FARMAKOTERAPIA W PSYCHIATRII I NEUROLOGII, 2009, 1, 31–35

Praca pogl dowa
Review

DOMINIK STRZELECKI

Ampakiny. Zastosowanie CX516 w leczeniu schizofrenii

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych UM w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Ampakiny są stosunkowo nową, niejednorodną grupą substancji, których właściwości próbuje się wykorzystać w leczeniu schizofrenii. Są to agoniści receptora AMPA układu glutaminergicznego, mechanizm ich działania, choć niejasny, prawdopodobnie wiąże się z pośrednim wpływem na receptor NMDA. Zależny od pobudzenia receptora AMPA impuls elektryczny powoduje usunięcie jonu Mg^{2+} z wnętrza receptora NMDA, co stanowi pierwszy etap uruchomienia przepływu jonów przez kanał NMDA. Nasilenie transmisji glutaminergicznej poprzez zmniejszenie postulowanej w schizofrenii hipofunkcji receptora NMDA ma odpowiadać za obserwowaną poprawę stan klinicznego, głównie w zakresie objawów negatywnych i kognitywnych. W artykule przedstawiono najważniejsze właściwości receptora AMPA, ogólną charakterystykę ampakin oraz wyniki dotychczas opublikowanych badań klinicznych, głównie z zastosowaniem ampakiny CX516.

SUMMARY

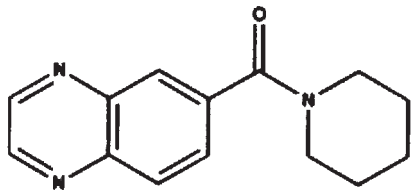
Ampakines are a new group of glutamatergic system modulators with potential beneficial influence on schizophrenic symptomatology what is suggested by outcome of a few published preclinical and clinical studies. Ampakines are agonists of ionotropic AMPA receptor secondarily induce NMDA receptor excitation. Intensification of glutamatergic transmission and normalization of hypoNMDA state is accountable for negative and cognitive symptom improvement. Article describes important properties of AMPA receptor, ampakines and presents results of clinical trials with AMPA agents, mostly concerning CX516.

Słowa kluczowe: schizofrenia, ampakiny, receptor AMPA, CX516, układ glutaminergiczny
Key words: schizophrenia, ampakines, AMPA receptor, CX516, glutamatergic system

Układ glutaminergiczny, największy pobudzający układ mózgu, koncentruje w ostatnich latach coraz większą uwagę psychofarmakologów i klinicystów. Szczególnie obiecujące wyniki badań dotyczą modulowania czynności tego układu neurotransmisyjnego w schizofrenii i otępieniach. Założenia teorii wskazującej na udział układu glutaminergicznego w genezie schizofrenii uzupełnia założenia powszechnie akceptowanej teorii dopaminergicznej. Twórcą koncepcji łączącej zaburzenia funkcji układu dopaminergicznego i innych układów monoaminergicznych z dysfunkcją układu glutaminergicznego jest Arvid Carlsson (2001). W ostatnim czasie coraz więcej danych wskazuje na to, że zmiany prowadzące do wystąpienia psychozy w największym stopniu dotyczą neuronów dopaminergicznych, ale również pobudzających glutaminergicznych i bezpośrednio z nim funkcjonalnie związanych hamujących interneuronów gabaergicznych. Obserwacje kliniczne wspierają te założenia; wiek, w którym zwykle pojawiają się objawy schizofrenii odpowiada wiekowi, w którym pojawia się wrażliwość na antagonistów glutaminergicznego receptora NMDA (fencyklidyna, ketamina) – używanie ich może doprowadzić do pojawienia się psychozy, której obraz wiernie naśladuje objawy schizofrenii, w tym także objawy negatywne i kognitywne.

W obrębie układu glutaminergicznego wyróżniono receptory należące do 2 podstawowych grup: recep-

Rycina 1. CX516 (wzór strukturalny)



1998; Goff i wsp., 2001; Goff i wsp., 2008), łagodne zaburzenia poznawcze (Johnson i Simmon, 2002), ADHD (Danysz, 2002) i zespół łamliwego chromosomu X (Berry-Kravis i wsp., 2006). Czas półtrwania CX516 wynosi u człowieka 45-60 minut, substancja dobrze przechodzi przez barierę krew-mózg, jednak potencjał agonistyczny wobec receptora AMPA jest dość słaby.

MECHANIZM DZIAŁANIA AMPAKIN

Nie określono dotychczas jednoznacznie mechanizmu działania ampakin w schizofrenii. Podejrzewa się, że wzrost transmisji zależnej od receptora AMPA i uzyskana tą drogą depolaryzacja błony komórkowej powoduje, niezbędne do aktywacji receptora NMDA, usunięcie z jego wnętrza jonu magnezu (Malinow i Malenka, 2002). Brak Mg^{2+} oraz związanie kwasu glutaminowego i glicyny powoduje otwarcie kanału receptora NMDA i przepływ jonów wapnia, sodu i potasu. Ma to prowadzić do normalizacji przekaźnictwa glutaminergicznego w hipokampie i projekcjach czołowych oraz wtórnie prowadzić również do poprawy transmisji dopaminergicznej w obrębie kory przedczołowej, prowadząc do poprawy w zakresie pierwotnych objawów negatywnych i zaburzeń funkcji poznawczych, m.in. poprzez nasilenie długotrwałego wzmocnienia (ang.) podstawowego zjawiska w procesach pamięciowych (Platenik i wsp., 2000).

BADANIA NA ZWIERZĘTACH

Wczesne informacje dotyczące właściwości ampakiny CX516 pochodzą, co typowe, z eksperymentów na zwierzętach laboratoryjnych. Jednorazowe podanie CX516 szczurom powodowało usprawnienie pamięci operacyjnej (Staubli i wsp., 1994). 17-dniowe stosowanie (CX516 podawano co 2. dzień) spowodowało lepsze wykonanie testu pamięci operacyjnej DNMS ( ) (Hampson i wsp., 1998). Zaobserwowano również, że przy stosowaniu CX516 wzrasta częstość impulsacji w warstwach CA1 i CA3 hipokampa (Hampton i wsp., 1998), co może odpowiadać za usprawnienie pamięci. CX516 dodana do klozapiny lub klasycznych neuroleptyków powoduje synergistyczne tłumienie pobudzenia indukowanego metamfetaminą (Larson i wsp., 1996; Johnson i wsp., 1999). Co więcej, klozapina, haloperidol lub CX516 podawane oddzielnie umiarkowanie i z podobną efektywnością tłumią zachowania wywołane metamfetaminą, połączenie wymienionych leków z CX516 istotnie zmniejsza obserwowane pobudzenie, wskazuje to na przeciwpsychotyczny potencjał ampakiny, a działanie wespół z lekami przeciwpsychotycznymi daje efekt synergii (Johnson i wsp., 1999).

BADANIA KLINICZNE

Pierwsze projekty, związane z wpływem na receptory AMPA u chorych ze schizofrenią, polegały na podawaniu piracetamu, który jednak ma bardzo słabe powinowactwo do AMPA. Opublikowano dotychczas 2 takie badania w odstępie 20-letnim (1979 i 1999). Wyniki pierwszego (N=27; dawka 4,8 g/dobę) wskazują na poprawę funkcji poznawczych, co określono jako „poprawę procesów poznawczych zaangażowanych w wykonanie testów", bez wyraźnego wpływu na inne objawy schizofrenii (Dimond i wsp., 1979). W nowszym badaniu (Noorbala i wsp., 1999), które objęło 30 pacjentów, stosowano haloperidol w dawce dobowej 30 mg, dodatkowo podając piracetam (3,2 g) lub placebo. Podawanie haloperidolu z piracetamem okazało się istotnie skuteczniejsze niż samego haloperidolu, co oceniono przy pomocy PANSS i dotyczyło całkowitej punktacji, jak również podskal objawów pozytywnych, negatywnych i ogólnej psychopatologii.

Podawanie zdrowym ochotnikom CX516 miało korzystny wpływ na ich funkcje poznawcze, np. wykazano poprawę w zadaniu polegającym na powtarzaniu nonsensownych sylab po 5 minutach przerwy (Lynch i wsp., 1996). W podobnym badaniu u osób w wieku podeszłym również odnotowano poprawę, jednak mniejszą niż w młodszej grupie (Lynch i wsp., 1997). Niska dawka ampakiny, podawana grupie młodych ochotników, spowodowała istotną poprawę w testach poznawczych (np. rozpoznawanie zapachów, kojarzenie obrazów) (Ingvar i wsp., 1997).

Dotychczas opublikowano 3 badania kliniczne z zastosowaniem ampakiny CX516 u chorych ze schizofrenią. Pierwsze z nich należy uznać jako kazuistyczną próbę zastosowania środka u 4 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lekoopornej. Odnotowano brak efektu przeciwpsychotycznego (Marenco i wsp., 1998).

Drugie, większe, trwające 4 tygodnie badanie, kontrolowane placebo, objęło 19 pacjentów leczonych klozapiną i CX516 (w dawce dobowej 900-1200 mg). U leczonych CX516 uzyskano poprawę w zakresie uwagi i pamięci – efekt standardowy ( ) > 0,8 odnotowano w 5-punktowym teście pamięci Randta i Punkcie Uwaga w SANS, dla części B testu łączenia punktów wyniósł on 0,79. Poprawa częściowa utrzymywała się po 2 tygodniach po odstawieniu CX516 (Goff i wsp., 2001).

Trzecie, 4-tygodniowe, kontrolowane placebo badanie ukończyło 95 pacjentów, leczonych klozapiną, olanzapiną i risperidonem. W grupie CX516 (900 mg ampakiny dziennie) obserwowano brak istotnej poprawy w zakresie symptomatologii schizofrenii, w tym funkcji poznawczych (stosowano szeroką baterię testów kognitywnych, m.in. Kalifornijski Test Uczenia Werbalnego (CVLT), Test sortowania kart Wisconsin (WCST), Test łączenia punktów (TMT), Letter-Number Span, Grooved Pegboard Test – z testu Wechslera), Test Fluencji). U chorych otrzymujących CX516 częściej występowało zmęczenie, zaburzenia snu i zaburzenia gastryczne, przy jednak ogólnie dobrej tolerancji. Co więcej grupa placebo uzyskała większą poprawę w całkowitej punktacji PANSS. Z uwagi na wcześniejsze liczne doniesienia o zmniejszonej efektywności oddziaływań glutaminergicznych w połączeniu z klozapiną, pacjentów podzielono pod kątem przyjmowanego leku przeciwpsychotycznego na dwie podgrupy – przyjmujących klozapinę i przyjmujących olanzapinę lub risperidon. Analiza statystyczna tych 2 podgrup nie wykazała jednak istotnych różnic w zakresie objawów negatywnych i kognitywnych (Goff i wsp., 2008).

PODSUMOWANIE

Stymulacja przekaźnictwa glutaminergicznego może być istotnym uzupełnieniem terapii lekami przeciwpsychotycznymi, wskazują na to wyniki badań klinicznych. Poziom osiąganej w ten sposób poprawy jest umiarkowany, stąd ciągłe poszukiwania nowych, efektywniejszych sposobów oddziaływania farmakoterapeutycznego. Farmakologów nadal najbardziej interesuje receptor NMDA, zaś badania możliwości modulowania funkcji receptora AMPA oraz receptorów metabotropowych znajdują się w fazie początkowej. Opisane tu badania kliniczne przynoszą niejednoznaczne, niezbyt optymistyczne wyniki, choć należy podkreślić, że objęły niewielką grupę pacjentów, a skuteczność ampakiny CX516 oceniana była w grupie chorych lekoopornych. Aby prawidłowo ocenić potencjał ampakin w leczeniu schizofrenii, należy zwiększyć liczebność grup pacjentów oraz użyć substancji o korzystniejszym profilu farmakokinetycznym (np. dłuższy okres półtrwania) i farmakodynamicznym (wyższe powinowactwo do receptora AMPA), mogących efektywniej wpływać na przekaźnictwo glutaminergiczne. Kolejne substancje badane są pod kątem użyteczności w leczeniu schizofrenii, wyników tych projektów dotychczas nie opublikowano.

Ampakiny działają na początku procesu związanego z pobudzeniem receptora NMDA. Nowym pomysłem, wynikającym z podsumowania dotychczasowych prób klinicznych, mogłoby być połączenie ampakin wraz z koagonistami miejsca glicynowego receptora NMDA lub inhibitorami transportera glicynowego, które działają na późniejszym etapie pobudzenia glutaminergicznego. Mogłoby to przynieść efekt synergii i zwiększenie skuteczności terapii w porównaniu do wyników stosowania ich oddzielnie.

PIŚMIENNICTWO

1. Arai AC, Kessler M. Pharmacology of ampakine modulators: from AMPA receptors to synapses and behavior. Curr Drug Targets 2007; 8: 583-602.
2. Arai AC, Xia YF, Rogers G, Lynch G, Kessler M. Benzamide-type AMPA receptor modulators form two subfamilies with distinct modes of action. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 1075-1085.
3. Berry-Kravis E, Krause SE, Block SS, Guter S, Wuu J, Leurgans S i wsp. Effect of CX516, an AMPA-modulating compound, on cognition and behavior in fragile X syndrome: a controlled trial. J Child Adolesc Psychopharmacol 2006; 16: 525-540.
4. Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. Network interactions in schizophrenia – therapeutic implications. Brain Res Brain Res Rev 2000; 31: 342-349.
5. Danysz W. CX-516 Cortex pharmaceuticals. Curr Opin Investig Drugs 2002; 3: 1081-1088.
6. Dimond SJ, Scammell RE, Pryce IG, Huws D, Gray C. Some effects of piracetam (UCB 6215, Nootropyl) on chronic schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 1979; 64: 341-348
7. Goff DC, Lamberti JS, Leon AC, Green MF, Miller AL, Patel J i wsp. A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2008; 33: 465-472.
8. Goff DC, Coyle JT: The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment .f schizophrenia. Am J Psychiatry 2001; 158: 1367-1377.
9. Goff DC, Leahy L, Berman I, Posever T, Herz L, Leon AC i wsp. A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2001; 21: 484-487.
10. Hampson RE, Rogers G, Lynch G, Deadwyler SA. Facilitative effects of the ampakine CX516 on short-term memory in rats: correlations with hippocampal neuronal activity. J Neurosci 1998; 18: 2748-2763.
11. Ingvar M, Ambros-Ingerson J, Davis M, Granger R, Kessler M, Rogers GA i wsp. Enhancement by an ampakine of memory encoding in humans. Exp Neurol 1997; 146: 553-559.
12. Ito I, Tanabe S, Kohda A, Sugiyama H. Allosteric potentiation of quisqualate receptors by a nootropic drug aniracetam. J Physiol (Lond) 1990; 424: 533–543.

13. Johnson SA, Simmon VF. Randomized, double-blind, placebo-controlled international clinical trial of the Ampakine CX516 in elderly participants with mild cognitive impairment: a progress report. J Mol Neurosci 2002; 19: 197-200.
14. Johnson SA, Luu NT, Herbst TA, Knapp R, Lutz D, Arai A i wsp. Synergistic interactions between ampakines and antipsychotic drugs. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289: 392-397.
15. Keinanen K, Wisden W, Sommer B, et al.: A family of AMPA-selective glutamate receptors. Science 1990; 249: 556-560.
16. Larson J, Quach CN, LeDuc BQ, Nguyen A, Rogers GA, Lynch G. Effects of an AMPA receptor modulator on methamphetamine-induced hyperactivity in rats. Brain Res 1996; 738: 353-356.
17. Lynch G, Granger R, Ambros-Ingerson J, Davis CM, Kessler M, Schehr R. Evidence that a positive modulator of AMPA-type glutamate receptors improves delayed recall in aged humans. Exp Neurol 1997; 145: 89-92.
18. Lynch G, Kessler M, Rogers G, Ambros-Ingerson J, Granger R, Schehr RS. Psychological effects of a drug that facilitates brain AMPA receptors. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11: 13-19.
19. Malenka R. Synaptic plasticity and AMPA receptor trafficking. Ann N Y Acad Sci 2003; 1003: 1-11.
20. Malinow R, Malenka RC. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. Annu Rev Neurosci 2002; 25: 103–126.
21. Marenco S, Egan MF, Goldberg TE, Knable MB, McClure RK, Winterer G i wsp. Preliminary experience with an ampakine (CX516) as a single agent for the treatment of schizophrenia: a case series. Schizophr Res 2002; 57: 221-226.
22. Noorbala AA, Akhondzadeh S, Davari-Ashtiani R, Amini-Nooshabadi H. Piracetam in the treatment of schizophrenia: implications for the glutamate hypothesis of schizophrenia. J Clin Pharm Ther 1999; 24: 369-374.
23. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. J Psychiatr Res 1999; 33: 523-533.
24. Platenik J, Kuramoto N, Yoneda Y. Molecular mechanisms associated with long-term consolidation of the NMDA signals. Life Sci 2000; 67: 335-364.
25. Sommer B, Monyer H, Wisden W, Verdoorn TA, Burnashev N, Sprengel R, i wsp. Glutamate-gated ion channels in the brain. Genetic mechanism for generating molecular and functional diversity. Arzneimittelforschung 1992; 42: 209-210.
26. Sommer B, Keinänen K, Verdoorn TA, Wisden W, Burnashev N, Herb A i wsp. Flip and flop: a cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS. Science 1990; 249: 1580-1585.
27. Staubli U, Rogers G, Lynch G. Facilitation of glutamate receptors enhances memory. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 777-781.
28. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Zaburzenia neurotransmisji glutaminianergicznej w schizofrenii. Post Psych Neurol 2003; 12: 183-192.
29. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Glicyna i jej znaczenie w terapii schizofrenii. Post Psych Neurol 2003; 12: 193-200.