

# A (-)-DEPRENIL, AZ N-METILPROGARGILAMIN-1-AMINOINDAN (J-508) ÉS A J-508 DEZMETIL ANALÓGJÁNAK (RASAGILIN) ÖSSZEHAJONLÍTÓ FARMAKOLÓGIAI ANALÍZISE

MIKLYA ILDIKÓ

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

## ÖSSZEFOGLALÁS

A (-)-deprenilnél hatékonyabb szelektív MAO-B bénítóként, egyben az agytörzsi catecholaminerg neuronokból folyamatos transzmitter kiáramlást okozó vegyületként írták le 30 évvel ezelőtt az N-metilpropargilamin-1-aminoindánt (J-508). 2007-ben Rasagilin néven, deprenilt követő vegyületként ajánlva vezették be a terápiába a J-508 dezmetil-származékát. Mivel az elmúlt évek során bizonyítottuk, hogy a (-)-deprenil enhancer vegyületként fejt ki terápiás hatásait, megvizsgáltuk a J-508 és a rasagilin ilyen irányú hatékonyságát. Patkányokon egy kétirányú elhárító feltételes reflex (EFR) kiépítését vizsgáltuk 5 egymást követő kísérleti napon a shuttle boxban. Tetrabenazin kezelés (1 mg/kg, sc.), mely meggátolja az agytörzsi noradrenerg neuronok működését, mivel kiüríti a transzmitter e neuronok végkészülékeinek raktáraiból és ezzel a kortikális neuronok aktivációját csökkenti, meggátolja az EFR kiépülését. A tetrabenazin hatását két mechanizmussal, a MAO-A bénításával (klorgilin) vagy szelektív enhancer vegyület [(-)-BPAP] adagolásával lehet antagonizálni. Shuttle box kísérletekben összehasonlítottuk a (-)-deprenil, (-)-dezmetil-deprenil, J-508 és a dezmetil-J-508 (rasagilin) hatását. MAO-A bénító referens vegyületként klorgilint; referens enhancer vegyületként (-)-BPAP-t használtunk. A kísérletek arra a végkövetkeztetésre vezettek, hogy a rasagilin csakúgy, mint anyavegyülete a J-508, nem rendelkezik a (-)-deprenilre, illetve (-)-dezmetil-deprenilre jellemző enhancer hatással, tehát farmakológiai hatásspektruma alapján a rasagilin nem tekinthető (-)-deprenilt követő vegyületnek. **KULCSSZAVAK:** (-)-BPAP, (-)-deprenil, (-)-dezmetil-deprenil, enhancer vegyületek, J-508, klorgilin, rasagilin

## A COMPARISON OF THE PHARMACOLOGY OF (-)-DEPRENYL TO N-METHYL-PROPARGYLAMINE-1-AMINOINDANE (J-508) AND RASAGILINE, THE DESMETHYL-ANALOGUE OF J-508

N-methylpropargylamine-1-aminoindane (J-508), a strong releaser of catecholamines was described 30 years ago as a more potent selective inhibitor of MAO-B than (-)-deprenyl (Knoll 1978). In 2007 the desmethyl-analogue of J-508 (rasagiline) was registered as a new selective inhibitor of MAO-B and a possible substitute for (-)-deprenyl in therapy. The discovery of the enhancer regulation, the realization that catecholaminergic and serotonergic neurons in the brain stem are enhancer-sensitive neurons, phenylethylamine (PEA) and triptamine are endogenous enhancer substances, (-)-deprenyl is a PEA-derived synthetic enhancer substance, and finally the development of (-)-BPAP, a tryptamine-derived, 100 times more potent synthetic enhancer substance than (-)-deprenyl, made it clear that the enhancer effect of (-)-deprenyl is primarily responsible for the therapeutic benefits of this drug. To compare the pharmacological spectrum of (-)-deprenyl and rasagiline was the aim of this study. The ability of rats to acquire a two way conditioned avoidance response (CAR) in the shuttle box was analyzed during 5 consecutive days. Tetrabenazine treatment (1 mg/kg, s.c.) depletes from their stores the transmitters of the catecholaminergic neurons of the brain stem. Since the activation of the cortical neurons via the noradrenergic neurons in the brain stem is sine qua non for the acquisition for a CAR, rats treated with tetrabenazine are unable to learn in the shuttle box. To block the activity of MAO-A (clorgyline) or to treat rats with an enhancer sub-

stance [(-)-BPAP] are the two possibilities to antagonize the learning deficit caused by tetrabenazine. We compared in shuttle box experiments the effect of (-)-deprenyl, (-)-desmethyl-deprenyl, J-508 and desmethyl-J-508 (rasagiline) on the learning ability of rats pretreated with tetrabenazine. We used as a reference substance clorgyline to demonstrate the effect of a selective MAO-A inhibitor, and (-)-BPAP to demonstrate the effect of a selective enhancer substance. (-)-Deprenyl and (-)-desmethyl-dep-

renyl acted, like (-)-BPAP, in low doses as enhancer substances and in very high doses as MAO-A inhibitors. J-508 and rasagiline proved to be devoid of the enhancer property and in doses which are known to block MAO-A, they antagonized the effect of tetrabenazine, like clorgyline. Thus, rasagiline can not be a substitute for (-)-deprenyl in therapy.

**KEYWORDS:** (-)-BPAP, clorgyline, (-)-deprenyl, (-)-desmethyl-deprenyl, enhancer substances, J-508, rasagiline

## BEVEZETÉS

Az 1950-es évek elején kifejlesztett MAO-bénítók a pszichofarmakológia úttörő kutatási eredményei közé tartoztak, és mint új típusú hatékony antidepresszívumok, lelkes fogadtatásban részesültek. Csakhamar azonban a MAO-bénítőkkel kezelt betegek sorozatosan észlelték hipertóniás krízisek fellépését, számos esetben ezek halálhoz vezettek. Ennek okát Blackwell tisztázta. Bizonyította, hogy a MAO-bénítők terápiás alkalmazása során azért lép fel hipertóniás krízis, mert az arra érzékenyek olyan táplálékot fogyasztanak, melyek sok tiramint tartalmaznak (például sajtot, innen van a sajt-reakció elnevezés), és mivel a MAO-bénítők meggátolják a tiramin lebomlását, olyan sok noradrenalin szabadul fel az erekben a tiramin hatására, hogy az súlyos, esetleg halálos hipertóniás krízishez vezethet (Blackwell 1963). Knoll fejlesztette ki az 1960-as évek elején azt a ma deprenilnek nevezett, immár évtizedek óta, világszerte használt MAO-bénítőt, mely diétás megszorítások nélkül biztonságosan adagolható, mert nem vált ki sajt-reakciót. A vegyületnek ez a sajátos tulajdonsága már a (-)-deprenilről írt első közleményekből (Knoll és mt. 1964, 1965) kitűnt és precíz bizonyítást nyert abban a korai közleményben (Knoll és mt. 1968), mely felhívta a klinikusok figyelmét arra, hogy ez a vegyület mentes a sajt-reakciótól, ezért ezt a MAO-bénítőt kell a diszkreditáltak helyett antidepresszívumként használni. Bár Knoll kezdeményezésére a (-)-deprenil végzett első klinikai kísérlet bizonyította a vegyület figyelemre méltó antidepresszív hatását (Varga 1965), 40 évig sehol sem került sor a (-)-deprenil antidepresszívumként történő regisztrálására.

A (-)-deprenil (selegiline) a 2. világháború utáni originális magyar gyógyszerkutatás egyetlen

tartós világsikert aratott produktuma. Ma 64 országban, 1989 óta egyedüli magyar vegyületként az USA-ban is törzskönyvezett gyógyszer, mely még mindig évente növekvő mennyiségben kerül terápiás felhasználásra. Gyógyszerként világhírét annak bizonyítása alapozta meg, hogy a (-)-deprenil a Parkinson kór (Tetrud és Langston 1989, Parkinson Study Group 1989) és az Alzheimer kór (Sano és mt. 1997) progresszióját lassítja. A (-)-deprenil iránt megnyilvánuló rendkívüli érdeklődés legújabb bizonyítéka, hogy 40 évvel az első bizonyító erejű klinikai vizsgálat után kidolgozták a (-)-deprenilt bőrön keresztül alkalmazható (skin-patch) gyógyszerformában (Amsterdam 2003), és a készítményt az USA-ban 2006-ban Emsam néven antidepresszánsként törzskönyvezték. A (-)-deprenil a világon az első skin-patch formában engedélyezett antidepresszáns. Egyre nő azon (-)-deprenil készítmények népszerűsége, melyeket a Knoll által először 1982-ben javasolt profilaktikus célra, az agytörzsi catecholaminerg neuronok működése kor-függő hanyatlásának lassítására (Knoll 1982), 'anti-aging' gyógyszerként alkalmaznak (Selepryl, Cyprenyl; napi dózis: 1 csepp = 1 mg deprenil).

Évtizedekig, számos próbálkozás ellenére, senkinek sem sikerült az egyébként szokásos eljárás, egy (-)-deprenil követő („me too”) új vegyület bevezetése a (-)-deprenil pótlására. Ez egyfelől a (-)-deprenil analógok kellő szabadalmi védettségének, másfelől annak volt köszönhető, hogy Knoll eredeti hatás-szerkezet kutatása az 1960-as évek elején kimutatta, hogy csak nagyon kevés vegyület osztozik a (-)-deprenillel annak a gyakorlati szempontból alapvetően fontos tulajdonságával, hogy biztonságosan adagolható. Ezek pedig már védve voltak. Ebben történt változás 2007-ben, amikor Izraelben törzskönyvezték a ra-

sagilint, mint (-)-deprenilt követő MAO-B bénító vegyületet, melynek farmakológiai elemzését 1998-99-ben közölték (Sterling és mt. 1998, Finberg és mt. 1999).

Knoll korai vizsgálatai során alaposan elemezte az N-metilpropargilamin-1-aminoindan (J-508) farmakológiai tulajdonságait. Bár a hatás-szerkezet összefüggésének vizsgálatára bevont összes vegyület közül a J-508 bizonyult a leghatékonyabb MAO-B bénítónak, terápiás célra azért nem vette figyelembe ezt a vegyületet, mert a (-)-depreniltől eltérően erősen fokozta a tiramin noradrenalin felszabadító hatását. Ez a hatás jól vizsgálható noradrenerg beidegzésű szerveken. Kísérleteiben a vizsgálat céljára a következő izolált készítményeket használta: nyúl pulmonális artéria, macska pislogó-hártya, perfundált nyúlful artéria, patkány vas deferens. Mindezekben a készítményekben éppen J-508-at használt olyan referens anyagként, mellyel fokozta a tiramin hatását és kimutatta, hogy ezt a hatást a (-)-deprenil gátolja (Knoll 1978a,b).

A rasagilin, a J-508-nak dezmetil-analógja. A kutatási gyakorlatban nagyon szokatlan, hogy a rasagilin hatását leíró szerzők elmulasztották a J-508 dezmetil-származékának hatását az anyavegyületével összehasonlítani. Még szokatlanabb, hogy meg sem említik a J-508-ról írt cikkeket, azt hogy a (-)-deprenil tiramin-hatást antagonizáló tulajdonságának bizonyítására éppen a J-508-at használták a tiramin hatását potenciózó teszt-vegyületként. Az is több mint szokatlan, hogy a szerzők egy szelektív új MAO-B bénítót írnak le anélkül, hogy említést tennének a lazabemidről egy már régóta forgalomban levő nagyon hatékony szelektív MAO-B bénítóról, amely nem volt képes a (-)-deprenil helyettesíteni, mivel nincs enhancer hatása (Miklya és Knoll 2003).

Az elmúlt évtized kutatásai alapján egyértelműen igazolt, hogy a (-)-deprenil terápiás hatásáért gyakorlatilag teljes mértékben az agytörzsi catecholaminerg neuronok specifikus mechanizmussal (enhancer hatás) kiváltott fokozott működése felelős (összefoglalásként lásd Knoll 2001). Mivel sem a J-508-nak, sem a rasagilinnak enhancer hatása nem volt eddig vizsgálat tárgya, munkánk célja ennek a hatásnak analízise volt. Referens anyagként a (-)-deprenilt és a jelenleg ismert leghatékonyabb enhancer vegyületet a (-)-BPAP-t (Knoll és mt. 1999) használtuk.

## MÓDSZER

### *Patkányok tanulási képességének és gyógyszeres befolyásolhatóságának vizsgálata shuttle boxban*

Patkányokon egy kétirányú elhárító feltételes reflex (EFR) kiépítését vizsgáljuk öt egymást követő kísérleti napon. A patkányt választófallal kettéosztott boxba helyezük. A választófal közepén nyitott kapu van. A tréning alatt az állat ezen a kapun keresztül tud egy feltételes inger (FI, villogó fény) hatására 5 másodpercen belül átugrani a box másik oldalára. Amennyiben ez nem történik meg, büntetésként azon a rácson keresztül, amely a box padlózata, áramütést (1 mA) kap (feltétlen inger, fi). Amennyiben áramütés hatására sem ugorna át 5 másodpercen belül a box másik oldalára, ezt menekülési képtelenségnek (MK) minősítjük. Két próbálkozás között 15 mp szünetet tartunk. Amennyiben ez alatt az állat átmegy a másik oldalra ezt interszignális reakciónak (IR) nevezzük. A szünetet mindig 15 másodpercig tartó FI követi, amelynek utolsó 5 másodperce során alkalmazzuk az fi-t is. Minden tanulási kísérlet alatt az EFR-ek, MK-k, illetve IR-ek számát automatikusan számolja a készülék és ANOVA statisztikai próbával határozzuk meg a szignifikanciát. Ahhoz, hogy megvizsgáljuk egy vegyületnek hatását az agykéreg azon képességére, hogy miként épít be egy feltételes elhárító reflexet, megfelelő kísérleti feltételek szükségesek. Ha a patkányt úgy trenírozzuk, hogy egy kísérleti ülésben százszor vizsgáljuk egymás után a feltétlen, illetve feltételes ingerekre adott válaszreakcióját, akkor az EFR megszerzését illetően eléri az állat a 80%-os teljesítményt és az MK-k száma megközelíti a nullás értéket.

Tetrabenazin-kezelés (1 mg/kg, sc.) a catecholaminerg neuronok végkészülékeinek raktáraiból kiüríti a noradrenalin, illetve a dopamint. Mivel a catecholaminerg agyi motor teljesítménye csökken, ez a kortikális neuronok aktivációját is csökkenti és az így kezelt patkány képtelenné válik egy elhárító feltételes reflex (EFR) kiépítésére. A tetrabenazin tanulást-gátló hatásában a főszerepet az agytörzsi noradrenerg neuronok elégtelen működése játssza.

A tetrabenazinnak az agytörzsi noradrenerg neuronok működését gátló és ennek révén az agykéreg feltételes reflexet beépítő képességét felfüggesztő hatását két mechanizmussal lehet antagónizálni:

(1) szelektív MAO-A bénításával (klorgilin) az állandóan termelődő noradrenalint bontó enzimet gátoljuk, ennek révén az agytörzsi noradrenerg neuronok végkészülékeiben a tetrabenazinnal kiűrtített transzmitter raktárakat visszatöltjük és így a neuronokat újra működőképessé tesszük; vagy

(2) egy molekuláris szinten még fel nem tárt mechanizmussal ható enhancer vegyülettel [(-)-BPAP, (-)-deprenil] az agytörzsi noradrenerg neuronok működését specifikusan serkentjük.

## EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

Annak illusztrálására, hogy MAO-A bénításával milyen hatékonyan lehet antagonizálni a tetrabenazin hatását az 1. táblázat klorgilinnek, a legismertebb szelektív MAO-A bénítónak hatását mutatja be. A klorgilin 0.1 mg/kg-os adagtól kezdve, mely

már teljesen meggátolja a MAO-A aktivitást, antagonizálja a tetrabenazin hatását.

Azt, hogy enhancer vegyülettel milyen hatékonyan lehet a tetrabenazin hatását antagonizálni, a ma ismert leghatékonyabb enhancer vegyület, a (-)-BPAP hatásával illusztráljuk.

Az enhancer vegyületek nagyon sajátos dózisfüggéssel hatnak. Az 1. ábra patkány izolált locus coeruleusán mutatja be azt a bipoláris, harang-alakú dózis-hatás görbét, mely a (-)-BPAP enhancer hatásának specifikus és nem specifikus formáját reprezentálja. Mint az ábra mutatja a (-)-BPAP olyannyira hatékony vegyület, hogy a specifikus enhancer hatását már a piko-femtomolaris koncentráció-tartományban kifejti. A hatás 10-13M koncentrációnál éri el csúcsát. A koncentráció emelésével a hatás csökken, majd eltűnik. A nem specifikus enhancer hatás, 10-6M-nál éri el a csúcsát.

1. táblázat. A klorgilin az agytörzsi catecholaminerg neuronokban blokkolja a MAO-A aktivitását ezért antagonizálja a shuttle boxban a tetrabenazin-kezeléssel létrehozott tanulás-gátlást.

| Kísérlet száma | Klorgilin mg/kg | Tetrabenazin mg/kg | EFR%          | MK%          | IR-ek száma   |
|----------------|-----------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|
| 1              | Kontroll        | -                  | 82,33±3,40    | 0,00±0,00    | 10,67±3,23    |
| Klorgilin      |                 |                    |               |              |               |
| 2              | -               | 1                  | 1,50±0,85     | 88,33±5,93   | 5,33±2,70     |
| 3              | 0,001           | 1                  | 2,00±0,82     | 44,50±12,40* | 3,67±1,23     |
| 4              | 0,01            | 1                  | 2,00±1,00     | 73,33±8,55   | 2,67±1,09     |
| 5              | 0,1             | 1                  | 90,50±2,05*** | 0,00±0,00*** | 23,50±7,61    |
| 6              | 0,25            | 1                  | 84,60±4,70*** | 0,00±0,00*** | 37,20±11,75** |

Tetrabenazint, valamint a tetrabenazin + klorgilin kombinációt a kísérlet kezdete előtt 60 perccel adtuk be sc.

EFR=elhárító feltételes reflex, MK=menekülési képtelenség, áramütésre sem menekül 5 másodpercen belül, IR=interszignális reakció

A patkányokat (6 hím) napi 100 próbával treníroztuk 5 napon át a shuttle boxban. A táblázat az 5. napi teljesítményt mutatja.

Szignifikancia: tetrabenazin + klorgilin hatása csak tetrabenazin-kezeléshez viszonyítva (ANOVA) \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001.

2. táblázat. A (-)-BPAP az agytörzsi catecholaminerg neuronokra kifejített enhancer hatása miatt antagonizálja a shuttle boxban a tetrabenazin-kezeléssel létrehozott tanulás-gátlást.

| Kísérlet száma | (-)-BPAP mg/kg | Tetrabenazin mg/kg | EFR %          | MK %         | IR-ek száma    |
|----------------|----------------|--------------------|----------------|--------------|----------------|
| 1              | Kontroll       | -                  | 82,33±3,40     | 0,00±0,00    | 10,67±3,23     |
| (-)-BPAP       |                |                    |                |              |                |
| 2              | -              | 1                  | 1,50±0,85      | 88,33±5,93   | 5,33±2,70      |
| 3              | 0,00001        | 1                  | 62,00±9,60***  | 5,17±2,20*** | 29,00±7,55     |
| 4              | 0,0001         | 1                  | 73,50±7,37***  | 2,33±2,14*** | 13,67±1,99     |
| 5              | 0,001          | 1                  | 42,83±18,97**  | 46,17±20,81* | 11,00±6,67     |
| 6              | 0,01           | 1                  | 8,83±7,49      | 72,50±16,09  | 1,00±0,52      |
| 7              | 0,05           | 1                  | 83,00±2,78***  | 0,17±0,17*** | 11,83±5,19     |
| 8              | 0,1            | 1                  | 75,60±5,55***  | 2,60±2,60*** | 9,80±5,31      |
| 9              | 0,25           | 1                  | 66,80±15,09*** | 6,20±5,21*** | 11,20±2,85     |
| 10             | 2              | 1                  | 95,00±1,26***  | 0,00±0,00*** | 47,33±11,27**  |
| 11             | 5              | 1                  | 83,83±2,75***  | 3,67±3,27*** | 12,17±2,80     |
| 12             | 10,00          | 1                  | 92,00±2,46***  | 0,00±0,00*** | 68,33±26,46*** |

Tetrabenazint, valamint a tetrabenazin+(-)-BPAP kombinációt a kísérlet kezdete előtt 60 perccel adtuk be sc.

EFR=elhárító feltételes reflex, MK=menekülési képtelenség, áramütésre sem menekül 5 másodpercen belül, IR=interszignális reakció

A patkányokat (6 hím) napi 100 próbával treníroztuk 5 napon át a shuttle boxban.

A táblázat az 5. napi teljesítményt mutatja.

Szignifikancia: tetrabenazin+(-)-BPAP hatása csak tetrabenazin-kezeléshez viszonyítva (ANOVA) \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001



Az 2. táblázat in vivo kísérletekben mutatja be a (-)-BPAP tetrabenazint-antagonizáló hatását és a hatás enhancer vegyületekre oly jellemző dózis-függését. Látjuk, hogy már 0.00001 mg/kg (-)-BPAP szignifikánsan antagonizálta a tetrabenazin hatását. A specifikus enhancer hatás 0.0001 mg/kg-os dózisonál érte el a csúcsát és 0.1 mg/kg (-)-BPAP hatástalan volt. A nem specifikus enhancer hatás 0.05 mg/kg (-)-BPAP adagolásánál jelent meg, de az izolált locus coeruleuson végzett kísérletek eredményétől eltérően a dózis emelésével ez a hatás nem szűnt meg, sőt 2 mg/kg adagnál új csúcsot ért el. Ennek oka, hogy a specifikus enhancer hatás csúcsát kifejtő adagnál 20.000-szer nagyobb adagban a (-)-BPAP már a MAO-A enzimet bénítja (Knoll és mt. 1999) és ennek hatását észleljük. A táblázat azt is bizonyítja, hogy a (-)-BPAP olyanra biztonságosan adható, nem toxikus vegyület, hogy a specifikus enhancer hatás maximálisan hatékony dózisának (0.0001 mg/kg) még 100.000-szeresét (10 mg/kg) is minden mellékhatás nélkül tolerálták a patkányok.

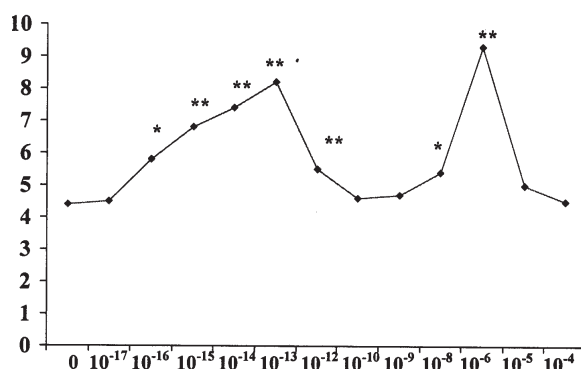
Ezzel szemben a rasagilin anyavegyülete, a J-508 a shuttle boxban a maximálisan hatékony dózis (0.1 mg/kg) 50-szeresében már 100%-ban letálisnak bizonyult; sőt már 1 mg/kg-mal kezelt állatoknak is 20%-a elpusztult a shuttle boxban végzett kísérletek során.

Egy 2006-ban közzétett kísérletsorozatban Dénes és mt. bizonyították, hogy patkány PC12 sejteken, valamint ember agyi endothel sejtjein a (-)-BPAP és a (-)-deprenil ugyanazzal a jellegzetes koncent-

ráció-függéssel fejt ki enhancer hatását, mint amelyet az 1. ábra mutat be a locus coeruleuson. Ezekon a sejteken is a piko-femtomoláris koncentráció tartományban észlelték a specifikus enhancer hatást és a milli-mikromoláris koncentráció tartományban a nem specifikus enhancer hatást (Dénes és mt. 2006).

A 3. táblázat, mely a (-)-deprenil hatását mutatja be, bizonyítja, azt a más teszteken is már sok-

1. ábra. Az enhancer hatás sajátos dózis-hatás függésének illusztrálása



Az ábra a (-)-BPAP bimodális enhancer hatását a jellegzetes, két harang-alakú koncentráció/hatás görbe mutatja be (Knoll és mt. 2002). A (-)-BPAP a triptamin, egy endogén agytörzsi enhancer hatású vegyület szintetikus változata, az agytörzsi neuronok enhancer regulációjának jelenleg ismert leghatékonyabb serkentője (Knoll és mt. 1999). Az ábra a (-)-BPAP hatását patkány izolált locus coeruleusán mutatja be. E magban koncentrálnak azon noradrenerg neuronoknak idegsejtjei, melyek az agy motorjához tartoznak és élettani szerepük, hogy minden cél-orientált működés végrehajtása érdekében az agykérgi neuronokat aktiválják. A kísérlet értelmezését, az eredményből levonható következtetéseket lásd a szövegben.

3. táblázat. A (-)-deprenil kis dózisokban az agytörzsi katecholaminerg neuronokra kifejtett enhancer hatása, nagy dózisban a MAO-A gátlása miatt antagonizálja a shuttle boxban a tetrabenazin-kezeléssel létrehozott tanulás-gátlást.

| Kísérlet száma | (-)-Deprenil mg/kg | Tetrabenazin mg/kg | EFR %          | MK %           | IR-ek száma |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|-------------|
| 1              | Kontroll           | -                  | 87,33±3,40     | 0,00±0,00      | 10,67±3,23  |
| (-)-Deprenil   |                    |                    |                |                |             |
| 2              | -                  | 1                  | 1,50±0,85      | 88,33±5,93     | 5,33±2,70   |
| 3              | 0,0001             | 1                  | 29,00±19,46    | 39,33±11,19**  | 5,50±3,44   |
| 4              | 0,001              | 1                  | 42,33±14,42**  | 35,83±17,07**  | 15,67±9,30  |
| 5              | 0,01               | 1                  | 10,33±7,37     | 59,17±16,60    | 3,17±1,28   |
| 6              | 0,1                | 1                  | 41,83±8,38**   | 7,33±4,33***   | 12,33±3,44  |
| 7              | 0,25               | 1                  | 76,83±4,66***  | 0,83±0,54***   | 7,33±1,28   |
| 8              | 0,50               | 1                  | 8,17±4,69      | 46,50±15,98**  | 1,35±0,76   |
| 9              | 1,00               | 1                  | 5,17±2,75      | 62,67±18,39    | 2,33±1,56   |
| 10             | 2,00               | 1                  | 2,67±1,09      | 56,83±12,46    | 6,00±3,38   |
| 11             | 5                  | 1                  | 62,67±10,53*** | 9,17±6,04***   | 5,33±2,73   |
| 12             | 10                 | 1                  | 52,83±16,12**  | 19,17±14,74*** | 7,00±5,00   |

Tetrabenazint, valamint a tetrabenazin + (-)-deprenil kombinációt a kísérlet kezdete előtt 60 perccel adtuk be sc.

EFR=elhárító feltételes reflex, MK=menekülési képtelenség, áramütésre sem menekül 5 mp-en belül, IR=interszignális reakció

A patkányokat (6 hím) napi 100 próbával treníroztuk 5 napon át a shuttle boxban. A táblázat az 5. napi teljesítményt mutatja.

Szignifikancia: tetrabenazin + (-)-deprenil hatása csak tetrabenazin-kezeléshez viszonyítva (ANOVA) \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001

szorosan bizonyított tény, hogy a (-)-deprenil mintegy 100-szor gyengébb hatású enhancer vegyület, mint a (-)-BPAP. A shuttle box-ban specifikus enhancer hatás 0.01 mg/kg, a nem specifikus enhancer hatás 0.25 mg/kg dózisonál érte el csúcspontját. A (-)-deprenil nagy adagban a MAO-A enzimet is bénítja. Ezt a hatást látjuk érvényesülni az 5 és 10 mg/kg (-)-deprenillel kezelt patkányokon.

A 4. táblázat mutatja, hogy a (-)-dezmetil-deprenil 0.1 mg/kg adagban csúcshatást kifejtve az enhancer vegyületekre jellemző dózis-függéssel fejtette ki specifikus enhancer hatását.

Az 5. táblázat mutatja a J-508 hatását. Az adatok egyértelműen bizonyítják, hogy ennek a vegyületnek nincs enhancer hatása. Az 0.05 mg/kg adagtól kezdve, egészen a letális dózsig az észlelt hatásért a MAO-A enzim gátlása a felelős.

A J-508 az agytörzsi katecholaminerg neuronokból a transzmitterek (noradrenalin, dopamin) állandó kiáramlását tartja fenn (releasing hatás). A J-508 izolált szerveken végzett kísérletekben bizonyított noradrenalin-releazáló hatásával (Knoll 1978a,b) összhangban, ebben a kísérletsorozatban, a dopamin folyamatos felszabadulásának következményeként az ingerlések közötti időszakban mutatott fokozott motilitást, az IR értékek erőteljes növekedését észleltük.

A 6. táblázat a rasagilin hatását mutatja. A vegyület lényegében ugyanúgy hat, mint anyavegyülete a J-508. Az és 0.1 badító hatása.

A kísérletek arra a véggkövetkezésre vezetnek, hogy a rasagilin csakúgy, mint anyavegyülete a J-508, nem rendelkezik a deprenilre jellemző enhancer hatással, tehát farmakológiai hatásspekt-

#### 4. táblázat

*A (-)-dezmetil-deprenil az agytörzsi katecholaminerg neuronokra kifejtett enhancer hatása miatt antagonizálja a shuttle boxban a tetrabenazin-kezeléssel létrehozott tanulás-gátlást.*

| Kísérlet száma        | (-)-Dezmetil-deprenil mg/kg | Tetrabenazin mg/kg | EFR %         | MK %           | IR-ek száma |
|-----------------------|-----------------------------|--------------------|---------------|----------------|-------------|
| 1                     | Kontroll                    | -                  | 87,33±3,40    | 0,00±0,00      | 10,67±3,23  |
| (-)-Dezmetil-deprenil |                             |                    |               |                |             |
| 2                     | -                           | 1                  | 1,50±0,85     | 88,33±5,93     | 5,33±2,70   |
| 3                     | 0,0001                      | 1                  | 27,17±12,08   | 31,00±13,89**  | 6,67±3,45   |
| 4                     | 0,001                       | 1                  | 51,00±15,05** | 19,83±16,12*** | 11,67±5,35  |
| 5                     | 0,01                        | 1                  | 56,33±13,08** | 20,33±15,96**  | 16,67±4,14  |
| 6                     | 0,1                         | 1                  | 63,50±6,77*** | 4,50±2,35***   | 18,33±6,97  |
| 7                     | 0,25                        | 1                  | 5,40±2,16     | 46,20±15,76*   | 0,80±0,37   |
| 8                     | 0,5                         | 1                  | 7,33±2,33     | 49,00±14,60*   | 4,17±1,58   |
| 9                     | 1                           | 1                  | 1,83±0,79     | 66,33±10,80    | 3,00±0,93   |
| 10                    | 2                           | 1                  | 0,50±0,34     | 95,33±2,84     | 2,00±1,00   |

Tetrabenazint, valamint a tetrabenazin+(-)-dezmetil-deprenil kombinációt a kísérlet kezdete előtt 60 perccel adtuk be sc.

EFR=elhárító feltételes reflex, MK=menekülési képtelenség, áramütésre sem menekül 5 mp-en belül, IR=intersignális reakció

A patkányokat (6 hím) napi 100 próbával treníroztuk 5 napon át a shuttle boxban. A táblázat az 5. napi teljesítményt mutatja.

Szignifikancia: tetrabenazin+(-)-dezmetil-deprenil hatása csak tetrabenazin-kezeléshez viszonyítva (ANOVA) \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001.

*5. táblázat. A J-508 az agytörzsi katecholaminerg neuronokban blokkolja a MAO-A aktivitását, ezért antagonizálja a shuttle boxban a tetrabenazin-kezeléssel létrehozott tanulás-gátlást.*

| Kísérlet száma | J-508 mg/kg | Tetrabenazin mg/kg | EFR %         | MK %         | IR-ek száma     |
|----------------|-------------|--------------------|---------------|--------------|-----------------|
| 1              | Kontroll    | -                  | 87,33±3,40    | 0,00±0,00    | 10,67±3,23      |
| J-508          |             |                    |               |              |                 |
| 2              | -           | 1                  | 1,50±0,85     | 88,33±5,93   | 5,33±2,70       |
| 3              | 0,0001      | 1                  | 6,33±3,85     | 56,83±14,61  | 5,67±3,16       |
| 4              | 0,001       | 1                  | 4,67±1,17     | 48,80±4,84*  | 5,83±1,54       |
| 5              | 0,01        | 1                  | 7,33±3,42     | 45,67±15,74* | 5,00±1,59       |
| 6              | 0,05        | 1                  | 83,83±2,14*** | 2,00±1,48*** | 103,50±23,63*** |
| 7              | 0,1         | 1                  | 91,50±1,82*** | 0,00±0,00*** | 128,33±12,76*** |
| 8              | 1           | 1                  | 86,25±5,81*** | 0,25±0,25*** | 41,00±11,40**   |
| 9              | 5           | 1                  | letális       | -            | -               |

Tetrabenazint, valamint a tetrabenazin+J-508 kombinációt a kísérlet kezdete előtt 60 perccel adtuk be sc.

EFR=elhárító feltételes reflex, MK=menekülési képtelenség, áramütésre sem menekül 5 mp-en belül, IR=intersignális reakció

A patkányokat (6 hím) napi 100 próbával treníroztuk 5 napon át a shuttle boxban. A táblázat az 5. napi teljesítményt mutatja.

Szignifikancia: tetrabenazin+J-508 hatása csak tetrabenazin-kezeléshez viszonyítva (ANOVA) \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001.

6. táblázat

A rasagilin abban a dózisban, amelyben már az agytörzsi catecholaminerg neuronokban a MAO-A aktivitását is blokkolja, antagonizálja a shuttle boxban a tetrabenazin-kezeléssel létrehozott tanulás-gátlást.

| Kísérlet száma | Rasagilin mg/kg | Tetrabenazin mg/kg | EFR %         | MK %         | IR-ek száma |
|----------------|-----------------|--------------------|---------------|--------------|-------------|
| 1              | Kontroll        | -                  | 87,33±3,40    | 0,00±0,00    | 10,67±3,23  |
| Rasagilin      |                 |                    |               |              |             |
| 2              | -               | 1                  | 1,50±0,85     | 88,33±5,93   | 5,33±2,70   |
| 3              | 0,00005         | 1                  | 1,83±0,70     | 75,50±6,76   | 4,67±1,50   |
| 4              | 0,0001          | 1                  | 26,67±10,95   | 47,17±15,22* | 8,83±3,81   |
| 5              | 0,001           | 1                  | 14,00±7,82    | 62,60±16,83  | 3,40±1,11   |
| 6              | 0,005           | 1                  | 26,33±11,15   | 43,17±18,41* | 3,67±1,74   |
| 7              | 0,01            | 1                  | 17,83±14,13   | 73,17±16,48  | 8,67±7,87   |
| 8              | 0,05            | 1                  | 71,33±9,03*** | 7,50±6,38*** | 9,17±2,90   |
| 9              | 0,1             | 1                  | 73,17±9,00*** | 9,33±8,94*** | 13,17±6,51  |

Tetrabenazint, valamint a tetrabenazin+rasagilin kombinációt a kísérlet kezdete előtt 60 perccel adtuk be sc.

EFR=elhárító feltételes reflex, MK=menekülési képtelenség, áramütésre sem menekül 5 mp-en belül, IR=interszignális reakció

A patkányokat (6 hím) napi 100 próbával treníroztuk 5 napon át a shuttle boxban. A táblázat az 5. napi teljesítményt mutatja.

Szignifikancia: tetrabenazin+rasagilin hatása csak tetrabenazin-kezeléshez viszonyítva (ANOVA) \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001.

ruma alapján nem tekinthető (-)-deprenilt követő vegyületnek. A jelenleg klinikai vizsgálatok tárgyát képező (-)-BPAP, mely enhancer hatását illetően mintegy 100-szor hatékonyabb, mint a (-)-deprenil, képviseli ma azt az ígéretes új vegyü-

letet, mely túlszárnyalhatja a (-)-deprenil már ismert terápiás hatásait.

*Levezetési cím*

*Miklya Ildikó*

*Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és*

*Farmakoterápiás Intézet*

*1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.*

*Tel/Fax: 210-4405*

*E-mail: mikild@hotmail.com*

## IRODALOM

- Amsterdam JD: A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:208-214.
- Blackwell B: Hypertensive crisis due to monoamine oxidase inhibitors. *Lancet* 1963; ii:849-851.
- Denes L, Szilágyi G, Gál A, Bori Z, Nagy Z: Cytoprotective effect of two synthetic enhancer substances, (-)-BPAP and (-)-deprenil, on human brain capillary endothelial cells and rat PC12 cells. *Life Sci* 2006; 79:1034-1039.
- Finberg JP, Lamensdorf I, Weinstock M, Schwart M, Youdim MB: Pharmacology of rasagiline (N-propargyl-1R-aminoindan). *Adv Neurol* 1999; 80:495-499.
- Knoll J: The pharmacology of selective irreversible monoamine oxidase inhibitors. In: *Enzyme-activated irreversible inhibitors*. (Eds.: Seiler N., Jung M.J., Koch-Weser J.), Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp 253-269, 1978a.
- Knoll J: The possible mechanism of action of (-)-deprenil in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1978b; 43:177-198.
- Knoll J: Selective inhibition of B type monoamine oxidase in the brain: a drug strategy to improve the quality of life in senescence. In: *Strategy in drug research*. Keverling Buisman JA (ed), Elsevier, Amsterdam, pp 107-135, 1982.
- Knoll J: Antiaging compounds: (-)-deprenil (Selegiline) and (-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane, (-)-BPAP, a selective highly potent enhancer of the impulse propagation mediated release of catecholamines and serotonin in the brain. *CNS Drug Reviews* 2001; 7:317-345.
- Knoll J, Ecsery Z, Nievel J, Knoll B: Phenylisopropylmethyl-propinylamine HCL (E-250) egy új hatásspektrumú pszichoenergetikum. *MTA V. Oszt Közl* 11964; 5:231-238.
- Knoll J, Ecsery Z, Kelemen K, Nievel J, Knoll B: Phenylisopropylmethyl propinylamine (E-250) a new psychic energizer. *Arch int Pharmacodyn Thé* 1965; 155:154-164.
- Knoll J, Vizi ES, Somogyi G: Phenylisopropylmethylpropinylamine (E-250), a monoamine oxidase inhibitor antagonizing the effects of tyramine. *Arzneimittelf* 1968; 18:109-112.
- Knoll J, Yoneda F, Knoll B, Ohde H, Miklya I: (-)-1-(Benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane, (-)-BPAP, a selective enhancer of the impulse propagation mediated release of catecholamines and serotonin in the brain. *Br J Pharm* 1999; 128:1723-1732.
- Knoll J, Miklya I, Knoll B: Stimulation of the catecholaminergic and serotonergic neurons in the rat brain by R-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane, (-)-BPAP. *Life Sci* 2002; 71:2137-2144.
- Miklya I, Knoll J: Analysis of the effect of (-)-BPAP, a selective enhancer of the impulse propagation mediated re-

- lease of catecholamines and serotonin in the brain. *Life Sci* 2003; 72:2915-2921.
- Parkinson Study Group: Effect of (-)deprenyl on the progression disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 321:1364-1371.
- Sterling J, Veinberg A, Lerner D, Goldberger W, Levy R, Youdim M: (R)(+)-N-propargyl-1-aminoindan (rasagiline) and derivatives: highly selective and potent inhibitors of monoamine oxidase B. *J Neural Transm* 1998; Suppl. 52:301-305.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997; 336:1216-1222.
- Tetrad JW, Langston JW: The effect of (-)deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science* 1989; 245:519-522.
- Varga E: Vorlufiger Bericht über die Wirkung des Präparats E-250 (phenyl-isopropyl-methyl-propinylamine-chlorhydrat) In: III. Conferentia Hungarica pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia. Dumbovich B (ed), Akadémiai Kiadó (Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences), Budapest, pp 197-201, 1965.

## Szakorvosok folyamatos továbbképzése (A klinikus mindennapos dilemmái a pszichiátriai betegek kezelése során) (Levendula terem)

**Üléselnök: Kovács Gábor**

Program:

- |             |   |
|-------------|---|
| 08.00-08.45 | Pszichofarmakonok szomatikus mellékhatásai<br>Berecz Roland   |
| 08.45-09.30 | Komorbiditás-komedikáció-interakció<br>Kovács Gábor   |
| 09.30-10.15 | Neurológiai és pszichiátriai betegségek komorbiditása és terápiája<br>Csibri Éva                            |
| 10.15-11.00 | Schizophrenia és metabolikus zavar<br>Tolna Judit   |
| 11.00-11.45 | A drog-alkohol abususok valamint azok kezelésének pszichés és szomatikus szövődményei<br>Kassai Farkas Ákos |
| 11.45-12.30 | A pszichofarmakonok pozitív és negatív hatásai a kezelés során  |
| 12.30-13.15 | A szuicidium, mint pszichofarmakon mellékhatás?<br>Fekete Sándor  |
| 13.15-14.00 | Az idős kor pszichiátriai zavarainak kezelése, különös tekintettel a szomatikus állapotra<br>Kálmán János   |
| 14.00       | Vizsga  |