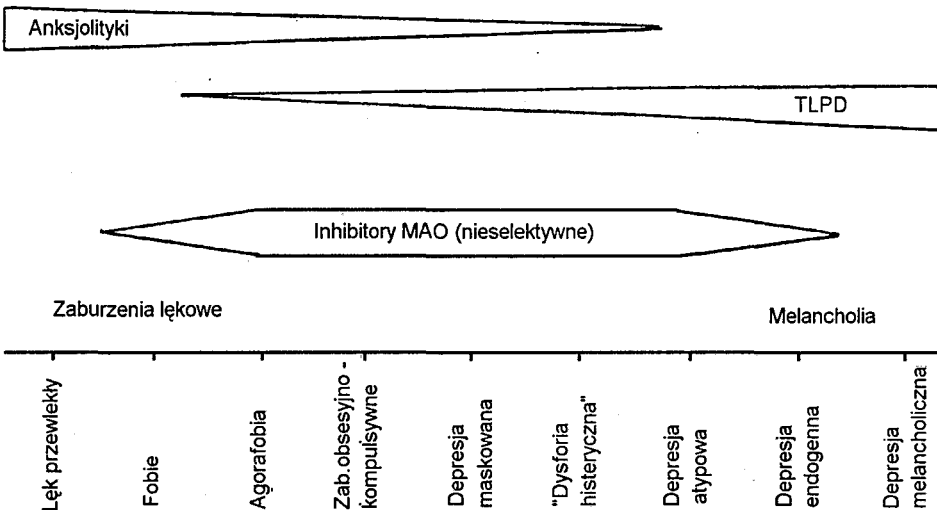
2. Coraz mniej wątpliwości budzi fakt, że nieselektywne IMAO ustępują TLPD w terapii ciężkich endogennych zespołów depresyjnych.

3. Wydaje się, że zgromadzono dostateczną liczbę dowodów wskazujących, że omawiana grupa leków (zwł. fenelzyna) wykazuje najwyższą skuteczność w tzw. depresjach atypowych nazywanych też depresją nerwicową.

Wg DSM-IV chorych z depresją atypową cechuje: zależność nastroju od bieżących wydarzeń, wzmożony apetyt, przyrost masy ciała, hipersomnia, skrajna ociężałość (leaden paralysis), senzytywność, postawy roszczeniowe prowadzące do zaburzeń w relacjach interpersonalnych (kontakty społeczne, praca zawodowa).

4. Nieselektywne IMAO bywają skuteczne w terapii takich zaburzeń, jak: zaburzenia lękowe (lęk napadowy, fobiczne unikanie), zespoły wzmożonej pobudliwości ruchowej u dzieci z zaburzeniami uwagi. Na ryc. 1 w sposób graficzny przedstawiono za Zisook (1985) sytuacje kliniczne, w których za pomocą nieselektywnych IMAO uzyskiwano pożądany efekt terapeutyczny.

5. Przeszkodą w szerszym stosowaniu i wykorzystaniu właściwości psychotropowych nieselektywnych IMAO są objawy niepożądane (niekiedy niebezpieczne), interakcje z niektórymi lekami (por. niżej) i składnikami pokarmów



Ryc. 1. Spektrum zaburzeń psychicznych, w których są przydatne nieselektywne IMAO (za Zisook, 1985, zmodyfikowane)

(tyramina) oraz ciężkie zatrucia przy przedawkowaniu (por. dalsza część opracowania).

6. Stosowanie nieselektywnych IMAO wymaga dużej ostrożności i ścisłego przestrzegania określonych reguł przez lekarza i pacjenta.

Objawy uboczne, powikłania

(za Kalinowskim i wsp., 1982 i Shade, 1988)

1. Ortostatyczne obniżenie ciśnienia krwi będące przyczyną zawrotów głowy, zaburzenia równowagi, omdleń, zapaści ortostatycznej.

2. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przełomy nadciśnieniowe, które mogą być niebezpieczne dla życia w związku z ryzykiem udaru mózgu, ciężkich zaburzeń rytmu. Ryzyko tych powikłań wzrasta przy nieprzestrzeganiu diety lub stosowaniu leków wywierających wpływ sympatykomimetyczny.

3. Bezsennaś, supresja stadium REM.

4. Pobudzenie psychoruchowe.

5. Bóle głowy.

6. Anorgazmia, impotencja, rzadko – pobudzenie seksualne.

7. Przyrost masy ciała.

8. Drżenie mięśniowe, skurcze mięśni, parastezje, neuralgia, polineuritis.

9. Objawy quasi-cholinolityczne: zatrzymanie moczu, zaparcia.

10. Wzmoczona potliwość.

11. Wysypka skórna, dermatitis.

12. Uszkodzenie wątroby (z martwicą tego narządu włącznie).

13. Niedokrwistość normachromatyczna.

14. Zmiana fazy depresyjnej w maniakalną (w CHAD u 30–50% leczonych).

15. Zaostrzenie (wyzwolenie) objawów psychotycznych u chorych ze schizofrenią w stadium poprawy lub remisji.

16. Przy nagłym przerwaniu dłuższej trwającej kuracji – objawy odstawienne (tachykardia, wzrost ciśnienia krwi, dyskomfort somatyczny) oraz ryzyko zakrzepów.

Zatrucia

Zatrucia IMAO są stanami szczególnie niebezpiecznymi, zagrażającymi życiu. Objawy kliniczne narastają stopniowo, w okresie do 12 godzin, jest to m.in.: wzrost ciśnienia krwi, zaburzenia rytmu, drgawki, sztywność mięśni, drżenie mięśniowe, zaburzenia świadomości.

Interakcje

(za Shader, 1988, zmodyfikowane)

Leki działające sympatykomimetycznie, L-dopa (amfetamina, dopamina, efedryna, izoproferenol, metaraminol, oxymetazolina, norepinefryna, fenylpropanolamina)

– ryzyko przełomów nadciśnieniowych

Meperydyna (Demerol)

- hipertermia, wzrost lub spadek ciśnienia krwi, majaczenie

Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (fluoksetyna i inne)

- zespół serotoninowy

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (oprócz amitryptyliny)

- ryzyko niebezpiecznych (śmiertelnych) powikłań: zaburzenia świadomości, drgawki, podniecenie psychoruchowe, spadek ciśnienia krwi (głównie przy dołączeniu leku przeciwdepresyjnego do IMAO)

Benzodiazepiny

- stany „odhamowania” psychoruchowego (opisy kazuistyczne)

Neuroleptyki

- potencjalizacja działania cholinolitycznego, nasilenie objawów pozapiramidowych

Leki antycholinergiczne

- potencjalizacja działania cholinolitycznego

Sukcynylocholina

- fenelzyna może obniżać aktywność cholinesterazy, co prowadzi do wydłużenia bezdechu przy elektrowstrząsach

Buspiron

- wzrost ciśnienia tętniczego

Leki hipotensyjne

- guanetydyna – osłabienie działania hipotensyjnego
- klonidyna – wzrost ciśnienia tętniczego
- rezerpina – reakcje toksyczne (majaczenie, wzrost ciśnienia krwi)

Leki przeciwcukrzycowe (doustne)

- wzmoczenie działania hipoglikemizującego

Alkohol, barbiturany

- potencjalizacja efektu.

Ograniczenia dietetyczne

(ryzyko „cheese reaction” za Shader, 1988)

W czasie stosowania IMAO zachodzi konieczność unikania (lub znacznego ograniczenia) spożywania pokarmów zawierających aminy presyjne i ich prekursorzy (tyramina, oktopamina). Na liście takich pokarmów i używek (zatwierdzonej przez FDA) znalazły się:

1. wszystkie gatunki serów tzw. szwajcarskich, jogurt.
2. niektóre pokarmy mięsne: wątroba, niektóre gatunki wędlin (m.in. salami, pepperoni, Bologna).
3. niektóre gatunki ryb (m.in. wędzone śledzie, kawior).
4. niektóre owoce i jarzyny (m.in. bób, niektóre gatunki fasoli, awokado, banany).

5. niektóre napoje alkoholowe: wino Chianti i inne wina czerwone, niektóre gatunki piwa, sherry, likiery.
6. sosy; m.in. sojowy.
7. czekolada, kawa, których ilość należy ograniczyć.

2. Selektywne IMAO

Trzeci okres historii IMAO jest etapem wciąż niezakończonym, a w międzyczasie zaczął się etap IV, związany z wdrożeniem do praktyki klinicznej IMAO drugiej i trzeciej generacji, wykazujących selektywne działanie na określoną formę enzymu.

Celem poszukiwania tej grupy inhibitorów było uzyskanie leków bardziej bezpiecznych i jednocześnie skutecznych w depresjach typu endogennego. Wysiłki psychofarmakologów zmierzały do wprowadzenia do praktyki klinicznej inhibitorów izoenzymu A, który inaktywuje serotoninę i noradrenalinę, monoamin, którym przypisywany jest udział w patogenezie chorób afektywnych i mechanizmach działania przeciwdepresyjnego. Drugi kierunek poszukiwań to uzyskanie IMAO typu B, potencjalnie przydatnych w terapii choroby Parkinsona. Wiele wskazuje, że wysiłki te zostały uwieńczone sukcesem. Dysponujemy obecnie kilkoma lekami hamującymi selektywnie (w dawkach terapeutycznych) jeden z izoenzymów MAO. Dalszym postępowaniem było uzyskanie leków hamujących aktywność jednej z form MAO jedynie w czasie ekspozycji enzymu na odpowiednie stężenie leku. Aktywność enzymu powraca, gdy ilość leku zmniejsza się (hamowanie odwracalne). Ta ważna cecha warunkuje większe bezpieczeństwo leczenia i umożliwia dużą swobodę decyzji przy potrzebie zmiany kuracji.

Leki hamujące w sposób selektywny i trwałe (nieodwracalny) jedną z form MAO są nazywane „**IMAO selektywnymi, nieodwracalnymi**” lub „**IMAO drugiej generacji**”, leki hamujące określony typ MAO odwracalnie – określane są mianem „**IMAO selektywne, odwracalne**” lub „**IMAO trzeciej generacji**”. Zestawienie obu grup leków zamieszczono w tabeli 2.

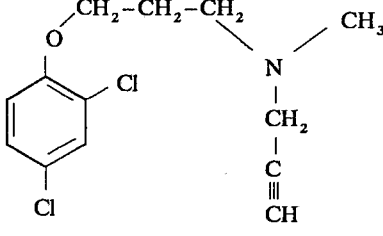
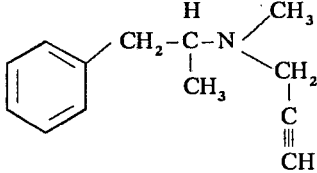
Moklobemid

Moklobemid jest pochodną benzamidową (podobnie jak sulpiryd, metoklopramid) (por. tabela 2).

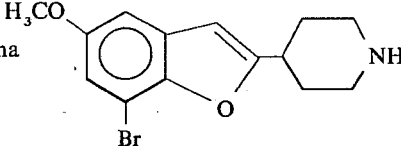
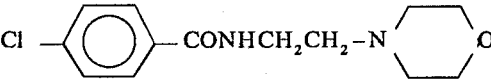
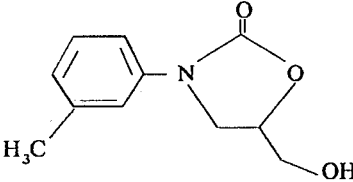
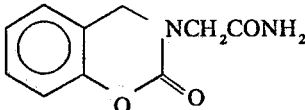
Lek szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, tempo absorpcji, dystrybucji i eliminacji są zależne od wieku, nie ulegają istotnym zmianom przy uszkodzeniu nerek, są natomiast obniżone przy uszkodzeniu wątroby.

Metabolizm leku zachodzi w wątrobie (oksydacja, hydroksylacja, deaminacja), zidentyfikowano blisko 20 metabolitów, spośród których część wykazuje aktywność biologiczną. Powinowactwo moklobemidu do białek krwi (głównie albumin) wynosi 50%. Okres biologicznego półtrwania jest bardzo krótki: 1–2 h.

Tabela 2. Selektywne inhibitory monoaminooksydazy
 IMAO selektywne, nieodwracalne
 (II generacji)

IMAO-A	Klorgilina		
IMAO-B	Selegilina		Jumex

IMAO selektywne, odwracalne (RIMA)
 (III generacji)

IMAO-A	Brofaromina		Consonar
	Moklobemid		Aurorix
	Toloxaton		Humoryl
IMAO-B	Lazabemid		Ro 19-6327
	Karoxazon		

Stwierdzono, że jedynie minimalna ilość leku (<1%) przechodzi do mleka matek karmiących. W badaniach u zwierząt doświadczalnych nie stwierdzono działania teratogennego, mutagennego ani też karcinogennego.

W stosowanych dawkach terapeutycznych moklobemid wykazuje selektywny hamujący wpływ na MAO-A, nie wywiera działania na wychwyt zwrotny monoamin, ani też bezpośrednio na miejsca receptorowe układów neuroprzekaznikowych. Lek nie wykazuje wyraźniejszego wpływu cholinolitycznego (Prada i wsp., 1994; Fitton i wsp., 1992). W badaniach laboratoryjnych (zwierzęta doświadczalne) moklobemid spełnia wszelkie kryteria leku przeciwdepresyjnego (m.in. odwraca zespół rezerpinowy, przeciwdziała katalepsji wywołanej przez haloperydol, powoduje supresję stadium REM snu i in.).

Działanie terapeutyczne jest związane z wpływem regulacyjnym na mechanizmy patogenetyczne depresji, zwłaszcza z oddziaływaniem na układ noradrenergiczny oraz serotonergiczny. Moklobemid wpływa również na metabolizm amin śladowych, takich jak oktopamina, tryptamina.

Moklobemid w terapii depresji

Badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i randomizacji wskazują, że w terapii depresji dawki dobowe moklobemidu mieszczące się w przedziale 150–600 mg są ekwiwalentem: 125–250 mg amitryptyliny, 50–175 mg dezypraminy, 75–200 mg klomipraminy, 75–200 mg imipraminy, 75–225 mg maprotyliny, 75–150 mg mianseryny, 100–200 mg fluwoksaminy. Z przeprowadzonych dotychczas kontrolowanych badań klinicznych wynika, że moklobemid przynosi efekt terapeutyczny w zaburzeniach depresyjnych określonych w DSM-III terminem „wielka depresja” i „dystymia”. W stanach tych odsetek popraw oceniany na podstawie wskaźnika 50% redukcji wyjściowej liczby punktu Skali Depresji Hamiltona wynosi 60–70% (dla placebo 30%). Dotychczasowe badania kliniczne sugerują, że moklobemid przynosi efekt terapeutyczny zarówno w depresjach typu endogennego, jak też w nieendogennych, jednak w tych ostatnich skuteczność leku jest prawdopodobnie większa (Dierick i wsp., 1991). Z analizy danych zgromadzonych przez producenta, którą przeprowadził Angst i Stabl (1992) oraz Angst i Johnson (1994) wynika, że moklobemid jest również przydatny w terapii ciężkich zespołów depresyjnych. Ze względu na niską toksyczność i dobrą tolerancję – ma być lekiem szczególnie przydatnym w terapii zaburzeń depresyjnych wieku podeszłego.

Profil psychotropowy leku jest zbliżony do TLPD wykazujących wpływ „odhamowujący”, takich jak imipramina i dezypramina, co ujawnia się zwłaszcza w pierwszych dniach kuracji. Wskazaniem do stosowania moklobemidu są więc zespoły depresyjne, w których obrazie klinicznym dominuje (obok depresji) zahamowanie, apatia, anergia (Fitton i wsp., 1992).

Szybkość działania terapeutycznego leku nie odbiega od TLPD, wyraźne działanie lecznicze pojawia się po ok. 2 tygodniach kuracji.

Inne wskazania

Podobnie jak przy innych lekach przeciwdepresyjnych, są podejmowane próby kliniczne zastosowania moklobemidu w innych wskazaniach niż leczenie depresji. Zachęcające wyniki (które wymagają weryfikacji w większych grupach osób leczonych) uzyskano w następujących zaburzeniach lub wskazaniach:

1. w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej jednobiegunowej
2. w zespołach organicznych (o umiarkowanym nasileniu)
3. w zespołach hiperkinetycznych (z zaburzeniami uwagi) u dzieci
4. w zespole Kleina-Levina

Tolerancja, objawy uboczne

Autorzy oceniający działanie terapeutyczne moklobemidu podkreślają bardzo dobrą tolerancję (por. Fitton i wsp., 1992; Baldwin i Rudge, 1994), brak działania cholinolitycznego obwodowego i ośrodkowego, toksycznego wpływu na narządy mięszkowe oraz na narząd krążenia. Do najczęściej obserwowanych objawów ubocznych należą (wg częstości występowania): wysychanie jamy ustnej, zawroty głowy, bóle głowy, senność, nudności, bezsenność, rzadziej: zaparcia, dyskomfort w okolicy żołądka, rzadko: drżenie mięśniowe, nieostre widzenie. W czasie leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej pojawić się może zmiana fazy depresyjnej w maniakalną.

Interakcje

Dieta

Wszechstronne badania u osób zdrowych, jak też u chorych z depresją wskazują, że stosowanie moklobemidu nie wymaga rygorystycznych ograniczeń dietetycznych. Ilość tyraminy zawartej w pokarmach, które zalecano ograniczyć lub wyeliminować przy stosowaniu nieselektywnych IMAO nie stanowi zagrożenia przy leczeniu moklobemidem (Fitton i wsp., 1992, Da Prada i wsp., 1994). Wykazano, że dopiero przekroczenie ilości 100–150 mg tyraminy w posiłku może wiązać się z pojawieniem się wzrostu ciśnienia tętniczego. W tej sytuacji jedynie chorzy z nadciśnieniem powinni unikać spożywania jednocześnie zbyt dużej ilości pokarmów szczególnie bogatych w tyraminę (Fitton i wsp., 1992; Baldwin i Rudge, 1994).

Leki

Interakcje moklobemidu z lekami stosowanymi w innych schorzeniach są nieliczne, do leków takich należą:

cymetydyna – wywołuje wydłużenie okresu biologicznego półtrwania moklobemidu

metoprolol – moklobemid powoduje wzmoczenie hipotensyjnego działania metoprololu

opioidy (petydyna, dekstropoksyfen) – nasilenie efektów opioidów.

Łączenie z innymi lekami psychotropowymi

Badania osób zdrowych oraz obserwacje kliniczne chorych otrzymujących moklobemid wskazują, że lek ten można bezpiecznie łączyć z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi o innych mechanizmach działania, dotyczy to: amitryptyliny, doksepinu, maprotyliny, mianseryny, a również niektórych selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny. Należy unikać łączenia moklobemidu z klomipraminą.

Zatrucia

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że zatrucia moklobemidem (nawet dawką 20 g) są mniej niebezpieczne niż przy nadużyciu TLPD. Objawy: senność, dezorientacja, nudności, osłabienie odruchów. Nie występują zaburzenia rytmu serca, drgawki, zaburzenia oddechu. Postępowanie lecznicze: płukanie żołądka, kontrola bilansu płynów, postępowanie objawowe. Nie opisano dotychczas zejść śmiertelnych związanych z zatruciem moklobemidem (por. Hetzel, 1992).

Brofaromina

Jest drugim zarejestrowanym w niektórych krajach selektywnym, odwracalnym inhibitorem MAO-A. Lek ten co prawda wywiera selektywny wpływ na izoenzym A, wykazuje jednak również hamujące działanie na wychwyt zwrotny serotoniny, łączy więc cechy dwóch grup leków przeciwdepresyjnych (Waldmeier i wsp., 1983, 1993).

Brofaromina jest metabolizowana w wątrobie do nieczynnych 0-demetylowanych metabolitów. Okres półtrwania mieści się w przedziale 14–16 h. Wykazano, że 90% brofarominy wiąże się z białkami krwi. Podobnie jak moklobemid, brofaromina w znikomym stopniu nasila presyjny wpływ tyraminy i nie wymaga ograniczeń dietetycznych (Bieck i wsp., 1993).

Liczba opublikowanych **badania klinicznych** dotyczących brofarominy jest nieporównywalnie mniejsza w porównaniu z moklobemidem. Wszystkie one wskazują na terapeutyczny wpływ w zespołach wielkiej depresji, w tym typu endogennego, w porównaniu z placebo (Chouinard i wsp., 1993, 1994), imipraminą (Snaith i wsp., 1991, Moller i wsp., 1992, 1993), tranilcyprominą (Volz i wsp., 1994, Nolen i wsp., 1993). Ze względu na dobrą tolerancję – podjęto próby kliniczne zastosowania leku w depresjach wieku podeszłego, dotychczasowe wyniki są zachęcające (Snaith i wsp., 1991, Moller i wsp., 1993), dotyczy to również depresji lekoopornych (Nolen i wsp., 1993). Pojawiły się pierwsze prace, których autorzy uzyskali dobre rezultaty terapeutyczne w innych zaburzeniach niż zespoły depresyjne, m.in. w fobii socjalnej (van Vliet i wsp., 1992), lęku napadowym (Garcia-Borreguero i wsp., 1992).

U połowy leczonych **tolerancję leku** oceniono jako bardzo dobrą. Do najczęściej obserwowanych objawów ubocznych należą: bóle głowy, nudności,

zawroty głowy, bezsennaść, niepokój, drżenie mięśniowe, wysychanie błon śluzowych jamy ustnej, zaparcia lub biegunki (Dekker i wsp., 1991, Chouinard i wsp., 1994). Lek nie wywiera, istotnego z punktu widzenia klinicznego, wpływu na narząd krążenia (ciśnienie krwi, przewodnictwo w mięśniu sercowym). Nie działa cholinolitycznie.

W piśmiennictwie nie znalazłem opisów zatruć brofarominą.

Dawkowanie: zakres stosowanych dawek 50–250 mg/dobę, najczęściej stosowana dawka terapeutyczna – 150 mg dziennie.

Selegilina (deprenyl)

Jest pochodną propynylfenetylaminę, metabolizowaną w ustroju do trzech aktywnych biologicznie metabolitów: N-desmetyloselegiliny o krótkim okresie biologicznego półtrwania (2,0 h), 1-amfetaminy (17,7 h) oraz 1-metyloamfetaminy (20,5 h), które są wydalane z moczem. Selegilina stosowana w dawce dziennej do 10 mg wykazuje selektywny hamujący wpływ na MAO-B (jest to działanie nieodwracalne), w dawkach dużych (30–40 mg i większych) działa na oba izoenzymy (A i B). Dotychczas nie ustalono, jaki czas jest niezbędny do przywrócenia aktywności MAO po zakończeniu kuracji. Stosowana w dawce do 10 mg na dobę nie nasila działania tyraminy (nie zachodzi w związku z tym potrzeba rygorystycznego przestrzegania ograniczeń dietetycznych), dawki duże wiążą się z możliwością pojawienia się „cheese effect” (Chrisp i wsp., 1991).

Mechanizm działania selegiliny jest złożony i wynika nie tylko z hamującego wpływu na MAO-B, lek działa też na wychwyt zwrotny noradrenaliny oraz dopaminy, wykazuje ponadto wpływ przeciwserotoninowy (Chrisp i wsp., 1991).

Selegilina nie jest lekiem przeciwdepresyjnym w sensie ścisłym, chociaż próby stosowania w depresji są podejmowane. Podstawowym wskazaniem do leczenia selegiliną jest choroba Parkinsona, w której jest zazwyczaj stosowana łącznie w levodopa (dawka tego leku wymaga wówczas obniżenia o 10–30% zazwyczaj stosowanej). Monoterapia w zaawansowanych stadiach choroby przynosi wyraźnie gorsze efekty, część autorów kwestionuje wartość leczniczą selegiliny u takich chorych (por. Physician's Reference Desk, 1994), wyraźnie lepsze rezultaty można uzyskać przy monoterapii we wczesnych stadiach, kiedy ma również opóźnić postęp choroby (Golbe i wsp., 1990, Chrisp i wsp., 1991, Sonsalla i Golbe, 1988).

Wykazano, że selegilina bywa skuteczna u pacjentów z chorobą Parkinsona i towarzyszącą depresją, zwłaszcza u tych, u których patogeneza obu zaburzeń jest wspólna. Wartość terapeutyczna leku w depresjach typu endogennej i innych zaburzeniach depresyjnych nie została udowodniona. Uzyskane ostatnio zachęcające wyniki stosowania dużych dawek selegiliny (do 60 mg na dobę) w tzw. depresjach lekoopornych wieku podeszłego wymagają potwierdzenia (Sunderland i wsp., 1994). W latach ostatnich zwrócono uwagę na

możliwość „neuroprotekcynowego” (ochronnego) działania selegiliny na o.u.n., zwłaszcza w schorzeniach organicznych mózgu typu zanikowego (Chrisp i wsp., 1991). Podejmowane są próby zastosowania leku w zespołach otępiennych typu alzheimerowskiego (Falsaperla i wsp., 1990). Pozycja selegiliny w leczeniu choroby Alzheimera wymaga dalszych badań.

Objawy uboczne

(obserwowane w czasie leczenia choroby Parkinsona)

Chociaż tolerancja selegiliny jest zazwyczaj dobra – w czasie leczenia pojawiać się mogą różnorodne objawy niepożądane m.in. (za Physician's Reference Desk, 1994):

- z zakresu układu nerwowego: narastanie drżenia, dyskinezy i ruchy płaśawicze, zaburzenia równowagi, bradykineza, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, zaburzenia świadomości, objawy psychotyczne (urojenia), zaburzenia nastroju (depresja, euforia), apatia, bóle głowy (niekiedy typu migrenowego), bóle kończyn i inne doznania bólowe,
- z zakresu narządu krążenia: zmiany ciśnienia krwi (obniżenie, wzrost), tachykardia, arytmia, palpacje,
- przewód pokarmowy: nudności, wymioty, jadłowstręt, biegunka, zaostrenie objawów choroby wrzodowej,
- układ moczowopłciowy: zaburzenia oddawania moczu (częstomocz, zatrzymanie moczu), anorgazmia,
- skóra: wzmożona potliwość, wypadanie włosów.

Zatrucia

Brak jest wiarygodnych danych na temat zatruc selegiliną, można jednak sądzić, że obraz byłby zbliżony do obserwowanego przy przedawkowaniu nieselektywnych IMAO.

Interakcje

Przy przekroczeniu zalecanej dawki terapeutycznej obserwowano krótkotrwałe reakcje typu „cheese effect”, przy dawkach większych niż 40 mg – ryzyko interakcji z tyraminą wzrasta. Interakcje selegiliny z innymi lekami są mało poznane, przy łącznym stosowaniu z meperydyną opisano powikłania o obrazie zbliżonym do złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Dawkowanie

W chorobie Parkinsona do 10 mg na dobę (zwykle w połączeniu z levodopa).

3. Podsumowanie

Jak wynika z tego przeglądu – wprowadzenie selektywnych, odwracalnych inhibitorów MAO stanowi postęp w leczeniu stanów depresyjnych, w tym typu endogennego. W tabeli 3 zestawiono wybrane cechy podstawowych grup

Tabela 3. Leki przeciwdepresyjne – porównanie wybranych cech

Cecha	TLPD i maprotylina	Selekt. inhibitory wychwytu 5HT	IMAO nioselektywne	IMAO selektywne odwracalne (RIMA)
1 Skuteczność w ciężkich zespokach endogennych (depresja melancholiczna, z urojeniami)	+++	+	?	++ wymaga badań
2 Wskaźnik popraw w łagodnych i średnio nasilonych depresjach	+++	+++	++	+++
3 Skuteczność w depresjach atypowych, dystymicznych, nerwicowych	+	+?	++	+?
4 Profil działania psychotropowego	szeroki	wąski	wąski	?
5 Szybkość działania	> 14 dni	> 14 dni	> 14 dni	> 14 dni
6 Compliance (w warunkach ambulatoryjnych)	+	++	+	++
7 Zapobieganie nawrotom zaburzeń afektywnych jednobiegunowych	++	++	?	+?
8 Zmiana fazy depresyjnej w maniakalną	++	+	+++	+
9 Wpływ (ujemny) na pamięć, procesy poznawcze	++	-	-	-
10 Cena (1-miesięcznej kuracji w ambulatorium)	niska	wysoka	nie dotyczy	wysoka
11 Działanie cholinolityczne	++	-	-	-
12 Wpływ na narząd krążenia (RR, przewodnictwo)	++	-	++	-
13 Wpływ drgawkorodny	++	+	+	-
14 Możliwość łączenia z innymi lekami psychotropowymi	++	+	-	++ wymaga badań
15 Możliwość łączenia z lekami stosowanymi w med. wewnętrznej	++	+ liczne ograniczenia	-	++ wymaga badań
16 Możliwość stosowania w wieku podeszłym	+ liczne ograniczenia	+++	+	+++
17 Możliwość stosowania u chorych somatycznie	+ liczne ograniczenia	++	-	++
18 Ograniczenia dietetyczne (interakcje)	-	-	+++	-
19 Zatrucia (przedawkowanie) ciężkość/ryzyko zgonu	+++	-	+++	-

Znaczenie symboli (w zależności od kontekstu): „-” nie stwierdzono, nie dotyczy, nie jest problemem; „+” małe, słabe, występuje rzadko; „++” wyrażone (nasilone), często; „+++” b. duże, b. często, b. ciężkie lub dużej rangi problem kliniczny; „?” wymaga badań, sprawa niejasna lub nie wiadomo

leków przeciwdepresyjnych, które wspierają tę tezę. Z drugiej jednak strony należy podkreślić, że opinia ta będzie podlegała weryfikacji w czasie dalszych obserwacji lekarzy praktyków, którzy rozstrzygną o wartości selektywnych IMAO w terapii zaburzeń depresyjnych. Takie ostrożne stanowisko wynika z dotychczasowych doświadczeń z 40-letniej historii współczesnej psychofarmakoterapii, jak też z faktu, że większość danych, którymi dysponujemy pochodzi z tzw. badań kontrolowanych przeprowadzonych zgodnie z zasadami GCP w ramach III i IV fazy badań klinicznych, które są warunkiem rejestracji leku i dopuszczenia do szerokiego użytku klinicznego. Doceniając niezbędność takich badań i ich dużą wartość kliniczną i poznawczą, należy jednocześnie zwrócić uwagę, że dostarczają one ograniczonego zakresu informacji, które wymagają potwierdzenia, część – uściślenia. Należy uwzględnić, że:

1. Badania takie są przeprowadzane w wyselekcjonowanych grupach chorych z rozpoznaniem „wielkiej depresji”, której stopień nasilenia jest mniejszy, na co wskazuje możliwość prowadzenia większości badań w warunkach ambulatoryjnych.

2. Surowe „kryteria wykluczające” ze zrozumiałych względów wyłączają z badań pokazną grupę chorych, z takich powodów jak: obecność chorób somatycznych, potrzeba stosowania innych leków (w tym psychotropowych), podeszły wiek, uzależnienia, zmiany organiczne w o.u.n., lekooporność, atypowy obraz kliniczny, wysokie ryzyko samobójstwa i in. Prowadzone badania w ramach IV fazy dotyczą więc zwykle grupy chorych niereprezentatywnej dla codziennej praktyki klinicznej.

3. Powszechnie stosowane w takich badaniach kryterium poprawy, w postaci co najmniej 50% redukcji wyjściowej liczby punktów Skali Depresji Hamiltona nie oznacza poprawy w pełni satysfakcjonującej z klinicznego punktu widzenia, co nie oznacza, że u części leczonych takiej poprawy nie uzyskano.

Okoliczności te skłaniają coraz liczniejszych psychofarmakologów klinicznych do ostrożności przy ocenie wartości klinicznej nowych leków psychotropowych, która może być pełna i adekwatna dopiero po sprawdzeniu danego leku w szerokiej praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo

1. Angst J., M. Stahl (1992): Efficacy of moclobemide in different patient groups: A meta analysis studies, *Psychopharmacology*, 106, S109–S113.
2. Angst J., F. N. Johnson (1994): Moclobemide in special sub-group of depression, *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 5, 45–55.
3. Ayd F. J. (Jr) (1957): A preliminary report on Marsilid, *Amer. J. Psychiatry*, 114, 459.
4. Baldwin D., S. Rudge (1994): Tolerability of Moclobemide, *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 5, 57–65.
5. Bieck P. R., K. H. Antonin, E. Schmidt (1993): Clinical pharmacology of reversible MAO-A inhibitors, *Symposium on MAOIs: New Development.*, 12–13.

6. Bloch R. G., Doonief A. S., Buchberg A. S., Spellmann S. (1954): The clinical effects of isoniazid and iproniazid in treatment of pulmonary tuberculosis, *Ann. Intern. Med.*, 40, 881–900.
7. Chouinard G., B. M. Saxena, N. P. V. Nair i wsp. (1993): Efficacy and safety of Brofaromine in depression: a Canadian multicenter placebo controlled trial and review of comparative controlled studies, *Symposium on MAOIs: New Development*, 17–18.
8. Chouinard G., B. M. Saxena, N. P. V. Nair i wsp. (1994): A Canadian multicentre placebo-controlled study of a fixed dose of brofaromine, a reversible selective MAO-A inhibitor, in the treatment of major depression, *J. Affect. Disord.*, 32, 105–114.
9. Crisp P., G. J. Mammen, E. M. Sorkin (1991): Selegiline. A review of its pharmacology, symptomatic benefits and protective potential in Parkinson's Disease, *Drug and Aging*, 1, 228–248.
10. Crane G. E. (1957): Iproniazid phosphate (Marsilid). A therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases, *Psychiatr. Res. Rep.*, 8, 142–152.
11. Dekker A., H. J. Gaertner (1991): Tolerability and antidepressive effect of brofaromine, a short-acting reversible MAO inhibitor – an open study, *Europ. Neuropsychopharmacol.*, 1, 177–180.
12. Delay J., B. Laine, J. F. Buisson (1952): Note concernant l'action de l'isoamino hydrazide dans le traitement des états dépressifs, *Annales Médico-Psychologiques*, 110, 689–692.
13. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), American Psychiatric Association, Washington DC., 1994.
14. Dierick M., P. Cattiez, G. Franck i wsp. (1990): Moclobemide versus clomipramine in the treatment of depression: a double-blind multicenter study in Belgium, *Acta Psychiatr. Scand.* 82, suppl. 360, 50–51.
15. Dietzel M., O. M. Lesch (1987) w: F. Neil Johnson (red.): *Lithium Therapy Monographs*, vol. 1, Basel, Karger, 31–42.
16. Falsaperla A., P. A. Monici Preti, C. Oliani (1990): Selegiline versus oxiracetam in patient with Alzheimer-type dementia, *Clinical Therapeutics*, 12, 376–384.
17. Finali G., M. Piccirilli, C. Oliani, G. L. Piccinin (1991): L-Deprenyl therapy improves verbal memory in amnesic Alzheimer patients, *Clinical Neuropharmacology*, 14, 523–536.
18. Fitton A., D. Faulds, K. L. Goa (1992): Moclobemide. A review its pharmacological properties and therapeutic use in depressive illness, *Drugs*, 43(4), 561–596.
19. Garcia-Borreguero D., C. J. Lauer, A. Ozdaglar i wsp. (1992): Brofaromine in panic disorder: a pilot study with a new reversible inhibitor of monoamine oxidase-A, *Pharmacopsychiatr.*, 25, 261–264.
20. Golbe L. J., J. W. Langston, J. Shoulson (1990): Selegiline and Parkinson's disease, protective and symptomatic considerations, *Drugs*, 39, 646–651.
21. Guentert T. w., M. Mayersohn (1994): Clinical-pharmacokinetic profile of Moclobemide and its comparison with other MAO-inhibitors, *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 5, 19–34.
22. Hetzel W. (1992): Safety of moclobemide taken in overdose for attempted suicide, *Psychopharmacology*, 106, S127–S129.
23. Kalinowsky L. B., H. Hippus, H. E. Klein (1982): *Biological Treatment in Psychiatry*, Grune a. Stratton, N. York.
24. King A. (1962): Phenelzine treatment of Roth's calamity syndrome, *Med. J. Australia*, 23, 879–883.
25. Kleine N. (1958): Clinical experience with iproniazid, *J. Clin. Exp. Psychopathol.*, 19 (suppl.), 72–78.
26. Klein D. F., J. M. Davis (1969): *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*, Baltimore, Williams a. Wilkins Co.
27. Knoll J., Z. Esceri, K. Kelemen, J. Nievel, B. Knoll (1965): Phenylisopropylmethylpropylamine (E-250), a new spectrum psychic energizer, *Arch. Internat. Pharmacodynamic Therapic*, 155, 154–164.

28. Kostowski W.: Mechanizm działania i farmakologia nowych leków z grupy inhibitorów MAO, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1995, 1, 3–10.
29. Lader M., J. Savage (1981): Clinical and biochemical effects of combined antidepressant therapy, w: H. B. H. Youdim i E. S. Paykel (red.): *Monoamine Oxidase Inhibitors: The State of the Art.*, Wiley, Chichester, 163–170.
30. Liebowitz M. R. i wsp. (1988): Antidepressant specificity in atypical depression, *Arch. Gen. Psychiatry*, 45, 129–137.
31. Liebowitz M. R. i wsp. (1990): Phenelzine and atenolol in social phobia, *Psychopharmacol. Bull.*, 26, 123–135.
32. Loomer H. P., J. C. Saunders, N. S. Kline (1957): A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer, *Psychiatr. Res. Rep.*, 8, 129–141.
33. McGrath P. J., J. W. Stewart, E. N. Nunes, F. M. Quitkin (1994): Treatment response of depressed outpatients unresponsive to both a tricyclic and a monoamine oxidase inhibitor antidepressant, *J. Clin. Psychiatry*, 58, 336–339.
34. Medical Research Council (1965): Clinical trial of the treatment of depressive illness, *Brit. Med. Journal*, 1, 881–886.
35. Moller H. J., H. P. Volz (1992): Brofaromine in major depressed patients: a controlled clinical trial versus imipramine and open follow-up of up to one year, *J. Affect. Disorders*, 26, 163–172.
36. Moller H. J., H. P. Volz (1993): Brofaromine in elderly major depressed patients – a comparative trial versus imipramine, *Europ. Neuropsychopharmacology*, 3, 501–510.
37. Nolen W. A., J. Haffmans, P. F. Boury, H. J. Duivenvoorden (1993): Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressant, *J. Affect., Disorder*, 28, 189–197.
38. Pande A. C., M. M. Calarco, L. J. Grunhaus (1991): Combined MAOI-TCA treatment in refractory depression, w: J. A. Amsterdam (red.): *Advances in Neuropsychiatry a. Psychopharmacology*, vol. 2. Refractory Depression, Raven Press, New York.
39. Paykel E. S., J. L. White (1989): An European Study of views on the use of monoamine oxidase inhibitors, *Brit. J. Psychiatry*, 155 (suppl. 6), 9–17.
40. Physician's Reference Desk (1994), 48 Edition, Medical Economics Data, Montral, N. J.
41. Poldinger W. (1984): *Compendium of Psychopharmacotherapy*, Editiones „Roche”, Basle.
42. Prada da M., L. Pierri, A. M. Cesura, R. Kettler (1994): The pharmacology of Moclobemide, *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 5, 1–18.
43. Pużyński S., J. Rybakowski, M. Dąbkowska, M. Beręsewicz, I. Koszewska: Ocena kliniczna moklobemidu (preparat Aurorix) w terapii depresji (wyniki badań wieloośrodkowych), *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1995, 1, 49–60.
44. Rudorfer M. V. (1992): Monoamine Oxidase inhibitors: reversible and irreversible, *Psychopharmacol. Bull.*, 28, 45–57.
45. Sarraceno B., G. Tognoni, S. Garattini (1993): Critical Questions in Clinical Psychopharmacology, w: N. Sartorius i wsp. (red.): *Treatment of Mental Disorders, a Review of Effectiveness*, WHO, American Psychiatric Press, Washington, London, 63–90.
46. Sargent W., P. Dally (1962): Treatment of anxiety states by antidepressant drugs, *Brit. Med. J.* 1, 5–9.
47. Shader R. J. (red.) (1988): *MAOI Therapy*, Tufts University School of Medicine, New York.
48. Snaith J. A., O. P. Knaevelsurud (1991): Efficacy and safety of brofaromine vs imipramine in elderly, depressed outpatients, *Biol. Psychiatry*, 29, S 371.
49. Sonsalla P. K., L. I. Golbe (1988): Deprenyl as prophylaxis against Parkinson's disease? *Clin. Neuropharmacol.*, 6, 500–511.
50. Steigler A., F. Holsboer, A. Gerken, L. Demisch, O. Benkert (1987): Results of an open clinical trial of brofaromine, a competitive, selective, and short-acting inhibitor of MAO-A in major endogenous depression., *Pharmacopsychiat.*, 20, 262–269.

51. Sunderland T., R. M. Cohen, S. Malchan i wsp. (1994): High-dose selegiline in treatment-resistant older depressive patients, *Arch. Psychiatry*, 51, 607–615.
52. Tyrer P. (1976): Towards rational therapy with monoamine oxidase inhibitors, *Brit. J. Psychiatry*, 128, 354–360.
53. Waldmeier P. C., P. A. Baumann, A. Delini-Stula i wsp. (1993): Characterisation of a new shorting specific inhibitor of type A monoamine oxidase, *Mod. Probl. Pharmacopsychiat.*, 19, 31–52.
54. Waldmeier P. C., J. J. Feldtrauer, T. Graf, H. Howald (1993): Pharmacology of brofaromine, a drug inhibiting MAO-A and 5HT uptake, *Symposium on MAOIs: New Development*, 6–8.
55. van Vliet J. M., J. A. den Boer, H. G. M. Westenberg (1992): Psychopharmacological treatment of social phobia: clinical and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A inhibitor, *Europ. Neuropsychopharmacol.*, 2, 21–29.
56. Verhoeven W. M. A. (1992): Antidepressive effect of the selective MAO-inhibitor brofaromine: an open trial, *Europ. Psychiatr.*, 7, 243–247.
57. West E. D., P. J. Dally (1959): Effects of iproniazid in depressive syndrome. *Br. J. Psychiatry*, 1, 1491–1494.
58. Volz H. P., H. Heimann, J. Bellaire, G. Laux, H. J. Moller (1994): Brofaromine in non-endogenous major depressed inpatient – results of a primary dose – finding trial versus tranylcypromine, *Pharmacopsychiat.*, 27, 152–158.
59. Zeller E. A., J. Bardsky, J. H. Fouts, W. F. Kirschheimer, J. S. van Orden (1952): Influence of isonicotinic acid hydrazine and 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine in bacterial and mammalian enzymes, *Experientia*, 8, 349–350.
60. Zeller E. A., J. Bardsky (1952): In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine, *Proc. Soc. Exp. Biol. (NY)*, 81, 459–461.
61. Zisook S. (1985): A clinical overview of monoamine oxidase inhibitors, *Psychosomatics*, 26, 240–246.
62. Quitkin F. M. i wsp. (1991): Response to phenelzine and imipramine in placebo nonresponders with atypical depression, *Arch. Gen. Psychiatry*, 48, 319–323.