

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ И ПРЕССОРНЫЙ ОТВЕТ НА ПИЩЕВЫЕ АМИНЫ

К.Ф.ТИПТОН

Кафедра биохимии Тринити колледжа, Дублин 2, Ирландия

Поскольку моноаминоксидаза (МАО) желудочно-кишечного тракта эффективно предотвращает поступление в ткани пищевых прессорных аминов, обычно тирамина, у людей получавших МАО-ингибиторные антидепрессанты, при употреблении пищи и напитков, богатых этими аминами может происходить заметный гипертензивный ответ ("сырная реакция"). Хотя тирамин и является субстратом для обоих типов МАО, только ингибиторы МАО-А - эффективные антидепрессанты, - дают сырную реакцию. Это обусловлено тем, что МАО-А является преобладающей формой МАО желудка и кишечника. Ее селективное ингибирование приводит к увеличению количества неизмененного тирамина, проходящего сквозь кишечник. Разработка обратимых ингибиторов МАО-А (reversible inhibitors of monoamine oxidase-A, RIMAs) уменьшила гипертензивный ответ, поскольку увеличивающиеся концентрации тирамина могут вытеснять ингибитор из фермента, обеспечивая возможность метаболизма тирамина. Это привело к разработке МАО-ингибиторных антидепрессантов, которые, по-видимому, можно использовать без диетических ограничений. Однако, одной только обратимости ингибиторного процесса еще недостаточно, и анализ ингибиторного поведения, представленный в настоящей работе, указывает, что безопасными будут лишь те ингибиторы, которые конкурируют с аминным субстратом. Можно ожидать, что неконкурентные ингибиторы не имеют преимуществ в безопасности, в то время как бесконкурентные ингибиторы могли бы даже усилить прессорный ответ.

Ключевые слова: моноаминоксидаза, тирамин, обратимые и необратимые ингибиторы моноаминоксидазы, сырная реакция

1. Первое поколение ингибиторов моноаминоксидазы и "сырная реакция".

Открытие того, что антидепрессивный препарат ипрониазид является ингибитором моноаминоксидазы (МАО) [1] привело к созданию широкого спектра ингибиторов МАО для применения в качестве антидепрессантов [2-4] и к развитию аминной теории аффективных расстройств [5]. Первое поколение МАО-ингибирующих антидепрессантов было производными гидразинов. Это были необратимые и неселективные ингибиторы фермента. Несмотря на высокую антидепрессивную активность они нашли ограниченное применение из-за гепатотоксичности [2] и нежелательных взаимодействий с пищевыми продуктами и напитками, содержащими тирамин.

Вследствие гепатотоксичности ипрониазид и некоторые другие гидразиновые производные перестали использоваться. Под действием микросомальной цитохром Р-450 гидроскилазной системы эти вещества превращаются в токсические метаболиты [6]. Использование барбитуратов для нормализации расстройств сна, похоже, потенциировало этот эффект за счет мощной индукции гидроксилазы [7]. Замена барбитуратов бензодиазепинами позволило преодолеть эту проблему. Одно гидразиновое производное - фенелзин - до сих пор применяется без выраженных симптомов гепатотоксичности.

Другие необратимые ингибиторы МАО, такие как производное циклопропиламина - транилиципрамин, - не вызывали серьезных гепатотоксических эффектов, но приводили к осложнениям, вытекающим из сильных гипертензивных ответов, сопровождающих прием некоторых продуктов и напитков. Это, как было установлено, является результатом

относительно высоких концентраций аминов (часто тирамина) в используемых продуктах [2, 8-10].

Поступающие амины, такие как тирамин, в норме метаболизируются в периферических органах, и желудочно-кишечный тракт играет доминирующую роль в этом процессе [9, 11]. В результате лишь очень незначительное количество вводимых аминов достигает кровотока. Однако, если активность МАО заторможена, поступающий тирамин будет попадать в кровоток, откуда его активно захватывают периферические адренергические нейроны, вытесняя хранящийся норадреналин, что приводит к гипертензивной реакции, которая может быть фатальной [8]. Поскольку некоторые сыры особенно богаты тирамином, этот эффект известен под именем "сырной реакции". Вследствие широкого распространения тирамина в пище и напитках диеты пациентов, принимающих такие ингибиторы МАО, должны быть строго ограничены.

Согласованы списки пищевых продуктов и напитков, которые могут быть богаты тирамином [12-14]. Следует заметить, однако, что содержание тирамина во многих пищевых продуктах и напитках сильно варьирует. Dostert [10] показал, что содержание тирамина в говяжьей печени варьирует между 5 и 274 мг/г в зависимости от метода определения и периода хранения, а в работе Da Prada e.a. [14] сообщается, что содержание тирамина в некоторых сырах зависит от состояния их зрелости. По нашим данным, содержание тирамина в различных образцах пива одного и того же производителя варьировало между 0,19 и 1,31 мг/л [15]. Такая вариабельность может объяснить большие расхождения в данных о содержании тирамина в ряде продуктов. Например, ранние работы о том, что вино Кьянти имеет особенно высокие уровни этого амина не были впоследствии подтверждены [14].

Хотя именно тирамин обычно ассоциируется с "сырной реакцией", другие пищевые амины также могут давать похожие реакции. Например, было показано, что фенилпропаноламин, присутствующий во многих деконгестантах и противокашлевых препаратах, дает гипертензивную реакцию у больных, принимавших ингибиторы МАО [16].

Гипертензивные ответы могут возникать и при введении одного тирамина людям или экспериментальным животным, однако, этот эффект существенно возрастает при ингибировании МАО. Прессорные ответы отдельных индивидуумов, получавших ингибиторы МАО, могут сильно варьировать, возможно из-за вариабельности транспортной и метаболической эффективности [17] и/или широкой вариабельности в содержании тирамина в различных продуктах, что обсуждалось выше. Из-за этого существует риск того, что пациент, получавший ингибитор МАО, может "экспериментировать" и сразу не обнаружить вредных эффектов. Последние могут появиться на более поздней стадии, при потреблении богатых тирамином продуктов.

Комбинация ингибитора МАО с ингибитором пресинаптического транспорта аминам, таким как амитриптилин, уменьшает "сырную реакцию" [18]. Предпринимались попытки комбинировать ингибитор МАО и ингибитор захвата амина в одной молекуле [19]. Однако, фармакологическое поведение таких гибридных молекул могло бы быть неудовлетворительным, если базироваться на необратимом ингибиторе МАО и обратимом ингибиторе захвата, таком как один из трициклических антидепрессантов.

2. Второе поколение: избирательные ингибиторы моноаминоксидазы.

С открытием двух форм моноаминоксидазы (МАО-А и МАО-В), характеризующихся различной субстратной специфичностью и ингибиторной селективностью, появились надежды на то, что селективный ингибитор одного из ферментов мог бы быть эффективным антидепрессантом с уменьшенной "сырной реакцией". Поскольку тирамин, также как норадреналин и дофамин, являются субстратами обеих форм фермента в мозге и печени человека, тогда как 5-гидрокситриптамиин (серотонин, 5-hydroxytryptamine, 5-НТ) - субстрат

только МАО-А [2, 20], считалось возможным, что селективный ингибитор МАО-А мог бы увеличить центральные концентрации этих нейромедиаторных аминов до достижения антидепрессивного эффекта, в то же время оставляя адекватную возможность для периферического метаболизма поступающего тирамина. Хотя необратимый ингибитор МАО-В депренил (селегилин) и не вызывал "сырной реакции", он не был эффективным антидепрессантом [2, 3]. Однако, хотя ингибиторы МАО-А, такие как необратимый ингибитор хлоргилин, были эффективными антидепрессантами, их гипертензивные взаимодействия с пищевым тирамином были похожи на таковые у ранних неселективных ингибиторов МАО.

Это явилось результатом того, что МАО-А - преобладающая форма фермента, присутствующего в кишечнике человека [11]. Определение кинетических параметров в образцах punch-биоптатов из этой ткани дали величины K_m 95 и 172 мкМ для МАО-А и В и соответствующие величины максимальной скорости, составляющие 71 и 29% от общей активности МАО [11]. Подобная ситуация существует в кишечнике крысы [11, 21] и собаки [9]. Хотя кишечник часто рассматривают в качестве первой линии защиты от поступающих аминов, некоторый метаболизм может также происходить в клетках желудка. Однако, было показано, что относительные активности двух форм МАО в желудке человека схожи с таковыми в кишечнике [17].

Доминирующая роль МАО-А в окислении тирамина кишечником была показана при оценке эффектов селективных ингибиторов на метаболизм этого амина при его транспорте через вывернутые (изнутри наружу) препараты кишечника крысы [11]. В таблице 1 показано влияние ингибиторов аминоксидаз на транспорт и метаболизм тирамина в таких препаратах. В отсутствие ингибиторов лишь очень небольшое количество тирамина избегает метаболизма во время транспорта через кишечник. Преинкубация с 0,1 мкМ хлоргилином, вызывающим практически полное ингибирование МАО-А без существенного влияния на МАО-В, вызывала увеличение содержания транспортируемого неизмененного тирамина. Обработка более высокой концентрацией хлоргилина (1 мМ), не приводящая к полному ингибированию МАО, не имела значительного добавочного влияния на процент транспортируемого неизмененного тирамина. Эти результаты свидетельствуют о том, что вклад МАО-В в метаболизм тирамина во время его транспорта через стенку кишечника очень незначителен. В соответствии с вышесказанным обработка 0,1 мкМ 1-депренилом, ингибирующим МАО-В полностью, практически не влияла на метаболизм тирамина при его транспорте.

Вдобавок к моноаминоксидазам некоторую активность с тирамином в качестве субстрата проявляет семикарбазид-чувствительная аминоксидаза (К.Ф. 1.4.3.6), которую не ингибируют ни хлоргилин, ни депренил. Активность этого фермента также обнаружена в кишечнике [11, 21]. Однако, как показано в табл. 1, торможение этой активности 10 мМ семикарбазидом не влияло на метаболизм тирамина во время его транспорта через кишечник.

Данные таблицы 1 также указывают, что преинкубация с хлоргилином или депренилом приводит к некоторому кажущемуся ингибированию транспорта тирамина и его метаболитов. Возможно, что эти ингибиторы МАО могут прямо замедлять скорость транспорта за счет конкуренции, в случае которой разработка более эффективных ингибиторов транспорта тирамина в кишечнике могла бы помочь ослабить "сырную реакцию". В случае хлоргилина несколько других факторов могут вносить вклад в этот эффект: скорость транспорта неизмененного тирамина через внешнюю стенку может быть меньше, чем скорость его метаболитов; увеличение концентрации неизмененного тирамина в клетках кишечника или в просвете кишечника могут замедлять транспортный процесс или (в

условиях, когда MAO заторможена) метаболизм другими ферментами, такими как пероксидаза [22] или фенолсульфотрансфераза [23]: могут образовываться продукты, которые с трудом покидают клетки кишечника. Для уяснения вклада перечисленных процессов необходимы дальнейшие исследования.

Таблица 1. Транспорт и метаболизм 150 мкМ тирамина вывернутым кишечником крысы

Обработка	Торможение фермента(ов)	Общий транспорт (%)	Общий метаболизм (%)
Контроль	нет	100	84 ± 3
0,1 мкМ Хлоргилин	MAO-A	77 ± 3	27 ± 2
1,0 мМ Хлоргилин	MAO-A -B	44 ± 2	22 ± 5
0,1 мкМ Депренил	MAO-B	72 ± 2	91 ± 6
10 мМ Семикарбазид	SSAO	88 ± 5	91 ± 5

Приведены средние значения ± s.e.m, n=3, по Anderson *et al.* (1993) с изменениями [34].

Следующий фактор, который может быть важен в этих нежелательных ответах заключается в том, что скорость восстановления от эффектов необратимого ингибитора MAO может быть совсем медленной. Измерение скоростей восстановления активности MAO после однократного введения ингибитора даст сходные величины полужизни MAO-A и MAO-B около 2,5 - 3,5 и 10-13 дней для печени крысы [24, 25] и мозга [26], соответственно. Скорости оборота MAO-A и MAO-B в кишечнике различны: время полужизни этих ферментов составляет 2,2 и 7,7 дней соответственно, [27]. Восстановление активности MAO-B в мозге человека после необратимого ингибирования 1-депренилом происходит с более медленной скоростью (время полужизни около 40 дней) [28], что согласуется с ранее опубликованным 30-дневным временем полужизни этого фермента в мозге приматов [29]. Такие медленные скорости восстановления от эффектов необратимых ингибиторов могут свидетельствовать о том, что риск вредных пищевых взаимодействий может сохраняться в течение длительного времени после прекращения лечения ингибиторами MAO. Для оценки этой возможности необходимо дальнейшее изучение скоростей восстановления этих ферментов в периферических тканях человека. Кроме того, это может подразумевать риск потери ингибиторной селективности как результат повторных дозировок, если их тщательно не контролировать [30]. Это может иметь важное значение при долговременном лечении ингибиторами MAO-B таких заболеваний как болезнь Паркинсона.

3. Третье поколение: обратимые ингибиторы моноаминоксидазы.

Так называемое третье поколение игибиторов MAO отличается от обсужденных выше тем, что эти ингибиторы взаимодействуют с ферментами обратимо [31]. Поведение этих селективных и обратимых ингибиторов моноаминоксидаз, иногда называемых RIMA (reversible inhibitors of monoamine oxidase), отличается от необратимых ингибиторов по ряду параметров. Скорость восстановления от эффектов обратимого ингибитора будет зависеть от скорости его элиминации из тканей, поскольку удаление свободного вещества будет приводить к его диссоциации от фермента. Таким образом, можно ожидать более коротких по продолжительности эффектов обратимых ингибиторов. Например, скорости восстановления активностей MAO у крыс после введения однократных доз брофаромина соответствует времени полужизни 12 и 8 часов в печени и мозге, соответственно [32]. Обратимость и относительно высокая скорость восстановления значительно снижают риск потери селективности препарата при повторном введении.

Хотя много внимания уделялось обратимому взаимодействию с ферментом, механизм ингибирования является главным фактором, определяющим их поведение в отношении пищевых аминов. В случае обратимых ингибиторов, которые конкурируют с аминным субстратом, увеличивающиеся концентрации тирамина должны вытеснять ингибитор от фермента, позволяя тем самым осуществлять окислительное дезаминирование [33, 34]. В таких случаях ингибитор будет вытесняться от фермента увеличением концентрации субстрата. Существуют, однако, и другие типы обратимого ингибирования и, как показано на рис. 1, степень торможения вызываемая бесконкурентным ингибитором, будет увеличиваться по мере увеличения концентрации субстрата до насыщения, в то время как действие истинно неконкурентного ингибитора не будет изменяться при изменении концентрации субстрата. Так как смешанное ингибирование включает комбинацию конкурентных и бесконкурентных эффектов, ответ на увеличивающиеся концентрации субстрата будет зависеть от относительных величин K_i для связывания ингибитора со свободным ферментом и с фермент-субстратным комплексом. Кинетические уравнения, описывающие поведение различных основных типов обратимых ингибиторов приведены в табл.2 [35].



Рис. 1. Поведение обратимых ингибиторов фермента.

В каждом случае концентрация ингибитора составляла 5 величин K_i . Для простоты концентрации субстратов выражены относительно величин K_m .

Рассмотренное выше наглядно демонстрирует, что недостаточно показать обратимость нового ингибитора МАО, необходимо обязательно установить тип ингибирования. Кинетическое поведение ожидаемое в случае простых обратимых ингибиторов МАО приведено на рис. 2, который показывает процент торможения при фиксированной концентрации ингибитора ($5 K_i$). Только в случае конкурентных ингибиторов можно ожидать безопасного поведения МАО и увеличение концентрации тирамина должно обеспечить его метаболизм [36].

Таблица 2. Взаимоотношение между степенью торможения и концентрациями субстратов и ингибиторов для обратимых ингибиторов

TYPE & BASIC MECHANISM	% INHIBITION	I ₅₀
COMPETITIVE		
$ \begin{array}{c} \xrightarrow{S} \\ E \rightleftharpoons E.S \longrightarrow E + P \\ \updownarrow I \\ E.I \end{array} $	$ \frac{100}{1 + \frac{K_i}{[I]} \left(1 + \frac{[S]}{K_m} \right)} $	$ K_i \left(1 + \frac{[S]}{K_m} \right) $
UNCOMPETITIVE		
$ \begin{array}{c} \xrightarrow{S} \\ E \rightleftharpoons E.S \longrightarrow E + P \\ \updownarrow I \\ E.S.I \end{array} $	$ \frac{100}{1 + \frac{K_i}{[I]} \left(1 + \frac{K_m}{[S]} \right)} $	$ K_i \left(1 + \frac{K_m}{[S]} \right) $
NONCOMPETITIVE		
$ \begin{array}{c} \xrightarrow{S} \qquad \qquad \xrightarrow{S} \\ E \rightleftharpoons E.S \longrightarrow E + P \\ \updownarrow I \quad K_i \qquad \updownarrow I \quad K_i \\ E.I \rightleftharpoons E.S.I \end{array} $	$ \frac{100}{1 + \frac{K_i}{[I]}} $	$ K_i $
MIXED		
$ \begin{array}{c} \xrightarrow{S} \qquad \qquad \xrightarrow{S} \\ E \rightleftharpoons E.S \longrightarrow E + P \\ \updownarrow I \quad K_i \qquad \updownarrow I \quad K'_i \\ E.I \rightleftharpoons E.S.I \end{array} $	$ \frac{100}{\frac{(K_m + [S]) + \frac{K_m + [S]}{K_i}}{[I]} + \frac{K_m + [S]}{K'_i}} $	$ \frac{K_m + [S]}{\frac{K_m + [S]}{K_i} + \frac{K_m + [S]}{K'_i}} $

I = ингибитор, S = субстрат, P = продукт, E = фермент, квадратные скобки обозначают концентрацию. В случаях смешанного и неконкурентного ингибирования принято, что условия термодинамического равновесия обеспечивают диссоциацию субстрата и ингибитора. Остальные детали приведены Tipton, 1996 [35].

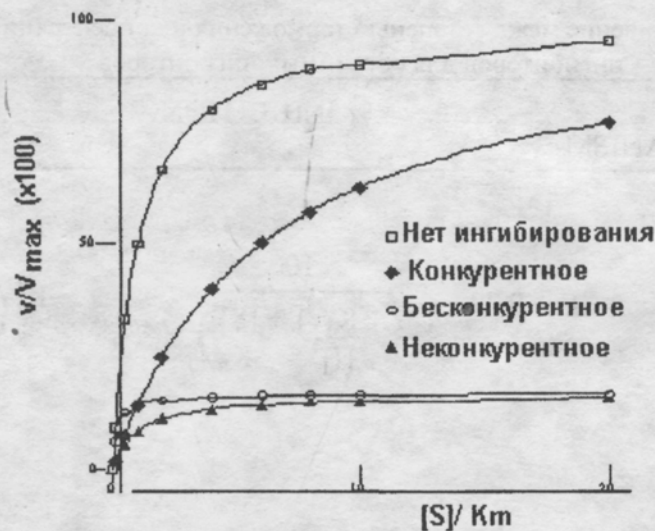


Рис. 2. Влияние варьируемых концентраций субстрата на начальные скорости ферментативной реакции в присутствии фиксированной концентрации обратимого ингибитора. В каждом случае концентрация ингибитора составляла 5 величин K_i . Начальные скорости (v) выражены в виде процентов максимальной скорости (V_{max}), определенной в отсутствии ингибитора. Для простоты концентрации субстратов выражены относительно величин K_m .

Присутствие любого простого конкурентного и обратимого ингибитора MAO-A должно вести к некоторому ухудшению периферического окисления тирамина и таким образом можно ожидать некий гипертензивный ответ на поступающий тирамин. Однако величина этого эффекта может быть значительно меньше, чем в случае эквивалентных концентраций других типов обратимых ингибиторов или необратимых ингибиторов. Такой вывод поддерживают исследования прессорного ответа на пероральное введение тирамина пациентам, которых лечили конкурентными ингибиторами MAO-A бромароминем и моклобемидом [14]. Таким образом, похоже, что возможно подобрать дозы конкурентных ингибиторов, которые обладая антидепрессивным эффектом, дают настолько ничтожно малые проявления "сырной реакции", что их можно попросту игнорировать. Однако, в свете широких вариаций содержания тирамина в различных пищевых продуктах, в различных образцах одной и той же пищи, а также значительных индивидуальных генетически-детерминированных различий в способности метаболизировать амины в желудочно-кишечном тракте и других периферических тканях (см. [17]) допущение о том, что простой обратимый конкурентный ингибитор MAO-A будет универсально безопасным в эффективных антидепрессантных концентрациях без любых диетических ограничений представляется сверхоптимистичным.

Следующие сложности в поведении обратимых ингибиторов - бромаромина и моклобемида, - могли бы, однако, вносить определенный вклад в их кажущуюся безопасность, поскольку первый является прочносвязанным обратимым ингибитором, который связывается неспецифически но относительно прочно с другими клеточными компонентами [37], тогда как моклобемид, похоже, действует как пролекарство, которое превращается в тканях в эффективный ингибитор [38-40].

В отличие от ингибиторов МАО-А, ингибиторы МАО-В в общем свободны от нежелательных побочных эффектов или взаимодействий. Хотя эти вещества обычно неэффективны в лечении депрессии, может быть небольшой подтип этого состояния, при котором они эффективны [18]. Более того, они оказывают положительные эффекты на когнитивные способности, болезни старения [41], включая болезнь Альцгеймера (см., например, [42-45]) и, возможно, в замедлении болезни Паркинсона [46-49]. С учетом этих соображений можно было бы предположить, что разработка обратимых ингибиторов МАО-В не так уж необходима, хотя такие вещества позволили бы снизить риск потери селективности в результате кумулятивных эффектов повторных доз (см. выше). Однако, было бы интересно исследовать фармакологические и терапевтические профили обратимых конкурентных ингибиторов МАО, которые не были бы селективными в отношении каждой из форм фермента.

Автор признателен за поддержку Health Research Board and BioResearch Ireland.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zeller, E.A. and Barsky, A.J. (1952) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 81, 459-461.
2. Tipton, K.F. (1989) in Tipton, K.F. and Youdim, M.B.H. (eds.) *Biochemical and Pharmacological Aspects of Depression*. Taylor & Francis, London, pp. 1-24
3. Tipton, K.F. (1990) in Leonard, B.E. and Spencer, P. (eds.) *Antidepressants: Thirty Years On*. CNS (Clinical Neuroscience) Publishers, London, pp. 193-203
4. Zisock, S.E. (1985) *Psychosomatics* 26, 240-251.
5. Schildkraut, J.J. (1965) *Amer. J. Psychiat.* 122, 509-522.
6. Nelson, S.D., Mitchell, J.R. and Timbrell, J.A. (1976) *Science* 193, 901-903.
7. Schlappi, B. (1985) *Arzneimittel Forschung (Drug Research)* 35, 800-803.
8. Blackwell, B. (1963) *Lancet* (ii): 849-851.
9. Davis, D.S., Tasuhara, H., Boobis, A.R. and George, C.F. (1984) in Tipton, K.F., Dostert, P. And
10. Dostert, P. (1984) in Tipton, K.F., Dostert, P. and Strolin Benedetti, M. (eds.) *Monoamine Oxidase and Disease*. Academic Press, London, pp. 487-497.
11. Hasan, F., McCrodden, J.M., Kennedy, N.P. and Tipton, K.F. (1988) *J. Neural. Transm.* 26, (Suppl.), 1-9.
12. Sen, N.P. (1969) *J. Food. Sci.* 34, 22-26.
13. Steward, M.M. (1976) *J. Human Nutr.* 30, 415-419.
14. Da Prada, M., Zucher, G., WJrthrich, I. and Haefely, W.E. (1988) *J. Neural. Transm.* 26 (Suppl.), 33-56.
15. Wheatley, A.M. and Tipton, K. (1987) *J. Food. Biochem.* 11, 133-142.
16. Dollery, C.T., Brown, M.J., Davies, D.S. and Strolin Benedetti, M. (1984) in Tipton, K.F., Dostert, P. and Strolin Benedetti, M. (eds.) *Monoamine Oxidase and Disease*. Academic Press, London, pp. 429-441
17. Biek, P.R., Kemmler, H., Henriot, S. and Tipton, K.F. (1988) *Pharmacol. Res. Commun.* 20, 129-130.
18. Pare, C.M.B. (1984) in Tipton, K.F., Dostert, P. and Strolin Benedetti, M. (eds.) *Monoamine Oxidase and Disease*. Academic Press, London, pp. 469-478.

9. Tipton, K.F., McCrodden, J.M., Kalir, A.S. and Youdim, M.B.H. (1982) *Biochem. Pharmacol.* 31, 1251-1255.
10. Youdim, M.B.H., Finberg, J.P.M. and Tipton, K.F. (1988) in Trendelenburg, U. and Weiner, N. (eds.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 90. Springer Verlag, Berlin, pp. 119-192.
11. Strolin Benedetti, M., Boucher, T., Carlsson, A., Fowler, C.J. (1983) *Biochem. Pharmacol.* 32, 47-52.
12. Valoti, M., Tipton, K.F. and Sgaragli, G. P. (1992) *Biochem. Pharmacol.* 43, 945-951.
13. Rein, G., Glover, V. and Sandler, M. (1982) *Biochem. Pharmacol.* 31, 1893-1897.
14. Della Corte, L., and Tipton, K.F. (1980) *Biochem. Pharmacol.* 29, 811-815.
15. Erwin, V.G. and Deitrich, R.A. (1971) *Mol. Pharmacol.* 7, 219-228.
16. Neff, N.H. and Goridis, C. (1972) *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 5, 307-323.
17. Callingham, B.A., Mazel, P. and Porter, J.C. (1985) *Br. J. Pharmacol.* 86, 553 P.
18. Fowler J.S., Volkow, N.D., Logan, J., Wang, G.J., MacGregor, R.R., Schlyer, D., Wolf, A.P., Pappas, N., Alexoff, D. and Shea, C. (1994) *Synapse* 18, 86-93.
19. Arnett, C.D., Fowler, J.S., MacGregor, R.R., Schlyer, D.J., Wolf, A.P., Langström, B. and Haldin, C.J. (1987). *J. Neurochem.* 49, 522-527.
20. Felner, A.E. and Waldmeier, P.C. (1979) *Biochem. Pharmacol.* 28, 995-1002.
21. Dostert, P., Strolin Benedetti, M. and Tipton, K.F. (1989) *Med. Res. Revs.* 9, 45-89.
22. Waldmeier, P.C., Felner, A.E. and Tipton, K.F. (1983) *Eur. J. Pharmacol.* 94, 73-83.
23. Tipton, K.F. and Fowler, C.J. (1984) in Tipton, K.F., Dostert, P. and Strolin Benedetti, M. (eds.) *Monoamine Oxidase and Disease*. Academic Press, London, pp.27-40.
24. Anderson, M.C., Hasan, F., McCrodden, J.M. and Tipton, K.F. (1993) *Neurochem. Res.* 18, 1145-1149.
25. Tipton, K.F. (1996) in Engel, P.C. (ed.) *Enzymology LabFax*. Bios Scientific Publishers, Oxford, UK & Academic Press, San Diego, USA, pp. 115-174
26. Tipton, K.F. and Anderson, M.C. (1991) in Racagni, G., Brunello, N. and Fukuda, T. (eds.) *Biological Psychiatry* vol.1. Elsevier BV, Amsterdam, pp. 403-405
27. Anderson, M.C., Waldmeier, P.C. and Tipton, K.F. (1991) *Biochem. Pharmacol.* 41, 1871-1877.
28. Da Prada, M., Kettler, R.M., Cesura, A.M. and Richards, J.G. (1988) *Pharmacol. Res. Commun.* 20, (Suppl. 4), 21-23.
29. Da Prada, M., Kettler, R., Keller, H.H., Cesura, A.M., Richards, J.G., Saura Marti, J., Mugli-Maniglio, D., Wyss, P.-C., Kyburz, E. and Imhof, R. (1990) *J. Neural Transm.* 29 (Suppl.), 279-292.
30. Strolin Benedetti, M. (eds.) *Monoamine Oxidase and Disease*. Academic Press, London, pp. 443-448.
31. Callingham, B.A. (1989) *Br. J. Psychiat.* 115 (Suppl. 6), 53-60.
32. Knoll, J. (1989) *Acta Neurol. Scand.* 126, 83-91.
33. Tarriot, P.N., Sunderland, T., Weingartner, H., Murphy, D.L., Welkowitz, J.A., Thompson, K. and Cohen, R.M. (1987) *Psychopharmacol.* 91, 489-495.
34. Mangoni, A., Grassi, M.P., Frattola, L., Piolti, R., Bassi, S., Motta, A., Marcone, A. and Smirne, S. (1991) *Eur. Neurol.* 31, 100-107.
35. Davis, K.L. and Haroutunian, V., (1993) *Neurology* 43 (Suppl. 4) 52-65.
36. Gottlieb, G.L. and Kumar, A. (1993) *Neurology* 43 (Suppl.) 56-63.
37. The Parkinson Study Group (1989) *New. Engl. J. Med.* 321, 1364-1371.
38. The Parkinson Study Group (1993) *New. Engl. J. Med.* 328, 176-183.

49. *Birkmeyer, W., Knoll, J., Riederer, P., Hars, V. and Marton, J. (1985) J. Neural Transm. 64, 113-127.*
50. *K.F. Tipton, K.F. (1994) Clin. Pharmacol. Ther. 56, 781-796.*

INHIBITORS OF MONOAMINE OXIDASE AND THE PRESSOR RESPONSE TO DIETARY AMINES

KEITH F. TIPTON

Department of Biochemistry, Trinity College Dublin 2, Ireland; Telephone: + 353 - 1 - 608 1608;
Fax: + 353 - 1 - 677 2400; E-mail: ktipton@tcd.ie

Because gastro-intestinal monoamine oxidase (MAO) effectively prevents dietary pressor amines, typically tyramine, from entering the tissues, a marked hypertensive response (the "cheese reaction") can occur when subjects treated with antidepressant MAO inhibitors ingest foods or beverages rich in such amines. Although tyramine is a substrate for both MAO-A and -B, it is only inhibitors of the former enzyme, which are also the effective antidepressants, that give rise to the cheese reaction. This has been shown to be owing to MAO-A being the major form of MAO in intestine and stomach. Selective inhibition of that form of the enzyme results in substantial amounts of unchanged tyramine passing through the intestine. The development of reversible inhibitors of monoamine oxidase-A (RIMAs) has reduced this hypertensive response since rising tyramine concentrations can displace the inhibitor from the enzyme and thus allow some metabolism to occur. This has led to the development of MAO-inhibitory antidepressants that may, apparently, be used without dietary restriction. However, reversibility of the inhibitory process is not sufficient and the analysis of inhibitory behaviour presented here indicates that such safety will only be obtained with inhibitors that are competitive with respect to the amine substrates. Noncompetitive inhibitors might be expected to offer no safety advantage in this respect, whereas uncompetitive could actually exacerbate the pressor response.

Key Words: monoamine oxidase, reversible and irreversible monoamine oxidase inhibitors, tyramine, cheese reaction