

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 19.08.2013. • Poprawiono/Corrected: 26.09.2013 • Zaakceptowano/Accepted: 26.09.2013

© Akademia Medycyny

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) a znieczulenie

MAO inhibitors and anaesthesia

**Magdalena Gronkiewicz¹, Jarosław Woron², Dariusz Kosson³,
Tomasz Łazowski⁴**

¹ Zakład Nauczania Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków oraz Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1, Szpital Uniwersytecki, Kraków

³ Zakład Nauczania Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Streszczenie

Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu stanowi duży problem w praktyce klinicznej. W wyniku interakcji tej grupy leków z lekami stosowanymi w trakcie anestezji i w okresie okołoperacyjnym, może dochodzić do powikłań prowadzących do pogorszenia stanu pacjenta, a także mogących stanowić zagrożenie życia. Odpowiednie postępowanie z tą grupą pacjentów oraz przewidywanie mogących wystąpić powikłań stanowi jedną ze składowych dobrej praktyki anestezjologicznej. W pracy przedstawiono zasady postępowania z pacjentem przyjmującym inhibitory monoaminooksydazy, który ma być poddany znieczuleniu ogólnemu. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 318-330.*

Słowa kluczowe: inhibitory monoaminooksydazy, znieczulenie, powikłania

Abstract

Use of monoamine oxidase inhibitors in patients undergoing general anaesthesia is a major problem in clinical practice. As a result of interactions between these drugs and other concomitantly administered peri-procedural complications may occur leading to the deterioration of the patient and may lead to life-threatening. Appropriate management of this group of patients and to anticipate complications that may occur is one of the components of good practice anaesthesia. This paper presents the treatment of patients receiving monoamine oxidase inhibitors, which is to be subjected to general anaesthesia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 318-330.*

Keywords: monoamine oxidase inhibitors, anaesthesia, adverse reactions

Kiedy myślimy o inhibitorach monoaminooksydazy (IMAO), nasz mózg, pełen rzetelnej i intuicyjnej wiedzy, „wyrzuca” prawdopodobnie kilka skojarzeń. Dotyczą one konieczności odstawiania tej grupy leków

przed planową operacją, groźnych powikłań w czasie anestezji, czy interakcji z innymi lekami. Powszechna jest także wiedza o tzw. „cheese effect”, czyli związku IMAO ze spożywaniem pokarmów bogatych w tyra-

minę. Czy są to skojarzenia prawidłowe? Jak najbardziej. A czy są nadal aktualne? Tu odpowiedź nie jest już tak oczywista, ale mam nadzieję, że ten artykuł pomoże jej udzielić.

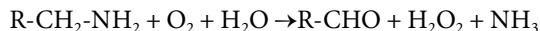
Historia stosowania IMAO w psychiatrii liczy sobie ponad 60 lat, a zaczęła się, gdy przypadkowo odkryte właściwości leku przeciwgruźliczego - iproniazydu - zaczęto wykorzystywać w leczeniu depresji [1]. Dość szybko okazało się jednak, że ta grupa leków charakteryzuje się występowaniem licznych interakcji i groźnych działań niepożądanych, co znacznie osłabiło początkowy entuzjazm [2] (tabela I). Nikt nie obliczył ilu pacjentów w tym czasie zmarło, ale znaczna ich część, zwłaszcza na początku, zginęła prawdopodobnie w związku z anestezją, w szczególności, gdy stosowano petydynę.

Dopiero kolejne badania, a przede wszystkim odkrycie dwóch izoenzymów MAO i ich selektywnych inhibitorów, ponownie ożywiło zainteresowanie IMAO i ich stosowaniem w farmakoterapii depresji i chorób neurodegeneracyjnych [3].

Warto chyba w tym miejscu przypomnieć, czym jest MAO.

MAO to jeden z dwóch enzymów katalizujących przemianę monoamin (tym drugim enzymem jest

COMT, czyli katecholo-tleno-metylotransferaza) [4]. W wyniku reakcji oksydacyjnej deaminacji tworzy się odpowiedni aldehyd, nadtlenuk wodoru i amoniak.



Tworzenie się tych metabolitów, a szczególnie aldehydów i wolnych rodników, ma swoje odbicie w stresie oksydacyjnym i procesie apoptozy, leżące u podstaw etiopatogenezy chorób neurodegeneracyjnych [5].

Istnieją 2 izoformy enzymu, odkryte pod koniec lat 60., MAO-A i MAO-B, charakteryzujące się odmienną budową cząsteczek białka, powinowactwem do określonych substratów, wrażliwością na swoiste inhibitory i rozmieszczeniem tkankowym [6] (tabela II).

Tabela II. Substraty izoform MAO

Table II. Substrates of MAOI isoforms

MAO-A	MAO-B	MAO-A i MAO-B
Serotonina	Fenyletoetyloamina	Tyramina
Adrenalina	Benzylamina	Dopamina
Noradrenalina	MPTP*	Tryptamina

*1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna

Metabolizując głównie serotoninę i noradrenalinę,

Tabela I. Działania niepożądane inhibitorów MAO

Table I. Adverse reactions of MAO inhibitors

Ze strony układu sercowo-naczyniowego	Przełom nadciśnieniowy (wyraz interakcji z lekami i produktami spożywczymi) Pozostałe: hipotonia ortostatyczna, tachykardia, kołatanie serca, obrzęki Rzadkie, groźne: ostra niewydolność serca, ostre niedokrwienie (mogą maskować bóle stenokardialne!)
Ze strony układu nerwowego	Bóle i zawroty głowy Senność, zmęczenie, osłabienie, neuropatia obwodowa, dezorientacja, zaburzenia uwagi i pamięci Drżenie, skurcze mięśni, mioklonie, wzmożenie odruchów, drgawki
Psychiatryczne	Euforia, pobudzenie psychoruchowe, bezsenność, niepokój, stany maniakalne, przejście depresji w manię w dwubiegunowej chorobie afektywnej (najczęściej wyraz przedawkowania)
Ze strony przewodu pokarmowego i hepatologiczne	Suchość w ustach, jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu, biegunka, zaparcia Leki starsze (wycofane) były silnie hepatotoksyczne; obecnie bardzo rzadko ostra martwica hepatocytów, częściej wzrost transaminaz, hepatomegalia, hiperbilirubinemia, żółtaczka
Endokrynologiczne	Zatrzymanie wody (podobnie jak w SIADH, czyli zespole nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego), przyrost masy ciała Hipoglikemia, hiponatremia
Hematologiczne	Niedokrwistość, leukopenia, agranulocytoza, trombocytopenia
Ze strony układu mocz-płciowego	Zatrzymanie moczu Zaburzenia funkcji seksualnych
Skórne	Wysypka, rumień, świąd, poty, łysienie
Inne	Zaburzenia widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego Dreszcze Zespół toczeniopodobny

MAO-A wydaje się odgrywać ważną rolę w regulacji nastroju, zaś MAO-B w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych [3]. Stąd źródnicowane zastosowania selektywnych inhibitorów tego enzymu.

Istnieją 3 generacje inhibitorów monoaminooksydazy (tabela III):

- I generacja (klasyczne inhibitory MAO) to leki nieselektywne, tworzące nieodwracalne kompleksy z MAO; czas odnowienia się enzymu to 2-3 tygodnie. Najpopularniejsi przedstawiciele tej grupy to fenelzyna, nialamid, tranylcypromina;
- II generacja: leki selektywne i również nieodwracalnie wiążące się z enzymem. Najbardziej znanym przedstawicielem tej grupy jest selegilina;
- III generacja: selektywne i odwracalne IMAO; tu na szczególną uwagę zasługują RIMA (reversible inhibitors of monoamine oxidase A), których przedstawicielem jest moklobemid.

Po odkryciu selektywnych i odwracalnych IMAO częstość stosowania leków klasycznych zmniejszyła się, wciąż jednak znajdują one swoje miejsce w leczeniu depresji o przebiegu atypowym, nieendogennym lub nerwicowym, depresji odpornej na leczenie, zaburzeń lękowych (napadów paniki z agorafobią), różnych postaci zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych i fobii społecznych. Pierwsza generacja jest stosowana w USA, Kanadzie, UK, Hiszpanii i krajach Ameryki Łacińskiej, a także w krajach ościennych – w Niemczech i w Rosji.

Do Polski leki te mogą być sprowadzane w ramach importu docelowego [7].

Co do leków selektywnych, z którymi można się w Polsce zetknąć najczęściej, wymienić należy selegilinę i moklobemid. Selegilina w dawkach terapeutycznych nie ma działania antydepresyjnego. Stosowana jest w leczeniu choroby Parkinsona we wczesnym stadium albo w stadium zaawansowanym, w połączeniu z lewodopą. Moklobemid jest lekiem coraz powszechniej stosowanym w naszym kraju, wysoce skutecznym w leczeniu depresji (szczególnie jej postaci z obniżonym napędem) i fobii społecznej [8,9].

Dla usystematyzowania naszych rozważań warto przypomnieć w tym miejscu najczęściej stosowane leki przeciwdepresyjne (tabela IV).

Wróćmy teraz do naszych skojarzeń, wspomnianych na początku.

Pierwszym jest absolutny zakaz stosowania petydyny. Interakcje tego leku z IMAO są na tyle poważne i dobrze udokumentowane, że podanie go z pewnością można zakwalifikować jako błąd w sztuce [4,10]. Również wielka ostrożność zalecana jest w stosunku do fentanylu (w przypadku jednoczesnego stosowania IMAO, SSRI, SNRI), z uwagi na jego działanie serotoninergiczne (dalsze wyjaśnienia w tekście). Drugie wiąże się z zakazem stosowania sympatykomimetyków o pośrednim mechanizmie działania (efedryna, pseudoefedryna, fenylefryna) oraz spoży-

Tabela III. Trzy generacje IMAO

Table III. Three generations of MAO inhibitors

Generacja IMAO	Izoenzym podlegający hamowaniu	Sposób hamowania	Zastosowanie kliniczne
I generacja: • Izokarboksazyd (Marplan) • Fenelzyna (Nardil) • Tranylcypromina (Parnate) • Nialamid (Niamid) • Safrazylna (Safra)	MAO-A i MAO-B MAO-A i MAO-B MAO-A i MAO-B MAO-A i MAO-B MAO-A i MAO-B	nieodwracalny nieodwracalny nieodwracalny nieodwracalny nieodwracalny	Lek przeciwdepresyjny Lek przeciwdepresyjny Lek przeciwdepresyjny Lek przeciwdepresyjny Lek przeciwdepresyjny
II generacja: • Klogilina • Selegilina (Jumex) • Rasagilina (Agilect)	MAO-A MAO-B MAO-B	nieodwracalny nieodwracalny nieodwracalny	Substancja eksperymentalna o działaniu przeciwdepresyjnym Lek przeciwparkinsonowski Lek stosowany w chorobie Parkinsona, eksperymentalnie w chorobie Alzheimerera
III generacja: • Moklobemid (Aurorix) • Toloksaton (Humoryl) • Befloksaton (Consonar) • Lazabemid	MAO-A MAO-A MAO-A MAO-B	odwracalny odwracalny odwracalny odwracalny	Lek przeciwdepresyjny Lek przeciwdepresyjny Potencjalny lek przeciwdepresyjny Potencjalny lek przeciwparkinsonowski

Tabela IV. Leki przeciwdepresyjne

Table IV. Antidepressant drugs

Grupa	Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa
SSRI*	fluoksetyna	Seronil, Deprexetin
	paroksetyna	Seroxat, Rexetin
	sertralina	Zoloft, Luxeta, Asentra
	fluwoksamina	Fevarin
	citalopram	Cital, Aurex
	escitalopram	Depralin, Lexapro
TLPD*	amitryptylina	Amitryptylinum
	klomipramina	Anafranil
	doksepina	Doxepin, Sinequan
IMAO	fenelzyna	Nardil, Nardelzine
	tranylcypromina	Parnate
	moklobemid	Aurorix, Mobemid
Inne	bupropion (NDRI*)	Wellbutrin, Zyban
	trazodon (SARI*)	Trittico
	duloksetyna (SNRI*)	Cymbalta
	wenlafaksyna (SNRI*)	Velafax, Efectin
	mianseryna (czteropierścieniowy)	Deprexolet, Lerivon
	maprotylina (czteropierścieniowy)	Ludiomil
	mirtazapina (NaSSa*)	Mirzaten, Remeron
	agomelatyna (melatonergiczny)	Valdoxan

* SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitors; NDRI: norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor; SARI: serotonin antagonist and reuptake inhibitor; SNRI: Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; NaSSa: Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants; TLPD: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

wania pokarmów bogatych w tyraminę, wobec groźby wystąpienia przełomu nadciśnieniowego. Trzecim jest konieczność odstawienia IMAO na 2-3 tygodnie przed operacją planową. Kolejne dotyczy dużej podatności na hipotensję i spadki ciśnienia po blokadach centralnych u pacjentów leczonych IMAO. Wreszcie ostatnie powinno wiązać tę grupę leków z niebezpieczeństwem wystąpienia zespołu serotoninowego.

Inhibitory MAO, zgodnie z omówionym mechanizmem działania, poprzez zablokowanie metabolizmu, a tym samym zwiększenie stężenia neuroprzekaźników, mogą wywołać przełom nadciśnieniowy po spożyciu pokarmów bogatych w tyraminę oraz po podaży leków o działaniu sympatykomimetycznym [11,12].

W warunkach fizjologicznych naturalnym prekursorem katecholamin jest tyrozyna. Tyramina tworzy się z tyrozyny na drodze fermentacji i w warunkach prawidłowych jest intensywnie metabolizowana przez MAO-A w wątrobie i jelitach. Po podaniu IMAO nie jest wszakże metabolizowana, przedostaje się do krwi, a następnie przenika do zakończeń neuronów adrenergicznych, i wypierając noradrenalinę z pęcherzyków synaptycznych powoduje jej uwalnianie do

krwioobiegu, czego konsekwencją jest gwałtowny skok ciśnienia [3,13].

Ograniczenia dietetyczne pokarmów bogatych w tyraminę obejmują: sery żółte twarde i pleśniowe dojrzewające, koncentraty i konserwy mięsne, dużą część wędlin, wątrobę, ryby wędzone i marynowane, napoje alkoholowe a szczególnie wina czerwone typu chianti, fermentowane (tu także konserwowe) rośliny strączkowe, szpinak, owoce: banany, awokado, maliny, a także orzechy i czekoladę [14,15]. Z oczywistych względów nie podaję tu pełnej listy tych pokarmów.

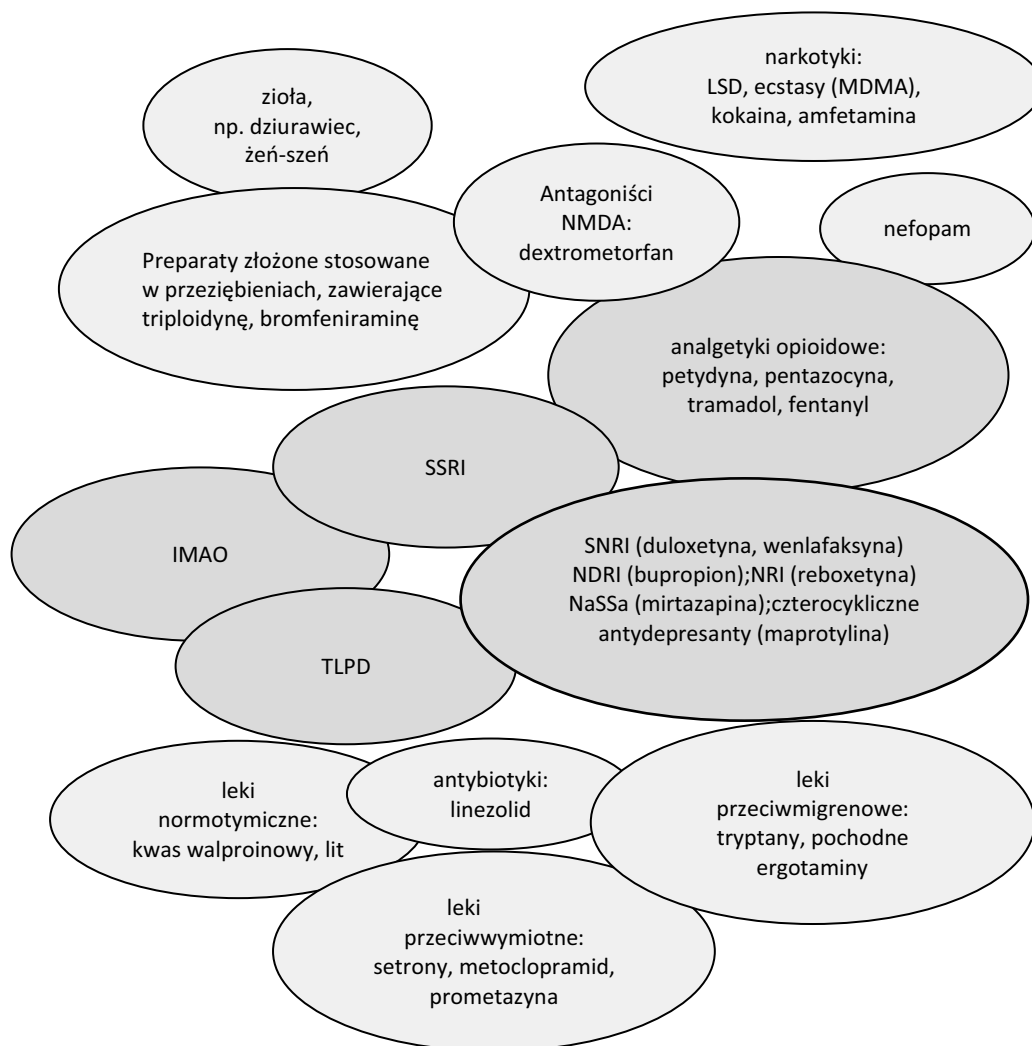
Zakaz stosowania u chorych przyjmujących IMAO leków zwiększających stężenie monoamin i serotoniny dotyczy w szczególności sympatykomimetyków o pośrednim mechanizmie działania (powodujących wyrzut noradrenaliny z pęcherzyków synaptycznych), w tym środków znieczulenia miejscowego z dodatkiem sympatykomimetyków [4]. Do leków o pośrednim mechanizmie działania należą: efedryna, pseudoefedryna, fenylefryna, oksymatazolina, ksylometazolina. Jak widać dużym problemem mogą być leki kupowane bez recepty, często w dużych ilościach przyjmowane

przez pacjentów jako leki złożone stosowane w objawowym leczeniu przeziębienia i grypy [16].

Kolejny problem to wpływ na metabolizm serotoniny. W połączeniu z substancjami pośrednio lub bezpośrednio zwiększającymi stężenie serotoniny w OUN, inhibitory MAO mogą wywołać zespół serotoninowy [17]. Mogą to być leki czy substancje, które zwiększają syntezę serotoniny (lub są źródłem jej prekursorów np. pokarmy bogate w tryptofan), zwiększają jej wydzielanie, hamują wchłanianie zwrotne, hamują metabolizm serotoniny, wreszcie bezpośrednio stymulują receptor postsynaptyczny [18].

Zespół serotoninowy może być skutkiem względ-

nego lub bezwzględnego przedawkowania (w tym samobójczego), ale najczęściej wynika z braku zachowania odpowiednich odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi lekami antydepresyjnymi, lub też zastosowania wielu leków działających na układ serotonergiczny. Ostatnio opublikowane dane sugerują, że w przypadkach, gdy trudno mówić o przedawkowaniu, indywidualna nadwrażliwość ma podłoże genetyczne [18]. Należy podkreślić, że zespół serotoninowy, jako kliniczna manifestacja hiperstymulacji neuronów serotonergicznym, jest związany głównie z pobudzeniem receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{2A} w mózgu i rdzeniu kręgowym, ale pewną rolę odgrywać mogą również:



Schemat 1. Interakcje substancji o działaniu serotonergicznym

Scheme 1. Interactions of serotonergic drugs

aktywacja noradrenergiczna, a także przeobrażenie glutaminianergiczne i GABA-ergiczne [19].

Zespół stanowi kombinację trzech grup objawów: psychopatologicznych, neurologicznych i wegetatywnych, pojawiających się i narastających w krótkim czasie (najczęściej w ciągu: od kilkudziesięciu minut do doby) od momentu, kiedy zaistniał jeden z trzech podstawowych mechanizmów przyczynowo skutkowych [20]. Pierwszy z nich to interakcje farmakodynamiczne, wtedy, kiedy pacjent jednocześnie przyjmuje dwa lub więcej leków, które synergistycznie nasilają przeobrażenie serotonergiczne. Należy przy tym podkreślić, że również leki ziołowe i wiele preparatów dostępnych bez recepty wykazuje właściwości serotonergiczne.

Mnogość i złożoność tych interakcji ilustruje poniższy schemat.

Mechanizm drugi związany jest z interakcjami farmakokinetycznymi, wynikającymi z hamującego wpływu wielu leków na aktywność izoenzymów 2D6 i 3A4 cytochromu P450, a izoenzymy te uczestniczą w metabolizmie leków nasilających przeobrażenie serotonergiczne (tabela V).

Trzeci mechanizm związany jest z umyślnym bądź nieumyślnym przedawkowaniem leków o działaniu serotonergicznym. Warto także pamiętać, że ZS może wystąpić jako konsekwencja podwyższenia dawek leków nasilających przeobrażenie serotonergiczne.

Tabela V. Leki wykazujące zdolność hamowania aktywności izoenzymów 2D6, 3A4 i 1A2

Table V. Drugs with potential of inhibition of CYP isoenzymes 2D6, 3A4 and 1A2

INHIBITORY 2D6	INHIBITORY 3A4	INHIBITORY 1A2
Amiodaron	Acetazolamid	Ciprofloksyna
Bupropion	Amiodaron	Cymetydyna
Celecoxib	Atazaivir	Disulfiram
Cymetydyna	Ciprofloksacyna	Doustne hormonalne środki
Cymetydyna	Cyklosporyna	antykonieczne
Dekstrometorfan	Cymetydyna	Enoksacyna
Dektropropoksyfen	Cyzapryd	Erytromycyna
Difenhydramina	Danazol	Flutamid
Duloksetyna	Delawirdyna	Izoniazyd
Fenotiazyny	Diltiazem	Ketokonazol
Flekainid	Doustne hormonalne środki	Klarytromycyna
Haloperidol	antykonieczne	Meksyletyna
Indinawir	Efawirenz	Moklobemid
Klomipramina	Erytromycyna	Ofloksacyna
Kwas walproinowy	Flukonazol	Norfloksacyna
Kwetiapina	Indinawir	Omeprazol
Lansoprazol	Itrakonazol	Propafenon
Meksyletyna	Izoniazyd	Tiklopidyna
Metadon	Ketokonazol	Werapamil
Metoklopramid	Klarytromycyna	
Metoprolol	Klotrimazol	
Moklobemid	Kwas walproinowy	
Nilotinib	Lopinawir	
Pindolol	Metadon	
Propafenon	Metronidazol	
Propranolol	Mifepriston	
Risperidon	Mikonazol	
Ritonawir	Mitorzab japoński	
Terbinafina	Nelfinawir	
Tiklopidyna	Nilotinib	
Timolol	Norfloksacyna	
TLPD	Omeprazol	
	Ritonawir	
	Saquinawir	
	Statyny(atorvastatyna,	
	fluvastatyna)	
	Terbinafina	
	TLPD	
	Trazodon	
	Troleandomycyna	
	Werapamil	
	Zafirlukast	

Tabela VI. Izoenzymy biorące udział w metabolizmie leków z grupy SSRI i SNRI oraz izoenzymy hamowane przez te leki (dotyczy dużych dawek)

Table VI. CYP isoenzymes included in metabolism of SSRI and SNRI drugs

LEK	IZOENZYM BIORĄCY UDZIAŁ W METABOLIZMIE LEKU	IZOENZYM HAMOWANY PRZEZ LEK
Citalopram	3A4, 2C19	3A4
Fluoksetyna	2D6, 3A4	2D6, 3A4, 2C9, 2C19
Fluwoksamina	1A2	1A2, 2D6, 2C9, 3A4, 2C19
Paroksetyna	2D6, 2C9, 3A4	2D6, 3A4, 2C19
Sertralina	2D6, 3A4	2D6, 3A4, 2C9
Wenlafaksyna	2D6, 3A4	

Istotne ryzyko rozwoju ZS każdym z w/w mechanizmów w leczeniu psychiatrycznym wiąże się ze stosowaniem SSRI oraz SNRI. Zarówno SSRI (fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram), jak i SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna, klomipramina) nie tylko nasilają przekaźnictwa serotonergiczne, ale również są aktywnie metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450. Niektóre z nich mają ponadto zdolność hamowania aktywności w/w izoenzymów. Z praktycznego punktu widzenia ryzyko niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych SSRI i SNRI jest związane z jednoczesnym podawaniem pacjentowi leków, które mają zdolność hamowania izoenzymów 2D6, 3A4 oraz 1A2 [21]. Listę tych leków przedstawia tabela VI.

Obraz kliniczny ZS może przebiegać pod postacią umiarkowaną oraz ciężką, zagrażającą życiu. Jednymi z pierwszych objawów ZS mogą być: biegunka, gorączka, dreszcze oraz pobudzenie psychoruchowe. Na tym etapie dochodzić może do bardzo wielu pomyłek diagnostycznych oraz bagatelizowania objawów. W dalszej kolejności pojawiają się zwykle: agitaacja, wygórowanie odruchów, objawy niestabilności wegetatywnej. Stwierdzić można poszerzenie źrenic, tachykardię, przyspieszenie oddechu. W zaawansowanej postaci ZS obserwuje się: mioklonie, drgawki, sztywność mięśniową, hipertermię i zlewne poty. W ciężkich postaciach może dojść do rozwoju stanu padaczkowego, kwasicy, DIC, zapaści krążeniowej, ostrej niewydolności nerek na tle rhabdomyolizy, niewydolności oddechowej oraz śmierci [15,17]. Pojawiają się również zaburzenia laboratoryjne podobne do złośliwego zespołu poneuroleptycznego (podwyższenie aktywności CPK i transaminaz).

Badania retrospektywne ujawniły szczególnie niebezpieczne zestawienia leków, prowadzące do ciężkiego, często śmiertelnego zespołu serotoni-

nowego. Były to: fenelzyna i petydyna, fenelzyna i SSRI, paroksetyna i buspiron, linezolid i citalopram, moklobemid i SSRI, tramadol i wenlafaksyna [22]. W latach 2002-2008 w mieście Victoria w Australii, odnotowano 28 przypadków śmierci z powodu zespołu serotoninowego, z czego 5 przypadków rozpoznano za życia, a pozostałe na podstawie materiału sekcyjnego i późniejszych analiz. Lekami przewijającymi się w tych raportach najczęściej były SSRI, moklobemid, tramadol oraz narkotyk ekstazy (3,4-metylenodioksymetamfetamina MDMA) [23].

W diagnozie zespołu serotoninowego warto posłużyć się kryteriami opracowanymi przez Sternbacha, w modyfikacji, którą opracowali i opublikowali Radomski i Dursun [19]. Bardzo istotne znaczenie ma również diagnostyka różnicowa, ze względu na to, iż ZS w fazie zaawansowanej bywa mylony z innymi poważnymi powikłaniami o podobnym obrazie klinicznym: złośliwym zespołem poneuroleptycznym, ośrodkowym zespołem antycholinergicznym, delirium tremens, hipertermią złośliwą, udarem cieplnym, encefalopatią wywołaną wirusem herpes, chorobami zakaźnymi [17]. Diagnostykę różnicową ZS przedstawia tabela VII.

W postaci łagodnej lub wstępnej fazy rozwoju objawów nierzadkie jest błędne diagnozowanie ZS jako zatrucia pokarmowego, stanu po nadużyciu środków psychoaktywnych czy zaostrzenia objawów zaburzenia psychicznego, na które pacjent cierpi.

ZS o łagodnie nasilonych objawach zwykle mija samoistnie w 24-48 godzin od odstawienia leków odpowiedzialnych za wystąpienie objawów. W przypadkach bardziej nasilonych objawów oprócz odstawienia leków wywołujących zespół wskazane jest wdrożenie odpowiedniej terapii farmakologicznej [24].

W farmakoterapii ZS stosujemy:

- węgiel leczniczy, w sytuacji, gdy od połknięcia

Tabela VII. Różnicowanie zespołu serotoninowego
Table VII. Differential diagnosis of serotonin syndrome

	Zespół serotoninowy	Ośrodkowy zespół antycholinergiczny	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Hipertermia złośliwa
Zastosowany lek	Serotoninergericzny	Antycholinergiczny	Antagonista dopaminy	Wziewna anestezja
Początek objawów	<12-24 godz.	< 12 h.	1-3(7) dni	30min– 24h.
Hipertermia (temp. °C)	> 41	≤38	> 41	Do 46
Żrenice	poszerzone	poszerzone	normalne	normalne
Śluzówki	Wzmożone wydzielanie	Suche	Wzmożone wydzielanie	Normalne
Skóra	Normalnego koloru, spocona	Czerwona, ciepła, sucha	Błada, spocona	Marmurkowa: sine plamy+ obszary zaczerwienienia
Odgłosy jelitowe	Wzmożone	Oslabione lub brak	Normalne lub oslabione	Oslabione
Napięcie mięśniowe	Wzmożone, zwłaszcza w kończynach górnych	Norma	Sztwywność typu „ołowianej rury”	Sztwywność podobna do <i>rigor mortis</i>
Odruchy	hiper-refleksja, konusy	Norma	Brady-refleksja	Hipo-refleksja
Zaburzenia świadomości zachowania	Agitacja, śpiączka	Agitacja, delirium	Stupor, mutyzm, śpiączka	Agitacja

leków serotoninergicznych upłynął krótki czas.

- cyproheptadynę (Peritol), która jest antagonistą receptorów 5HT_{2A}, podajemy początkowo 12 mg doustnie, a następnie 2 mg co 2 godziny, jeżeli objawy nie ustępują. Dawka podtrzymująca to 8 mg co 6 godzin.
- olanzapinę, która ma działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów 5HT_{2A} oraz wykazuje działanie sedatywne. W praktyce stroje się 10 mg podjęzykowo. W ciężkich przypadkach lek można podać domięśniowo.
- esmolol, krótko działający lek beta adrenolityczny, wskazany w przypadku tachykardii i podwyższonego ciśnienia krwi.
- nitroprusydek sodu, w przypadku znacznego wzrostu ciśnienia krwi.

W ZS nie należy stosować leków przeciwgorączkowych, propranololu, bromokryptyny oraz dantrolenu. W hipertermii, która wynika ze wzmożonego napięcia mięśni stosuje się benzodwiazepiny oraz fizyczne ochładzanie ciała. Podstawą prewencji ZS jest unikanie niekorzystnych interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami. Jedną z grup leków, które mogą prowadzić do ZS są analgetyki opioidowe [18]. W tabeli VIII dokonano podziału opioidów na te, których stosowanie jest związane z ryzykiem wystąpienia ZS

oraz te, które mogą być bezpiecznie łączone z lekami o działaniu serotoninergicznym.

Tabela VIII. Analgetyki opioidowe a ryzyko wystąpienia ZS

Table VIII. Opioids and a risk of appearance of serotonin syndrome

TAK	NIE
petydyna tramadol pentazocyna metadon dextrometorfan lewometorfan leworfanol fentanył alfentanył sufentanył remifentanył	morfina kodeina oksykodon buprenorfina nalbufina

Jeśli chodzi o analgetyki opioidowe w zespołach o śmiertelnym przebiegu prym wiedzie oczywiście petydyna, ale „goni” ją tramadol i dextrometorfan [25], a coraz liczniejsze opisy przypadków z fentanylem zaowocowały ogłoszeniem komunikatu bezpieczeństwa przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w marcu bieżącego roku [26].

Godny podkreślenia jest również fakt, iż poprzez wpływ IMAO na metabolizm innych leków poprzez inhibicję różnych podgrup CYP450, mogą one nasilać i wydłużać depresyjny wpływ na OUN alkoholu, anestetyków, leków sedatywnych, antyhistaminowych, antycholinergicznyc, przeciwd depresyjnych i analgetyków opioidowych [4].

Jak już wspomniałam, klasyczne leki z grupy IMAO należy odstawić przed planowym zabiegiem operacyjnym na tyle wcześnie, by umożliwić odnowienie się zapasów monoaminooksydazy [16,25]. Charakterystyki produktów podają okres dwutygodniowy jako wystarczający. Jednakże w sytuacji gwałtownego odstawienia leku należy się liczyć z groźbą nawrotu choroby czy zespołem z odstawienia (leki te mają potencjał uzależniający) [7], co w niektórych przypadkach jest równoznaczne z nawrotem ciężkiej halucynozы czy urojeń paranoidalnych, albo też nawrotem ciężkiej depresji z zagrożeniem próbą samobójczą [27]. Z drugiej strony, kontynuowanie leku grozi działaniami niepożądanymi związanymi z interakcjami lekowymi. Anestezjolog, o ile ma możliwość wcześniejszej konsultacji i kwalifikacji pacjenta leczonego IMAO, winien rozważyć korzyści i zagrożenia związane z kontynuacją lub odstawieniem leku [25]. W większości sytuacji, z racji specyficznych wskazań do stosowania klasycznych IMAO, konieczna jest przedoperacyjna konsultacja psychiatryczna, a odstawienie powinno się odbywać w porozumieniu z psychiatrą i pod jego nadzorem. Jeśli psychiatra stwierdzi duże zagrożenie pogorszeniem stanu psychicznego, może zalecić kontynuację leczenia, ewentualne przejście na moklobemid

na 2 tygodnie przed operacją [27]. Jeśli natomiast operacja musi się odbyć wcześniej z racji pilnych narządowych bądź życiowych wskazań, należy bazować na wiedzy: znajomości interakcji oraz bezpiecznego sposobu postępowania, zarówno bezpiecznych leków i technik anestezjologicznych, jak i postępowania w razie powikłań [2,28]. W opublikowanych w 2006 wynikach ankiety dotyczących odstawiania leków przewlekle stosowanych przed planową operacją IMAO odstawiane są w 50% przypadków [27]. Część z tych przypadków wynika zapewne z pilności wskazań, a część, z przeciwwskazań do odstawienia leku.

Trzeba też nadmienić, że IMAO bywają stosowane nielegalnie przez osoby, które leczą się na własną rękę kupując leki przez Internet, jak również przez lekomanów celem wzmocnienia efektów działania innych leków czy substancji chemicznych. Fora internetowe tych osób pełne są informacji o interakcjach IMAO, w tym o konieczności poinformowania anestezjologa o ich przyjmowaniu (sic!)

Na marginesie tych rozważań warto również wspomnieć, że od setek lat, na całym świecie spożywano naturalnie występujące w roślinach inhibitory MAO. Jako substancje silnie działające budziły żywe zainteresowanie pośród szamanów, czarowników, znachorów, i stosowane były często łącznie ze związkami o działaniu sympatykomimetycznym i serotonergicznym, celem odurzania się i wywoływania halucynacji. Najbardziej znanym połączeniem tego typu jest ayahuasca (czyt. ajałaska). Jest to napój z tzw. pnącza wizji (albo pnącza śmierci), spożywany od wieków rytualnie w Ameryce Południowej przez tamtejszych szamanów

Tabela IX. Rośliny i zawarte w nich substancje psychoaktywne

Table IX. Plants contains a psychotropic substances

Alkaloidy harmalowe (np. harmalina, harmina) Przykłady: ruta stepowa (<i>peganum harmala</i>) ayahuasca (<i>banisteriopsis caapi</i>) passiflora dziurawiec terpeny: miłorząb dwukłapowy rhodiolin: różeniec górski griffonia	Katynony (np. katyna) Przykład: czuwaliczka jadalna (<i>catha edulis</i>) MDMA (extasy) DMT (dimetylotryptamina) w <i>psychotria viridis</i> kokaina amfetamina leki „na gripę i przeziębienie” różne stymulanty np. dla kulturystów popularne używki (np. kofeina, teina w dużych ilościach)
--	--

(ale i przez dwa zgromadzenia religijne oficjalnie zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych). Jego głównymi składnikami są napar z kłącza liany *banisteriopsis caapi* oraz DMT (dimetylotryptamina) uzyskiwana z rośliny *psychotria viridis*. Po spożyciu dochodzi do gwałtownych wymiotów, częsty jest paniczny strach i doznanie umierania. Potem następują fantastyczne, kolorowe wizje pełne zwierząt i jaskrawych elementów. Piciu wywaru przypisuje się moc uzdrawiającą, uwalniającą od depresji, psychoz i uzależnień. Współcześnie, w dobie powszechnego zagubienia, poszukiwania wciąż nowych doznań i renesansu zainteresowania religiami pogańskimi i szamanizmem, organizowane są wycieczki np. do Holandii, których celem są obrzędy szamańskie, a głównym punktem programu spożywanie ayahuaski.

Inne odpowiedniki składników ayahuaski to na przykład alkaloidy harmalowe występujące w rucie stepowej (*peganum harmala*) i katynony – obecne w czuwaliczce jadalnej (*catha edulis*). Inne, najpopularniejsze źródła tych substancji zawiera tabela IX [29-32].

▪ Selektywne inhibitory MAO

Moklobemid (Moclar, Mocloxil, Mobemid, Aurorix) - selektywny i odwracalny inhibitor MAO-A (RIMA) jest coraz powszechniej stosowany w leczeniu depresji, często jako lek pierwszego rzutu [33]. Jego $T_{1/2}$ wynosi 1-3 godzin, a normalna aktywność monoaminooksydazy jest stwierdzana po 12 h. Charakterystyka produktu zaleca odstawienie leku w dniu operacji, a więc przyjęcie ostatniej dawki w przeddzień zabiegu. Nie należy go stosować przy równoczesnym leczeniu selegiliną i lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, opioidami, innymi inhibitorami MAO, mimo, że wystąpienie interakcji

jest mniej prawdopodobne [15,17]. Ulotka dla pacjenta zaleca również daleko idącą ostrożność: podczas stosowania nie wolno jeść bogatych w tyraminę produktów i stosować leków sympatykomimetycznych bez porozumienia z lekarzem [2].

Stosowana w leczeniu choroby Parkinsona selegilina (Jumex, Apo-Selin, Segan, Selgres) jest selektywnym inhibitorem MAO-B. Przyjmowanie zwykle stosowanej, maksymalnej dawki dobowej 10mg, nie wiąże się z ograniczeniami zarówno dietetycznymi, jak i lekowymi [17]. Podobnie jest w przypadku stosowania systemu transdermalnego EMSAM (USA), pozwala on bowiem na ominięcie tzw. efektu pierwszego przejścia [15]. Jednak selegilina w dawce przekraczającej 10mg/dobę traci swą selektywność, zyskując potencjał wywoływania tak zespołu serotoninowego, jak i przełomu nadciśnieniowego, co wymaga postępowania jak dla klasycznych IMAO [25]. Tak więc ostawienie leku przepisanego w dawce wyższej powinno się odbywać pod kontrolą neurologa, który ewentualnie zmieni dawkowanie innych leków przeciwparkinsonowskich.

W roku 2006 zebrała się grupa robocza psychiatrów i anestezjologów oceniająca ryzyko okołoperacyjne u pacjentów leczonych lekami antydepresyjnymi, która zaproponowała, by zakwalifikować do klasy III ASA wszystkich chorych przyjmujących IMAO [27].

W ocenie tej wzięto pod uwagę ryzyko zarówno odstawienia, jak i kontynuacji terapii trzema podstawowymi grupami leków, a także zasadność przedoperacyjnej konsultacji psychiatrycznej. W tabeli X przedstawiono rezultaty tych rozważań.

Czy w sytuacji, gdy udało się w bezpieczny sposób i z odpowiednim wyprzedzeniem odstać IMAO przed znieczuleniem anestezjolog może być spokojny i nie spodziewać się kłopotów w trakcie ane-

Tabela X. Ryzyko związane z przewlekłym leczeniem antydepresyjnym i proponowany sposób postępowania
Table X. A risk related to chronic antidepressant treatment and suggested proceeding

	IMAO klasyczne	TLPD	SSRI
Interakcje	znaczne ryzyko	znaczne ryzyko	znaczne ryzyko
Czy odstawić	tak	tak	nie
Zespół odstawienny	groźny	znaczący	znaczący
Niebezpieczeństwo nawrotu	istnieje	istnieje	istnieje
Konsultacja psychiatryczna	zawsze	zawsze	według wskazań
ASA	III	II lub III	I lub II

stezji? Niestety, nie do końca. Opisywane są bowiem przypadki głębokiej śród- i pooperacyjnej hipotensji u chorych, którzy odstawili IMAO na 3 tygodnie przed znieczuleniem. Wpływ na to zjawisko ma zapewne redukcja liczby i aktywności receptorów adrenergicznych α i β , a co za tym idzie, spadek reaktywności na wazopresory (w tym również endogenne katecholaminy). Dodatkową rolę odgrywa paradoksalnie pełna aktywność MAO, a obraz dopełniają leki anestezjologiczne ze swoim depresyjnym wpływem na układ krążenia i blokada centralna [34]. Wydaje się, że przynajmniej u niektórych pacjentów powrót prawidłowej funkcji receptorów adrenergicznych zajmuje więcej niż 3 tygodnie, a jest to z pewnością uzależnione od czasu trwania terapii IMAO.

O ile nie ma możliwości przerwania leczenia IMAO przed zabiegiem operacyjnym prawidłowy sposób postępowania polega na stosowaniu bezpiecznych leków i technik anestezjologicznych [4]. Główne założenia zostaną tu pokrótce przedstawione.

Na etapie przygotowania należy:

- zastosować premedykację benzodiazepinami
- zapewnić pełne monitorowanie podstawowe plus pomiar ciśnienia tętniczego metodą inwazyjną plus pomiar temperatury

Na etapie indukcji:

- zminimalizować odpowiedź adrenergiczną na laryngoskopię i intubację
- dozwolone są wszystkie środki do indukcji dożylniej z wyjątkiem ketaminy
- środki zwiotczające są bezpieczne, ale nie należy stosować pankuronium, a dawkę sukcylinycholiny, o ile jest konieczna, zredukować (IMAO hamują aktywność cholinesterazy)
- środki wziewne są bezpieczne
- do znieczuleń regionalnych stosować środki bez adrenaliny
- bardzo powoli osiągać pożądany poziom znieczulenia (preferowane techniki ciągłe)

Podczas fazy podtrzymywania znieczulenia:

- należy unikać zbyt płytkiego znieczulenia, niestabilności hemodynamicznej
- w leczeniu hipotensji stosować bolusy płynów, przeciwwskazane są sympatykomimetyki działające pośrednio (efedryna, fenylefryna), należy zastąpić je bezpośrednimi (noradrenalina, adrenalina) w zredukowanej dawce
- w razie wystąpienia hipertensji podawać leki działające bezpośrednio na naczynia lub leczyć

alfa-blokadą np. fentolaminą

W okresie pooperacyjnym:

- stosować leki nieopiodowe jako standard
- w razie konieczności stosowania opioidów - preferowana jest morfina
- leczyć skutecznie ból: rozważyć PCA

Dostępnych jest już obecnie wiele doniesień opisujących pozbawione powikłań znieczulenia u chorych leczonych IMAO, z zastosowaniem wszystkich popularnych anestetyków, środków zwiotczających i przeciwbólowych. Część z nich dotyczy również pacjentek położniczych [35-38].

Pacjentów leczonych klasycznymi IMAO nie spotkamy często w ogólnej praktyce szpitalnej. Z pewnością częściej mają z nimi do czynienia anestezjolodzy pracujący na co dzień w szpitalach psychiatrycznych, szczególnie, że pewien renesans przeżywa obecnie terapia elektrowstrząsami, a jest to zabieg wymagający znieczulenia ogólnego. Może się jednakże zdarzyć, że pilnej operacji będzie wymagać cudzoziemiec leczony IMAO, przebywający w Polsce czasowo, albo chory z ciężką, oporną na leczenie depresją, u którego zastosowano IMAO jako lek ostatniej szansy. Konieczna jest więc nadal znajomość interakcji i działań niepożądanych IMAO, jak również bezpiecznej drogi przeprowadzenia pacjenta przez okres okołoperacyjny. Natomiast zdecydowanie częściej spotkamy pacjentów leczonych selektywnymi inhibitorami MAO-A i MAO-B. Tu ryzyko powikłań jest znacznie mniejsze, leki te nie wymagają wcześniejszego odstawienia, jednak nadal zalecana jest daleko idąca ostrożność.

Jak wynika z przedstawionego materiału, stosowanie IMAO w okresie okołoperacyjnym jest problemem złożonym. Z praktycznego punktu widzenia, oprócz ostrożności i wyczulenia na ewentualne objawy działań niepożądanych, konieczna jest indywidualizacja terapii, która powinna zredukować ryzyko wystąpienia powikłań.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Gronkiewicz

I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM
Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus

ul. Lindleya 4; 02-005 Warszawa

☎ (+48 22) 502 17 21

✉ magdalenagronkiewicz@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Youdim MB, Bakhle YS. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br J Pharmacol* 2006;147 Suppl 1: 287-96.
2. Livingston MG, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf* 1996;14(4):219-27.
3. Drożak J, Kozłowski M. Oksydaza monoaminowa jako miejsce działania leków. *Postepy Hig Med Dosw* 2006;60:498-515.
4. Stack CG, Rogers P, Linter SPK. Monoamine oxidase inhibitors and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1988;60:222-7.
5. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:295-309.
6. Foley P, Gerlach M, Youdim MB, Riederer P. MAO-B inhibitors: multiple roles in the therapy of neurodegenerative disorders? *Parkinsonism Rel Disord* 2000;6:25-47.
7. Antosik-Wójcińska AZ, Bzinkowska D, Chojnacka M, Święcicki Ł, Torbiński J. „Uzależnienie” od fenelzyny – opis przypadku. *Psychiatr Pol* 2013;1:127-34.
8. Riederer P, Lachenmayer L, Laux G. Clinical applications of MAO-inhibitors. *Curr Med Chem* 2004;11:2033-43.
9. Nowakowska E, Chodera A. Monoamine oxidase inhibitors of the new generation. *Pol Merkuriusz Lek* 1997;3(13):1-4.
10. Evans-Prosser CDG. The use of pethidine and morphine in the presence of monoamine oxidase inhibitors. *Br J Anaesth* 1968;40:279-82.
11. Wells DG, Bjorksten AR. Monoamine oxidase inhibitors revisited. *Can J Anaesth* 1989;36:64-74.
12. Boakes AJ, Laurence DR, Teoh PC, et al. Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man. *BMJ* 1973;1:311-5.
13. Finberg JP, Tenne M. Relationship between tyramine potentiation and selective inhibition of monoamine oxidase types A and B in the rat vas deferens. *Br J Pharmacol* 1982;77:13-21.
14. <http://www.empowher.com/media/reference/low-tyramine-diet>
15. Stahl SM, Felker A. Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants. *CNS Spectr* 2008;13(10):855-70.
16. Hindle AT, Columb MO, Shah MV. Drug interactions and anaesthesia. *Curr Anaesth Crit Care* 1995;6:103-12.
17. Martin TG. Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med* 1996;28:520-6.
18. Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:284-7.
19. Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses* 2000;55(3):218-24.
20. Siwek M, Woron J. Wybrane powikłania i działania niepożądane leczenia normotymicznego. W: Dudek, Siwek, Rybakowski (red.). *Choroba afektywna dwubiegunowa - wyzwania terapeutyczne*. Poznań: Termedia; 2013.
21. Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, et al. *Pharmacotherapy principles and practice*. New York: Mc Graw-Hill; 2013.
22. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006;59:1046-51.
23. Pilgrim JL, Gerostamoulos D, Drummer OH. Deaths involving serotonergic drugs. *Forensic Sci Int* 2010;198:110-7.
24. Johnson JT. *Critical Care Pharmacotherapeutics*. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2013.
25. Chui PT, Chung DC. Medications to withhold or continue in the preoperative consultation. *Curr Anaesth Crit Care* 1998;9:302-6.
26. <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/komunikat-do-fachowych-pracownikow-ochrony-zdrowia-dot-produktu-leczniczego-durogestic>
27. Huyse FJ, Touw DJ, van Schijdel RS, de Lange JJ, Slaets J. Psychotropics drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. *Psychosomatics* 2006;47(1):8-22.
28. Smith MS, Muir H, Hall R. Perioperative management of drug therapy, clinical considerations. *Drugs* 1996;51:238-59.
29. http://books.google.com/books?id=2c2K-epbCDQC&pg=PA237&lpg=PA237&dq=harmaline+antidepressant&source=web&ots=IrcpVr4R_H&sig=5FvlyskKEN7Hb4_YjfgoZM8rsTg
30. Herraiza T, González D, Ancín-Azpilicueta C, Aránb VJ, Guillén H. β -Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol* 2010;48(3):839-45.
31. van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt PA, Hostettmann K. Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *J Ethnopharmacol* 2009;122(2):397-401.
32. Kong LD, Cheng C, Tan RX. Inhibition of MAO A and B by some plant-derived alkaloids, phenols and anthraquinones. *Ethnopharmacol* 2004;91:351-5.
33. Nair NP, Ahmed SK, Kin NM. Biochemistry and pharmacology of reversible inhibitors of MAO-A agents: focus on moclobemide. *J Psychiatry Neurosci* 1993;18(5):214-25.
34. Sprung J, Distel D, Grass J, Bloomfield EL, Lavery IC. Cardiovascular collapse during anesthesia in a patient with preoperatively discontinued chronic MAO inhibitor therapy. *J Clin Anesth* 1996;8:662-5.
35. O'Hara Jr. JF, Maurer WG, Smith MP. Sufentanil-isoflurane-nitrous oxide anesthesia for a patient treated with monoamine oxidase inhibitor and tricyclic antidepressant. *J Clin Anesth* 1995;7:148-50.
36. Pavy T, Kliffer AP, Douglas MJ. Anaesthetic management of labour and delivery in a woman taking long-term MAOI. *Can Anaesth*

1995;42(7):618-20.

37. Martyr JW, Orlikowski CE. Epidural anaesthesia, ephedrine and phenylephrine in a patient taking moclobemide, a new monoamine oxidase inhibitor. *Anaesthesia* 1996;51(12):1150-2.
38. Ure DS, Gillies MA, James KS. Safe use of remifentanyl in a patient treated with monoamine oxidase inhibitor phenelzine. *Br J Anaesth* 2000;84:414-6.