

# Gerı Dönüşümlü Monoamin Oksidaz-A İnhibitörleri (RIMA) Farmakolojisi

Yrd. Doç. Dr. Ümit TURAL\*, Prof. Dr. Emin ÖNDER\*

## ÖZET

RIMA, yeni geliştirilmiş olan bir antidepresan grubudur. Antidepresan etkilerini monoamin oksidaz (MAO) tip A enzimi inhibisyonu ile ortaya çıkarırlar. Etkili antidepresanlar olması ve yan etkilerinin göreceli olarak az olmasına rağmen diğer modern antidepresan ilaçlar kadar yaygın kullanılmamaktadırlar. RIMA grubu antidepresanlardan MAO üzerine seçicilik ve geri dönüşümlü inhibisyon anlamında eski kuşak MAO inhibitörlerinden ayırdırlar. Bunun sonucunda RIMA tedavisi sürecinde diyet kısıtlamasına gerek yoktur ve hipertansif krizler çok nadirdir. RIMA grubunda brofaromin ve moklobemid isimli antidepresanlar en yaygın olarak araştırılan ve kullanılanlardır. Brofaromin ve moklobemid trisiklikler kadar etkindirler ve trisikliklerden daha iyi tolere edilirler. Her iki ilaç da plasebodan üstündür ve antidepresan etkinlik ile tolerabilite açısından seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SGİ) ile karşılaştırılabilir özelliğindedir.

**Anahtar Sözcükler:** RIMA, moklobemid, brofaromin, farmakoloji.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2001;Ek 4:5-11

## SUMMARY

### Pharmacology of Reversible Monoamine Oxidase - A Inhibitors

The reversible inhibitors of monoamine oxidase type A (RIMAs) are a newer group of antidepressants that have had much less impact on clinical psychopharmacology than another contempo-

rary class of medications, the selective serotonin reuptake-inhibitors (SSRIs). The RIMAs agents are distinguished from the older monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) by their selectivity and reversibility. As a result, dietary restrictions are not required during RIMA therapy, and hypertensive crises are quite rare. Two most widely researched RIMAs, are moclobemide and brofaromine. Brofaromine and moclobemide are as effective as the tricyclic antidepressants, and they are better tolerated. Moclobemide significantly more effective than placebo and, at the least, comparable to the SSRIs in both efficacy and tolerability.

**Key Words:** RIMA, moclobemide, brofaromine, pharmacology.

## TARİHÇE

Monoamin oksidaz inhibitörleri yaklaşık 40 yıldan beri kullanılmakta olan ancak güvenilirlikleri tartışılan önemli antidepresanlardır. MAO inhibitörlerinin etkili antidepresanlar olduğu 1950'li yılların sonlarında bulunmuştur. İki bildiride tüberküloz için iproniazid ile tedavi edilen hastalarda mizaç yükselmesi gözlenmiştir. Bunu izleyen çalışmalarda iproniazidin gerçekten antidepresan etkisinin olduğu görülmüştür. Kısa bir süre sonra antidepresan etkinliğin santral sinir sisteminde MAO enzim inhibisyonu ile olduğu gösterilmiştir. Araştırmacı MAO enzimi inhibisyonu ile olan antidepresan etkinin reserpin ile geri çevrilebildiğini göstermiştir (Krishnan 1995). İproniazidin antidepresan olarak kullanımı hepatotoksitesi nedeniyle sınırlı olduğundan hidrazin (izokarboksazid ve fenilhidrazin) ve nonhidrazin derivelere (tranilspromin) geliştirilmiştir. Bu ilaçlar seçici

\* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

olmayan ve geri dönüşsüz enzim inhibisyonu yapmaktaydılar. 1950'li ve 1960'lı yıllarda tanıtılan pek çok MAOI arasında günümüzde ABD'de sadece fenelzin ve tranilsipromin geriye kalmıştır. Değişik nedenlerden dolayı MAOI'nin tedavide genel olarak 3. veya 4. basamak ilaçlar olarak seçildiği görülmektedir (Lotufo-Neto ve ark. 1999). MAOI ilaçlarının ortostatik hipertansiyon ve hipertansif krizler gibi bazen tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etkilerinin olması nedeni ile son 20 yıl içerisinde daha güvenli ve daha iyi tolere edilebilen MAOI'leri geliştirilmesine çalışılmıştır. Geliştirilen iki molekül brofaromin ve moklobemid olmuştur (Tablo 1). Bu moleküllerin etki düzeneği önceki MAOI'ye benzemekle beraber MAO-A enzimini geri dönüşümlü ve seçici inhibe etmeleri nedeni ile RIMA (Reversible Inhibitor of MAO-A) olarak adlandırılmışlardır (Lotufo-Neto ve ark. 1999).

### FARMAKOLOJİ

Monoamin oksidaz enzimi A ve B adı verilen iki formda bulunmaktadır. A formu ana olarak norepinefrin ve serotoninin yıkımından sorumlu iken, B formu tercihen  $\beta$ -fenilettilamin ve metilhistidin gibi substratları deamine etmektedir. Tiramin ise her iki form tarafın-

dan metabolize edilmektedir. Tiramin, bazı gıdalarda bulunan hipertansif etkileri olan tehlikeli bir vazopressör amindir. Beden savunma olarak oral alımı takiben barsaklarda tiramini MAO-A ile parçalar. Eğer bu yetersiz olursa B formu devreye girerek yıkıma yardım eder. Yani B formu bir çeşit emniyet subabı olarak görülmektedir. Bu enzimleri seçici olmayan veya geri dönüşsüz inhibe eden antidepresanların ölümcül olabilecek yan etkileri bu nedenlerle oluşabilmektedir (Thase ve Rush 1995, Glue ve ark. 1994). Bazı etkileşimler Tablo 2'de verilmiştir.

Fenelzin ve tranilsipromin tedavisi ile karşılaşılan çoğu problemlerin nedeni bu moleküllerin seçici olmaması ve geri dönüşsüz farmakolojik özelliklerine bağlıdır. "Geri dönüşsüz" deyiminin anlamı ilacın MAO enzimine yapışkan ve sebatkar bağlanmasını anlatmaya çalışır ve bu bağlantı MAO molekülünün yaşam süresi (14-28 gün) kadardır. Yani substratın çok yüksek konsantrasyonları bile ilaç ve enzimi ayıramamaktadır. Bu nedenle normalde etkisi olmayan tiramin ve psödoefedrin gibi bazı vazopressörler, geri dönüşsüz MAOI kullanıldığında ölümcül etkili olabilmektedir. Bu vazopressörler çok yüksek

**Tablo 1. MAOI ilaçların yapısı, seçiciliği ve geri dönüşümlülüğü**

İlaç	Hidrazin yapı	Seçicilik	Geri dönüşümlü
Fenelzin	Evet	Hayır	Hayır
İzokarboksazid	Evet	Hayır	Hayır
Tranilsipromin	Hayır	Hayır	Hayır
Deprenil	Hayır	Evet <sup>1, 3</sup>	Hayır
Moklobemid	Hayır	Evet <sup>2</sup>	Evet
Brofaromin	Hayır	Evet <sup>2</sup>	Evet

<sup>1</sup> Düşük dozlarda MAO-B'ye seçici, <sup>2</sup> MAO-A'ya seçici, <sup>3</sup> Yüksek dozlarda seçici değildir.

**Tablo 2. Geri dönüşsüz MAOI için yiyecek kısıtlamaları**

Kaçınılacak gıdalar	Az (dikkatli) kullanılacak gıdalar
Peynir (krem peynir hariç)	Kahve, çay
Aşırı olgunlaşmış meyvalar	Çukolata
Bakla	Kolalı içecekler
Sosis, salam	Muz
Bira ve kırmızı şarap	Soya sosu
Tuzlama lahanası	Ekşi kremler
Monosodyum glutamat	Avokado
Salamura-tütsülenmiş balık ve etler	Erik
Bira mayalı ürünler	Kuru üzüm
Sığır ve piliç karaciğeri	Yoğurt
Fermente ürünler	İspanak
Hazır çorbalar	Domates

konsantrasyonlara ulaşsa bile MAO enzimi ilaçtan ayrılamamakta ve vazopressörleri parçalayamamaktadır (Thase ve Rush 1995, Glue ve ark. 1994).

Seçici olmama fenelzin ve tranilsipromin için MAO - A ve B izo-enzimlerinin her ikisine de bağlanmayı anlatmaktadır. MAO-A enzimi beyinde, ince barsaklarda, karaciğerde, portal sistemde, periferik adrenerjik nöronlarda bulunur ve göreceli daha seçici olarak noradrenalin ve serotonin metabolizmasında yer alır. MAO-B kandaki trombositlerde, beyinde ve diğer dokularda bulunurken göreceli benzilamin ve feniletilaminin metabolizmasında rol oynar. Tiramın ve dopamin hem MAO-A hem de MAO-B tarafından metabolize edilir (Thase ve Rush 1995, Glue ve ark. 1994).

MAO enziminin seçici olmayan ve geri dönüşümsüz biçimde inhibisyonu sonucunda tiramin ve buna benzer diğer sempatomimetiklerin kana yüksek oranda karıştığı, bunun da periferik adrenerjik nöronlarda katekolamin salgısını tetikleyerek kan basıncında hızlı yükselmelere yol açtığı gösterilmiştir (Lavian ve ark. 1993).

İlk seçici MAO'den birisi klogilindir (Lipper ve ark. 1979). MAO-A enziminin güçlü bir inhibitörü olan klogilinin anlamlı antidepresan etkinliği vardır (Lipper ve ark. 1979, Potter ve ark. 1982). Bununla beraber klogilin seçici enzim inhibitörü olmasına rağmen geri dönüşümsüz etki gösterdiğinden hipertansif krize yol açabilmektedir (Laux ve ark. 1995). Daha sonraları klogiline benzer bir molekül olan selegin sentezlenmiştir. Selegin düşük dozlarda MAO-B enzimine seçici olsa da geri dönüşümsüz etki göstermektedir. Ancak düşük dozlarda antidepresan etkisinin olduğu gösterilememiştir. Yani MAO-A inhibisyonunun tek başına ya da MAO-B ile beraber inhibisyonunun antidepresan etkinlik için önemli olduğu görülmektedir. Bundan öte L-Selegin MAO-B inhibisyonu yaptığı düşük dozlarda Parkinson hastalığının tedavisinde etkili bulunmaktadır (Thase ve ark. 1995).

## NÖROTRANSMİTTER SİSTEMLERİNE ETKİLERİ

Monoaminler üzerine MAO ve COMT enzimlerinin etkileri Tablo 3'de gösterilmektedir.

**Norepinefrin (NE):** NE, iki farklı lokalizasyondaki iki farklı enzim tarafından metabolize edilir. İntrasellüler ortamda MAO-A, NE'den deamine edilen metabolitler (dihidroksifeniletillen-DHPG, 3-metoksi-4-hidroksifeniletillenglikol-MHPG ve vanil mandelik asit-VMA) oluşturur. Ekstrasellüler ortamda COMT (katekol-o-metil transferaz) metillenmiş metabolit olan normetanefrin oluşturur. Normetanefrin daha sonra hücre içerisinde MAO tarafından MHPG ve VMA'ya metabolize edilir. Preklinik çalışmalar serebrospinal sıvıda MHPG seviyelerinin seçici MAO-A inhibitörleri ve non-selektif MAO'leri tarafından azaltıldığını, ancak seçici MAO-B inhibitörleri tarafından azaltılmadığını göstermektedir. Kronik kullanımda sonuçların ne olduğu ise belirsizdir. MAO-B inhibitörü olan deprenil tedavisi ile MHPG düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu, kullanılan ilaç dozlarında varolan MAO-A inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Genel olarak toplam NE çıktısı (toplam idrar NE ve metabolitleri) MAO' tedavisi ile azalmaktadır. Buna rağmen kanıtlar NE işlevlerinin arttığını telkin etmektedir. Özellikle melatonin salgısı ile ilgili çalışmalar bu sonuca götürmektedir. Melatonin üretimi üzerinde NE'nin  $\beta$ -adrenoreseptörleri aracılığı ile uyarıcı etkisi vardır. Melatoninin idrardaki metaboliti 6-hidroksi melatoninidir. Seçici MAO-A inhibitörleri ve tranilsipromin 6-hidroksi melatonin miktarını artırır. Bu artmış NE işlevselliğinin göstergesidir. MAO-B inhibitörleri bu artışı yapmaz. Kronik tedavide NE çıktısındaki azalma ve  $\beta$ -adrenoreseptörlerindeki down regülasyona rağmen, melatonin düzeylerinden anladığımız NE yollarının işlevselliği yüksek kalmaktadır. Bu bulgu diğer kronik antidepresan kullanımları sonucunda da bildirilmiştir (Thase ve Rush 1995, Glue ve ark. 1994).

**Serotonin (5-HT):** Serotonin (5-hidroksi triptamin) intrasellüler MAO-A tarafından metabolize edilerek

**Tablo 3. Monoaminler ve metabolitleri üzerine MAO ve COMT etkileri**

Ana amin	Metabolit	
	İntrasellüler MAO (tipi)	Ekstrasellüler COMT
Norepinefrin	MHPG, DHPG, VMA (A)	NMN
Serotonin	5-HIAA (A)	
Dopamin	DOPAC, HVA (A & B)	3-MT

Not: COMT=katekol-o-metil transferaz, DHPG=dihidroksifeniletillen glikol, MHPG=3-metoksi-4-hidroksifeniletillen glikol, VMA= vanil mandelik asit, 5-HIAA= 5-hidroksiindolasetik asit, DOPAC= dihidroksifenilasetik asit, HVA= homovanilik asit, NMN= normetanefrin, 3-MT= 3-metoksitiramin.

deamine metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HİAA) üretilir. Seçici MAO-A ve MAO-B inhibitörleri ve seçici olmayan MAOİ ile yapılan prelinik çalışmalar MAO-A inhibitörlerinin beyin 5-HT düzeyini artırdığını ve 5-HİAA düzeyini azalttıklarını göstermektedir (Krishnan 1995, Lotufo-Neto ve ark. 1999, Thase ve Rush 1995, Glue ve ark. 1994). Seçici olmayan ve irreversibl MAO-A ve B inhibisyonu yapan fenelzin ve RIMA grubunda yer alan moklobemid ve brofaromin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada her üç ilacın da fare beyininde serotonin düzeylerini arttırdığı ancak sadece fenelzinin 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinde down regülasyon yaptığı görülmüştür (Urichuk ve ark. 2000). Çoğu klinik çalışmalar kronik MAO inhibisyonu sonrasında serebrospinal sıvıda ve idrarda 5-HİAA düzeylerinin azaldığını göstermektedir. Kronik MAOİ uygulaması aynı zamanda beyin sapında, plateletin olmadığı plazmada ve plateletlerde serotonin düzeylerini artırır. Karaciğer ve akciğerlerdeki periferik MAO-A enziminin inhibisyonu plateletlerdeki serotonin artışına neden olmaktadır. Seçici MAO-A inhibitörü ile kronik tedavi 5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin sayısında azalmaya yol açmaktadır. Bu reseptörlerden 5-HT<sub>2</sub> reseptör sayısı seçici MAO-B inhibitörü (deprenil) ile kronik tedaviden etkilenmemektedir. Reseptör afinitesinde değişme bildirilmemiştir (Thase ve Rush 1995, Glue ve ark. 1994). Farelerde kronik fenelzin tedavisinin anksiyete giderici etkisinin serotonin düzeyi artışı ile ilişkili olduğu ve MAO-A ile MAO-B izoenzimlerinin her ikisinin de büyük kısmında tam inhibisyonunun geliştiği gösterilmiştir (Griebel ve ark. 1998).

**Dopamin (DA):** DA, intrasellüler MAO-A tarafından dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) ve homovanilik asite (HVA) metabolize edilirken ekstrasellüler ortamda yer alan COMT tarafından 3-metoksitiramine (3-MT) metabolize edilir. Yani MAO inhibisyonunun DOPAC ve HVA düzeylerini azaltması, 3-MT düzeyini arttırması beklenir. Çalışmaların çoğu kronik MAOİ uygulanmasının beyin DA düzeyini değiştirmedini göstermektedir. Bunun, geri besleme yolu ile tirozin hidroksilaz inhibisyonu ile olduğu düşünülmektedir. Seçici MAO-A ve B inhibitörlerinin metabolik profilleri arasındaki tek fark seçici olmayan MAOİ ve seçici MAO-B inhibitörlerinin DOPAC konsantrasyonlarını azaltması, seçici MAO-A inhibitörlerinin ise DOPAC düzeyini etkilememesidir. Kronik MAOİ tedavisi ile bazal ganglionlarda ve orta beyinde DA seviyeleri artarken periferik DA artışına dair bir belirti yoktur (Thase ve Rush 1995, Glue ve ark. 1994).

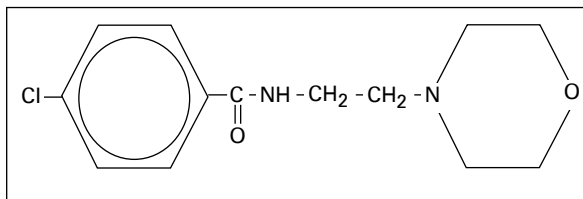
**Gamma Amino Bütirik Asit (GABA):** Fenelzin, akut ya da kronik uygulamada beyin GABA konsantrasyonlarını arttırmaktadır. GABA yıkımında rol alan GABA transaminaz kofaktör olarak pridoksal fosfata ihtiyaç göstermektedir. Fenelzinin hidrazin grubuna bağlanan pridoksal fosfat nedeni ile GABA yıkımında rol alan enzim aktive olamamakta ve GABA beyinde artmaktadır. GABA sisteminin ve özellikle GABA<sub>A</sub> reseptörü aracılığı ile olan iletişimin anksiyete bozukluklarında ve duygudurum bozukluklarında önemli olduğu düşünülmektedir. Fenelzinin anksiyete giderici etkisi bu şekilde açıklanabilmekle beraber non-hidrazin MAOİ uygulanması ile beyin GABA miktarında artış saptanmamaktadır (Thase ve Rush 1995, Glue ve ark. 1994). Bu alanda seçici MAO inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlarla karşılaştırma yapılabilecek eşdeğer çalışmalar henüz yoktur. MAO izoenzimlerinin anksiyete üzerine etkilerini araştıran hayvan deneylerinde, geri dönüşümlü seçici MAO-A inhibitörü moklobemidin anksiyolitik etkisinin olduğu, geri dönüşümsüz ve seçici MAO-B inhibitörü olan selegilin (l-deprenil) ise anksiyolitik etkisinin olmadığı (De Angelis ve Furlan 2000), ancak her ikisinin de antidepresan etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Ferigolo ve ark. 1998).

Genel olarak MAOİ tedavisi sonrası, reseptör sayısı ve duyarlılığı üzerinde gözlenen etkileri trisiklik antidepresanların (TCA) etkilerine çok benzerdir. Seçici MAO-A inhibitörleri, seçici olmayan tüm MAOİ ve TCA  $\alpha_2$  ve  $\beta_1$  adrenoreseptörlerde ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinde down regülasyon oluştururlar. MAOİ ve TCA etkilerindeki benzerliklerin karşılaştırmasında elektrofizyolojik alanda çelişkili veriler olsa da net etki her iki tedavi biçiminde de serotonerjik transmisyonun artmasıdır (Thase ve Rush 1995, Glue ve ark. 1994). Seçici MAO-B inhibitörlerinde ise, seçici oldukları dozlarda uygulandığında, bu etki profili görülmemektedir. TCA ve MAOİ, noradrenerjik sistemde de benzer etkiye sahiptirler. Norepinefrin çıkısında azalmaya ve noradrenerjik işlevsellikte artmaya neden olurlar. TCA ve MAOİ arasındaki temel farklılık dopaminerjik sistemde gibi görünmektedir. Trisiklikler, dopamin dönüşümünde (turnover) değişmeye neden olmazken MAO-A inhibitörleri dopamin dönüşümünü azaltır, seçici olmayan MAOİ ve seçici MAO-B inhibitörleri dopamin turnover'ını arttırmaları (Thase ve Rush 1995, Glue ve ark. 1994). TCA olan imipramin, klomipramin ve bir SSRI olan sitalopram ile yapılan çalışmalarda

bu antidepresanların interlökin (IL) -1 $\beta$ , IL-6 ve tümör nekrotize faktör (TNF)- $\alpha$ 'yı baskılayarak immun-supresyon oluşturdukları gösterilmiştir. Sağlam gönüllü bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve moklobemidin TNF- $\alpha$ , IL-8 ve IL-10 gibi proinflatuar sitokinlerin üretimi üzerine anlamlı baskılayıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir (Lin ve ark. 2000).

### Moklobemid

Moklobemid (p-kloro-N[2-morfolino] etil benzamid) 1972 yılında İsviçre'nin Basel şehrinde sentezlenmiştir (Şekil 1). Bu bileşik antihiperlipidemik bir ajan olarak geliştirilmiştir. Ancak bu konudaki terapötik etkinliği gösterilememiştir. Santral sinir sisteminde MAO enzim inhibisyonu yaptığı tespit edilmiştir (Haefely ve ark. 1993). Avrupa ve Birleşik Krallıkta genel kullanımda ilk onaylanan geri dönüşlü MAO-A inhibitörü moklobemiddir (Lotufo-Neto ve ark. 1999, Youdim 1995, Haefely ve ark. 1992). Şu anda elliden fazla ülkede kullanılmaktadır (Lotufo-Neto ve ark. 1999, Chen ve Rush 1993). Moklobemid, SSRI'ların da bulunduğu ülkelerde SSRI'lara göre daha az reçete edilmektedir. Ancak Finlandiya ve Avustralya'da birinci seçenek ilaçlar olarak tercih edilmektedir. Moklobemid kullanımı sırasında yüksek miktarda tiramin içeren gıdalar (bira, şarap, peynir gibi) alındığında nadiren, doza bağlı olarak hipertansif kriz oluşur (Laux ve ark. 1995). Normal beslenme koşullarında moklobemidle hipertansif kriz oluşturacak miktarda tiramin alınması ileri derecede zordur. MAO-A substratları hemen moklobemidi enzimden ayırabilir, böylece hipertansif kriz oluşmaz. Supin durumunda diastolik kan basıncını 30 mmHg arttırmak için tranilsipromin alan hastalarda 8 mg tiramin yeterli iken moklobemid kullanan hastalarda 63 mg tiramine ihtiyaç vardır (Laux ve ark. 1995). Geri dönüşümlü etki göstermesinin bir olumlu yönü de, kan beyin bariyerini tiramin geçemediğinden, santral sinir sisteminde moklobemidin norepinefrin ve serotonin üzerinden gösterdiği antidepresan etkinliğin

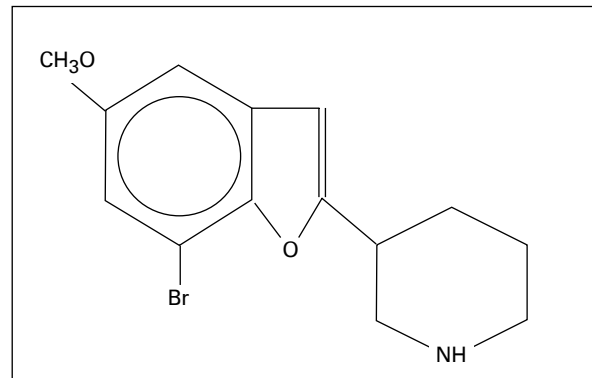


Şekil 1. Moklobemidin kimyasal yapısı.

devam etmesidir (Korn ve ark. 1988). Moklobemid doğrusal bir farmakokinetiğe ve geniş bir terapötik aralığa sahiptir. 20.000 mg kadar yüksek dozlarda ölüm görülmediği bildirilmiştir (Laux ve ark. 1995). Oral olarak moklobemid alındıktan sonra %95'i 4 gün içerisinde idrarla atılır. %92'si idrarla ilk 12 saatte atılır. Yüzde 50 oranında proteinlere bağlanmasına rağmen eliminasyon yarı ömrü 1-3 saat arasındadır ve metabolizması önemli ölçüde yaş ve diyetten etkilenmemektedir (Laux ve ark. 1995). Moklobemid yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir. Oral alımını takiben 19 değişik metaboliti saptanmıştır. Hemen hemen tüm idrar metabolitleri plazmada bulunmaktadır (Jauch ve ark. 1990). Moklobemid tipik olarak günde iki veya üç kez kullanılır. Tedavi edici dozu genellikle 300-600 mg/gündür. Ancak bazı hastalar 900 mg/gün veya daha yüksek dozlardan fayda görmektedirler. Genel yan etkileri baş ağrısı, uykusuzluk, tremor ve sersemliktir. Ortostatik hipotansiyon yaşlı hastalarda bile sık değildir. Günde tek doz olarak kullanımı değerlendirilmiştir. Etkili bulursa da yan etkiler ciddi sorun olmuştur (Paykel 1995). SSRI ilaçlara göre moklobemidin çok daha az cinsel yan etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (Philipp ve ark. 2000).

### Brofaromin

Brofaromin [4-(5-metoksi-7-bromo-benzofuranil)-2-piperidin-hidroklorür] 1980 yılının başlarında sentez edilmiştir (Şekil 2). Güçlü antidepresan etkisi hemen takdir görmüştür (Waldmeier ve ark. 1993). Brofaromin ile moklobemid arasındaki ana farmakodinamik farklılık brofarominin fluoksetinin %20'sine eşdeğer güçte serotonin geri emilimini inhibe etmesidir (Waldmeier ve ark. 1993). Bu ilave farmakodinamik etki güçlenmiş bir antidepresan etkiye yol açar.



Şekil 2. Brofarominin kimyasal yapısı.

bileceği gibi özellikle yüksek dozlarda artmış serotonerjik toksisite riskini de taşımaktadır. Özellikle fluoksetin tedavisinin kesilmesinin ardından hemen eski tip MAOI'nin başlanması ile bazı ölümler bildirilmiştir (Beasley ve ark. 1993). Yine de böylesine bir farmakodinamiğin yardımcı bir etki mi yoksa risk mi olduğu konusunda yeterli bilgi yoktur. Ancak MAO inhibisyonunun geri dönüşlü olmasının serotonerjik sendroma karşı bir ölçüde koruyucu olduğu bildirilmektedir (Joffe ve Bakish 1994). MAO-A enziminin inhibisyon süresinin kısa oluşu ve inhibisyonun tiramin, dopamin, serotonin gibi substratlarca kolayca geri çevrilebilmesi moklobemid ve brofaromin arasındaki benzerliklerdir. Brofarominin yanlanma ömrü 9-14 saattir (Waldmeier ve ark. 1993). Barsaklardan moklobemide göre daha yavaş emilir ve 2-4 saate plazma üst düzeyine ulaşır. Brofaromin plazma proteinlerine %98 oranında bağlanır ve MAO-A enzimine moklobemide göre daha sıkı bağlanır (Volz ve ark. 1995). Supin durumunda diastolik kan basıncında 30 mmHg artışı 44 mg tiramin sağlamaktadır (Laux ve ark.

1995). Bu tiramin dozu moklobemiddekenden daha düşüktür. Yani brofaromin moklobemide göre, kişi vazopressör aminlerle karşılaştığında, daha kolay tansiyon yükselmesine neden olmaktadır. Brofaromin karaciğerde metabolize olmaktadır ve aktif metaboliti yoktur (Waldmeier ve ark. 1993). Brofarominin oral tiramin yüklenme testindeki hipertansif etkilerinin kaybolması için 8 günlük bir temizlenme dönemi gerekmektedir (Laux ve ark. 1995). Brofaromin günde bir ya da iki kez kullanılır. Uygun terapötik doz aralığı 50-200 mg/gün'dür (Laux ve ark. 1995, Waldmeier ve ark. 1993, Volz ve ark. 1995). Yüksek dozları kapsamlı olarak çalışılmamıştır ve sağlıklı "açık çalışmalar" yoktur. Doz kısıtlayıcı yan etkileri moklobemide benzerdir. Tipik olarak bulantı, uykusuzluk, tremor görülür (Waldmeier ve ark. 1993).

Diğer geliştirilmekte olan RIMA ilaçları amiflamin, befloksaton, simaksaton ve toloksatondur. Ancak bu moleküllerin özellikleri ve etkinlikleri henüz çalışma aşamasındadır (Laux ve ark. 1995).

#### KAYNAKLAR

- Beasley CM, Masica DN, Heiligenstein JH ve ark. (1993) Possible monoamine oxidase inhibitor-serotonin uptake inhibitor interaction: Fluoxetine clinical data and preclinical findings. *J Clin Psychopharmacol*, 13(5):312-320.
- Chen DT, Ruch R (1993) Safety of moclobemide in clinical use. *Clin Neuropharmacol*, 16(Suppl 2):63-68.
- De Angelis L, Furlan C (2000) The anxiolytic-like properties of two selective MAOI's, moclobemide and selegine, in a standard and enhanced light/dark aversion test. *Pharmacol Biochem Behav*, 65:649-653.
- Ferigolo M, Barros HMT, Marquardt AR ve ark. (1998) Comparison of behavioral effects of moclobemide and deprenyl during forced swimming. *Pharmacol Biochem Behav*, 60:431-437.
- Glue P, Coupland N, Nutt DJ (1994) Pharmacological basis for the therapeutic activity of MAOI's, *Clinical Advances in Monoamine Oxidase Inhibitor Therapies*. SH Kennedy (Ed), Washington, American Psychiatric Press, s.1-33.
- Griebel G, Curet O, Perrault G ve ark. (1998) Behavioral effects of phenelzine in an experimental model for screening anxiolytic and anti-panic drugs: Correlation with changes in monoamine oxidase activity and monoamine levels. *Neuropharmacology*, 37:927-935.
- Haefely W, Burkard WP, Cesura AM ve ark. (1992) Biochemistry and pharmacology of moclobemide, a prototype RIMA. *Psychopharmacology*, 196:6-14.
- Haefely W, Burkard WP, Cesura AM ve ark. (1993) Pharmacology of moclobemide. *Clin Neuropharmacol*, 16(Suppl 2):8-18.
- Jauch R, Griesser E, Oesterhelt G ve ark. (1990) Biotransformations of moclobemide in humans. *Acta Psychiatr Scand*, 80(Suppl 360):87-90.
- Joffe RT, Bakish D (1994) Combined SSRI-moclobemide treatment of psychiatric illness. *J Clin Psychiatry*, 55(1):24-25.
- Korn A, Da Prada M, Rafflesberg M ve ark. (1988) Tyramine pressor effect in man: Studies with moclobemide, a novel reversible monoamine oxidase inhibitor. *J Neural Transm*, (Suppl 26):57-72.
- Krishnan KRR (1995) Monoamine oxidase inhibitors. *Textbook of psychopharmacology*. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), Washington, American Psychiatric Press, s.183-193.
- Laux G, Volz HP, Möller HJ (1995) Newer and older monoamine oxidase inhibitors. A Comparative Profile. *CNS Drugs*, 3(Suppl 2):145-158.
- Lavian G, Finberg PM, Youdim MBH (1993) The advent of a new generation of monoamine oxidase inhibitor antidepressants: Pharmacologic studies with moclobemide and brofaromine. *Clin Neuropharmacol*, 16(Suppl 2):1-7.
- Lipper S, Murphy DL, Slater S ve ark. (1979) Comparative behavioral effects of clorgyline and pargyline in man: A preliminary evaluation. *Psychopharmacology*, 62:123-128.
- Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME (1999) Meta-Analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, 20:226-247.
- Paykel ES (1995) Clinical efficacy of reversible and selective inhibitors of monoamine oxidase A in major depression. *Acta Psychiatr Scand*, 91(Suppl 386):22-27.

Philipp M, Tiller JWG, Baier D ve ark. (2000) Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors on sexual function in depressed adults. *Eur Neuropsychopharmacol*, 10:305-314.

Potter WZ, Murphy DL, Wehr TA ve ark. (1982) Clorgyline. A new treatment for patients with refractory rapid-cycling disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 39:505-510.

Thase ME, Rush AJ (1995) Treatment resistant depression, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. FE Bloom, DJ Kupfer (Ed), New York, Raven Press, s.1081-1097.

Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ (1995) MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, 12(3):185-219.

Urlichuk LJ, Allison K, Holt A ve ark. (2000) Comparison of neurochemical effects of monoamine oxidase inhibitors phenelzine, moclobemide and brofaromine in the rat after short and long term administration. *J Affect Disord*, 58:135-144.

Youdim MBH (1995) The advent of selective monoamine oxidase A inhibitor antidepressants devoid of the cheese reaction. *Acta Psychiatr Scand*, 91(Suppl 386):5-7.

Volz HP, Gleiter CH, Struck M ve ark. (1995) Brofaromine. Insight into the nature of drug development. *CNS Drugs*, 3:1-8.

Waldmeier PC, Glatt A, Jaekel J ve ark. (1993) Brofaromine: A monoamine oxidase-A and serotonin uptake inhibitor. *Clin Neuropharmacol*, 16(Suppl 2):19-24.