

MOKLOBEMID /AURORIX/ : ZNAČILNOST IN UPORABA V VIŠJIH ODMERKIH ZLASTI PRI SOCIALNI FOBIJI

Dragan Terzič*

UVOD – Moklobemid /Aurorix/ je na razpolago že nekaj več kot 10 let. Sodi med reverzibilne inhibitorje monoaminooksidaze A /RIMA/. Po učinkovitosti je enakovreden klasičnim inhibitorjem monoaminooksidaze /MAO/, toda precej bolj varen. Z ozirom na klinično učinkovitost, varnost, majhno število stranskih učinkov in možnost prilagajanja odmerka, njegova uporaba narašča. Uporablja se za zdravljenje depresivnih bolezni in drugih motenj.

Prvi uporabni IMAO je bil iproniazid. Kmalu so sintetizirali tudi druge IMAO hidrazinskega tipa /izokarboksazid in fenelzin/ in nehidrazinskega tipa /tranilcipromin/. Omenjeni preparati so učinkoviti antidepressivi, toda tvorijo ireverzibilno vez z encimom MAO in so v inhibiciji neselektivni.

Izoencim MAO delimo v dve obliki – MAO–A in MAO–B. Oba se nahajata v CZS in perifernih tkivih. MAO–A presnavlja serotonin /5-HT/, noradrenalin /NA/, adrenalin /A/ in deloma dopamin /DA/ in tiramin. MAO–B presnavlja feniletilamin, feniletanolamin in benzilamin. Izoencim MAO je lokaliziran na zunanji strani mitohondrijske membrane.^(1,2) Največ izoencima MAO najdemo v jetrih in gastrointestinalnem traktu. Klasični ireverzibilni IMAO inhibirajo obe obliki omenjenega encima za razliko od novih selektivnih inhibitorjev, ki reverzibilno inhibirajo le eno obliko encima MAO. Z inhibicijo encima MAO pride do kopičenja aminov znotraj neurona. Po večtedenski uporabi IMAO ali RIMA pride do zmanjšanja števila β , alfa 1, alfa 2 adrenoreceptorjev in 5-HT1 in 5-HT2 receptorjev.^(2,3) Moklobemid v večji meri zviša nivo 5-HT kot NA in DA.

Nivo encima MAO se s starostjo viša. MAO-B kaže višanje nivoja in aktivnosti, medtem ko MAO-A kaže višanje nivoja, toda ne tudi

* Prim. Dragan Terzič, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, Ljubljana–Polje.

aktivnosti. Kljub temu, zaradi znižane aktivnosti jetrnih encimov, ni potrebno spreminjati odmerka IMAO ali jih je celo uporabljati v nižjem odmerku.

Inhibitorje encima MAO delimo na dve veliki skupini:

1. ireverzibilni IMAO – hidrazinski
– nehidrazinski
2. reverzibilni IMAO – RIMA

Iz skupine RIMA je prvi uspešno v praksi uporabljeni antidepresiv moklobemid – Aurorix. Inhibira encim MAO-A v 40–50%. V nepomembni meri inhibira tudi MAO-B encim. Lahko se uporabi v kombinaciji z drugimi antidepresivi iz skupine heterocikličnih antidepresivov /HCA/ in selektivnimi serotoninergičnimi inhibitorji privzema. Hitro se absorbira iz gastrointestinalnega trakta in doseže vrh plazemske koncentracije med 30 min in 1 uro. V 50% se veže na plazemske beljakovine in ima razpolovni čas približno 1–2 uri. Za razliko od drugih IMAO ponovljeno dajanje moklobemida ne poveča inhibicije encima.

VARNOST ANTIDEPRESIVOV – antidepresivi so precej nevarna zdravila, ki so pogost vzrok smrti, ko jih ljudje zaužijejo v samomorilne namene. To velja predvsem za antidepresive iz skupine HCA in IMAO in je zato potrebno pazljivo odmerjati ta zdravila. HCA v odmerku 1500 mg in več lahko povzročijo smrt. To pomeni, da je že desetkratni povprečni dnevni odmerek ki ga zaužijejo v samomorilnem namenu, lahko letalen. Razen tega imajo HCA številne nevarne stranske učinke na kardiovaskularnem sistemu, antiholinergične in histaminergične stranske učinke itn. Zato se uporabljajo le v ozkih terapevtskih odmerkih.

SSRI so danes verjetno najpogosteje uporabljeni antidepresivi zaradi velike varnosti, enostavnosti v odmerjanju in učinkovitosti. Imajo relativno blage stranske učinke, od katerih so najpogosteje v ospredju gastrointestinalne težave, nespečnost in nemir. Učinkoviti so tudi v težjih oblikah depresij. Čeprav so v predoziranju vami, je tudi s temi zdravili uspelo nekaj samomorov. Kljub temu veljajo za varna zdravila. V višjih odmerkih od predpisanih ne povečajo inhibicije privzema 5-HT. Zato z dajanjem višjih odmerkov od predpisanih le v manjši meri povečamo njihovo učinkovitost.

Drugi novejši antidepresivi, kot so nefazodon, venlafaksin, minalcipram in zlasti tianeptin, so relativno varna zdravila z majhnim številom stranskih učinkov. Varni so tudi v primeru predoziranja. Imajo predvsem kardiovaskularne in gastrointestinalne stranske učinke, ki pa niso izrazitejše narave.

RIMA, od katerih je najbolj znan moklobemid, so kljub močnim antidepresivnim učinkom varni in imajo malo stranskih učinkov.^(2,4) Moklobemid je tako varen, da z njim ni prišlo niti do enega uspešnega samomora. V samomorilne namene so ga zaužili v odmerkih od 1500 mg do 20 550 mg. Po zaužitju visokih doz moklobemida so bolniki okrevali v 1–7 dnevih brez posledic. Samomor je bil uspešen, ko so zdravilo vzeli v visokih odmerkih skupaj z nekaterimi HCA in SSRI. Varno se uporablja v kombinacijah z benzodiazepini, litijem in neuroleptiki. Brez večjih problemov je uporabljen v kombinacijah z imipraminom in klomipraminom. Tudi v kombinacijah s fluoksetinom in drugimi SSRI⁽²⁾ praviloma ni prišlo do razvoja serotoninskega sindroma in je bil uspešen v 70% primerov rezistentnih depresij. Bolniki, ki uporabljajo moklobemid, ne potrebujejo posebnega dietnega režima.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE – Moklobemid /Aurorix/ se uporablja v zdravljenju vseh vrst depresij, od blagih do zelo hudih /psihotičnih/ oblik. Učinkovit je v zdravljenju depresivnih faz bipolarnih motenj, socialne fobije, paničnih motenj, anksioznih stanj ter potencialno v zdravljenju bulimije, kronične bolečine, potravmatskega stresnega sindroma in obsesivno kompulzivne motnje.

UPORABA MOKLOBEMIDA V VIŠJIH ODMERKIH – Moklobemid je zelo varen in učinkovit antidepresiv. Nima pomembnejših učinkov na kognitivno funkcioniranje. Kardiovaskularno je neproblematičen in je praktično brez antiholinergičnih stranskih učinkov. Razpolovni čas moklobemida je okrog 1–2 uri, toda že po 2 urah po zaužitju se aktivnost moklobemida znižuje. Že na začetku tega desetletja so se spraševali o korektnosti maksimalnega odmerka tega zdravila, ki je bila takrat v višini 450 mg dnevno. Dokazano je, da so višji odmerki od maksimalno predpisanih, učinkovitejši.

Ker je moklobemid

- izredno varen pri predoziranju,
- brez pomembnejšega vpliva na kognitivno funkcioniranje,
- le delni blokator encima MAO-A
- zdravilo z relativno blagimi stranskimi učinki,
- zdravilo katerega učinek je praviloma odvisen od višine odmerka,

je prav presenetljivo, da se je relativno redko uporabljal v odmerkih, ki so višji od priporočenih. Na razpolago je malo uporabnih podatkov o višjih odmerkih moklobemida. V primeru rezistentnih depresij je bil uspešen v odmerkih, ki so precej višji od predpisanih in sicer do 900 mg dnevno. Omenjeni odmerek so pogosto kombinirali s SSRI in HCA, ne da bi pri tem prišlo do pomembnejših stranskih učinkov /predvsem serotoninškega sindroma/.

Pri anksioznih motnjah, ki so spremljane s paničnimi napadi, je jasno dokazana večja učinkovitost moklobemida pri višjih odmerkih.⁽⁴⁾ Ti so bili višji od maksimalno predpisanega nivoja 600 mg dnevno. Višje odmerke so uporabljali zlasti v zdravljenju socialnih fobij.

MOKLOBEMID V ZDRAVLJENJU SOCIALNIH FOBIJ – Socialna fobija je splošna bolezen, ki je bila še pred kratkim podcenjena. Ima jasno prepoznavno klinično sliko in resne posledice za bolnika in skupnost. Praviloma se komplicira z drugimi boleznimi – veliko depresijo, paničnimi napadi, agorafobijo, anksioznostjo, odvisnostjo od alkohola oziroma drog.^(5,6) Zdravljenje je zahtevno, dolgotrajno in pogosto neuspešno. Prevalenca socialne fobije je bila do nedavnega precej podcenjena, ker se prizadeti praviloma izogibajo iskanju pomoči, zaradi strahu pred socialnimi kontakti. Življenjska prevalenca socialne fobije je med 9.6 in 16%. V zdravljenju socialne fobije uporabljamo psihofarmaceutvske in psihoterapevtske metode. Od psihoterapevtskih metod je najuspešnejša vedenjska terapija. Od psihofarmakov uporabljamo

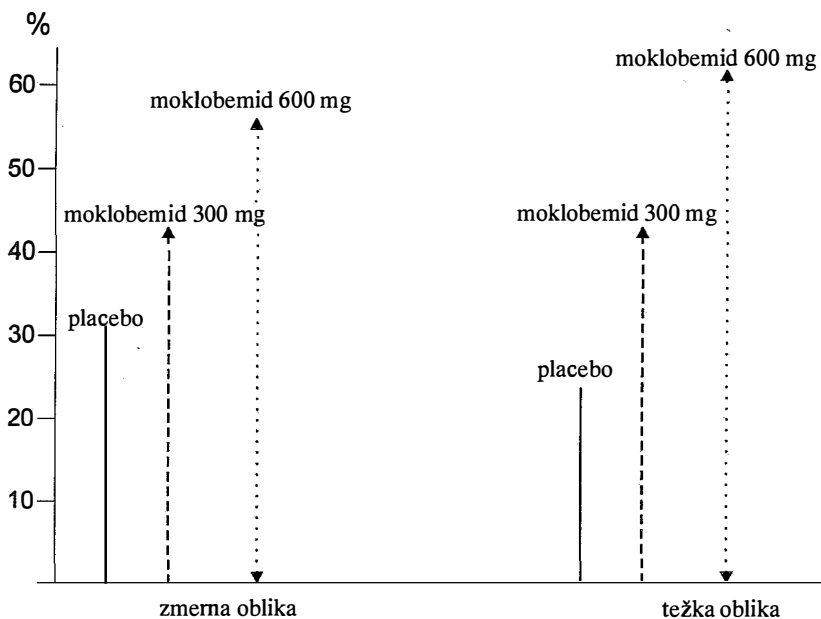
- RIMA – moklobemid
- benzodiazepine – klonazepam, alprazolam
- SSRI – fluoksetin, fluvoksamin
- β blokatorje – propranolol, atenolol
- HCA

V ozadju socialne fobije so spremembe v 5-HT, DA in NA neurotransmitterskih sistemih. Pomembni vpliv imajo genetski faktorji. Zaradi učinkovitosti in varnosti je uporaba moklobemida v zdravljenju socialne fobije najbolj priporočljiva.

V nekaj raziskavah, trajajočih od 4 tedne do 4 let, so dokazali, da je moklobemid učinkovit pri približno 60% bolnikov. Moklobemid je uporabljen v odmerkih od 300 mg do 900 mg. Z višanjem doze je bil njegov učinek boljši. Tako je bil v eni izmed študij moklobemid odmerjan od 75 mg do 900 mg. Najboljši učinek so ugotovili pri bolnikih, ki so dobivali 900 mg moklobemida. V drugi študiji, trajajoči 4 leta, so moklobemid aplicirali v povprečnem odmerku 723.3 mg dnevno. Po 2 letih je bil moklobemid učinkovit pri 59.2% bolnikov in na koncu četrtega. leta pri 45.5% bolnikov. Socialna fobija je dolgotrajna bolezen, pri kateri je potrebno vsaj enoletno zdravljenje. Če prenehamo z zdravljenjem pred enim letom, praviloma pride do ponovitve bolezni v 2 – 4 mesecih po prekinitvi zdravljenja. Moklobemid je učinkovitejši pri bolnikih s težko obliko socialne fobije. Od benzodiazepinov se v zdravljenju socialne fobije uporabljajo klonazepam in alprazolam. Od teh zdravil je klonazepam nekoliko učinkovitejši, toda oba sta precej manj učinkovita kot moklobemid.

SSRI so v zdravljenju socialnih fobij tudi lahko učinkoviti, zlasti fluoksetin in fluvoksamin. β blokatorji so neučinkoviti v zdravljenju te motnje, so pa koristni v akutni fazi bolezni, ker uspešno odstranjujejo tremor, palpitacije, tahikardijo in ostalo somatsko simptomatiko.

HCA so /razen morda klomipramina in imipramina/ neučinkoviti v obravnavi socialne fobije.



Učinkovitost zdravljenja z moklobemidom /300 in 600 mg/ v primerjavi s placebom pri bolnikih z zmerno in težko obliko socialne fobije, izražena v procentih

ZAKLJUČEK – Moklobemid /Aurorix/ je na razpolago za zdravljenje depresivnih motenj in nekaterih drugih težav nekaj več kot 10 let. Klinično je učinkovit, v predoziranju varen in ima malo stranskih učinkov. Kaže praviloma »odmerek – odgovor« učinek, kar pomeni, da je v višjih odmerkih učinkovitejši. Odmerki med 600 in 900 mg so pogosto učinkoviti in priporočljivi v obravnavi rezistentnih depresij, socialnih fobij in anksiozno paničnih motenj. Odmerki v višini do 900 mg so učinkoviti predvsem v zdravljenju socialnih fobij.

Avtor je uporabljal moklobemid do 900 mg dnevno od prve polovice 90. let, predvsem pri bolnikih z rezistentno depresijo. Ti so dobro prenašali te odmerke, ki so pogosto odpravili depresivno simptomatiko tudi takrat, ko ni bila uspešna nobena druga terapija.

Literatura:

1. Kwan "Sau-Wan, Bergeron JM, Abell CW. Molecular properties of monoaminooxidases A and B. *Psychopharmacology* 1992; 106: Suppl 1: S1 – S5.
2. Krishnan RRR: Monoaminooxidase inhibitors. In: Shatzberg AF, Nemeroff CB eds. *Textbook of Psychiatry*. Washington – London: American Psychiatric Press, 1995: 183 – 93.
3. Sitsen Ad JM, Montgomery SA: The Pharmacological Treatment of Depression and Its Problem. In: Boer den JA, Sitsen Ad JM eds. *Handbook of Depression and Anxiety*. New York – Basel – Hong Kong: Marcel Dekker Inc, 1994: 349–77.
4. Tiller WGJ, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide for anxiety disorders: a focus on moclobemide for panic disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 1997; 12: Suppl 6: 27 – 30.
5. Montgomery S. Social phobia: the need for treatment. *International Clinical Psychopharmacology* 1997; 12: Suppl 6 : 3 – 9.
6. Hetzel W. Safety of moclobemide taken in overdose for attempted suicide. *Psychopharmacology* 1992; 106: Suppl 1: 127 – 29.