

*Maria Jessa, Maciej Nazar, Adam Płaźnik*

## **Antagoniści aminokwasów pobudzających w farmakoterapii chorób układu nerwowego**

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego  
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa  
Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej  
Akademia Medyczna, Warszawa

### **Streszczenie**

Autoryzy prezentują aktualne dane, dotyczące neurobiologicznych podstaw stosowania antagonistów aminokwasów pobudzających w klinice. Mimo że związki te nie są obecnie powszechnie stosowane w terapii chorób układu nerwowego, istnieją teoretyczne wskazania do testowania ich skuteczności w chorobie Parkinsona, depresji, padaczce, schorzeniach neurodegeneracyjnych i stanach niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego.

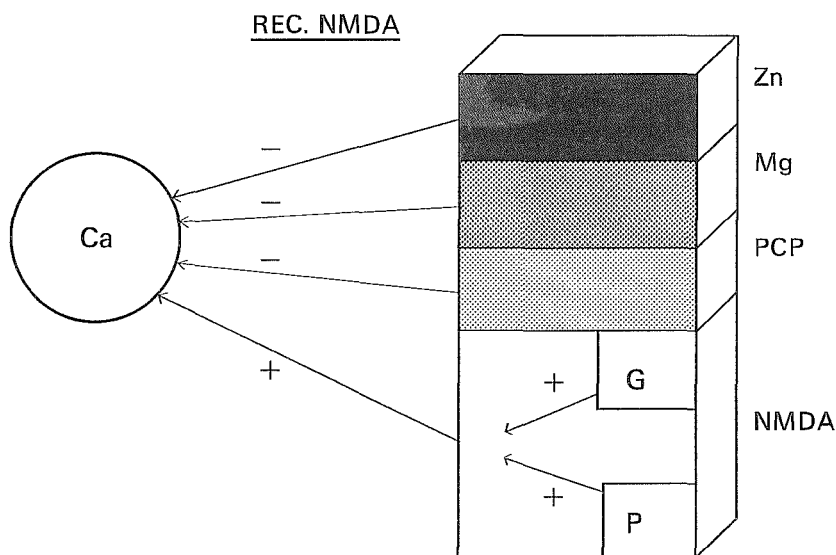
### **Summary**

The authors review the present state of knowledge related to neurobiological principles of clinical application of antagonists of excitatory amino acids. Despite of the fact that at present this class of drugs is not widely used in the therapy of the neurologic and psychiatric disturbances, there is a sound theoretical background to start clinical trials in Parkinson's disease, epilepsy, neurodegenerative disorders and in the brain ischemia.

Aminokwasy pobudzające, a w szczególności kwas 1-glutaminowy i 1-asparginowy występują w ośrodkowym układzie nerwowym w bardzo wysokim stężeniu, tworząc zaledwie kilka dość zwartych dróg nerwowych (Scatton, 1993). Ich wszechstronne i stosunkowo równomierne rozmieszczenie oraz zawartość wielokrotnie przekraczająca poziomy klasycznych neuroprzekazników powoduje, że biorą one udział w różnorodnych fizjologicznych procesach i patologicznych zaburzeniach czynności mózgu. Działanie aminokwasów pobudzających depolaryzujące komórki nerwowe równoważy wpływ hamujący innych neuroprzekazników, jak kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego, glicyny i tauryny. Dynamiczna równowaga między bodźcami aktywującymi i blokującymi transmisję nerwową jest warunkiem utrzymania homeostazy na poziomie neuronu i mózgowia.

Kwas glutaminowy i asparginowy aktywują zarówno receptory jonotropowe (NMDA oraz AMPA/kainowe), związane z przepływem jonów sodu, potasu i wapnia, jak i metabotropowe (Cunningham i in., 1993). Z punktu

widzenia zaawansowania badań klinicznych największym zainteresowaniem cieszą się związki selektywnie wiążące się z różnymi miejscami regulacyjnymi w obrębie kompleksu receptora NMDA. Wymieniony receptor, poza miejscem wiązania endogennych neuroprzekazników i ich konkurencyjnych antagonistów, zawiera także miejsce wiązania niekompetytywnych antagonistów w kanale jonowym (tzw. miejsce fencyklidynowe) oraz miejsca wiązania jonów cynku, magnezu, glicyny i poliamin (Scatton, 1993) (rycina). Dzięki nim aktywność receptora NMDA może być modulowana w różnorodny sposób. Kwas glutaminowy pobudza również receptory metabotropowe (mGluR), związane z fosfolipazą C i adenylocyklazą przez białka G, sprzężone z kaskadą wewnątrzkomórkowego metabolizmu fosfolipidów. Należą do nich tzw. miejsca trans-ACPD i receptory AP-4.



Rycina. Schemat receptora NMDA.

NMDA – miejsce wiązania NMDA, G – miejsce glicynowe, P – miejsce poliamin, PCP – miejsce wiązania fencyklidyny, Zn – miejsce wiązania cynku, Mg – miejsce wiązania magnezu, Ca – jony wapnia. Znak + oznacza wpływ dodatni, znak – wpływ ujemny na stan pobudzenia receptora.

Zainteresowanie klinycystów dotyczące **antagonistów receptora NMDA** wzrosło ostatnio, kiedy w badaniach przedklinicznych wykazano ich działanie neuroprotektcyjne, przeciwdrgawkowe i anksjolityczne oraz przeciwdepresyjne, porównywalne do efektów leków klasycznych. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że w różnorodnych zaburzeniach czynności ośrodkowego układu nerwowego, uszkodzenia neuronów mogą być spowodowane „przestymulowaniem” receptorów dla aminokwasów pobudzających (Farooqui i Horrocks, 1994; Lipton i Rosenberg, 1994). Rezultatem nadmiernej aktywności układu glutaminergicznego jest uruchomienie kaskady kwasu arachidonowego, zwiększenie przepuszczalności błon komórkowych dla jonów, kumulacja jonów

Ca<sup>2+</sup> w neuronach, a także stymulacja wielu enzymów, w tym kinazy C, odpowiedzialnych za bezpośrednie zmiany neurodegeneracyjne (Farooqui i Horrocks, 1994; Lipton i Rosenberg, 1994). Na skutek powstałych zaburzeń energetycznych, komórki nerwowe nie są zdolne do wychwytywania zwrotnego kwasu glutaminowego, który uwolniony w nadmiarze, w mechanizmie szeregu dodatnich sprzężeń, uczestniczy w degeneracji sąsiednich neuronów. Wejście w nadmiarze jonów wapnia do komórki aktywuje fosfolipazę A<sub>2</sub>, stymulując w ten sposób produkcję wolnych kwasów tłuszczowych. Wapń pobudza ponadto syntezę tlenu azotu. W sumie dochodzi do uaktywnienia szeregu enzymów proteolitycznych i lipolitycznych, które drogą kaskady kwasu arachidonowego prowadzą do powstania leukotrienów, tromboksanu, wolnych rodników i uszkodzenia białkowego szkieletu komórki. Fizjologiczny mechanizm hamujący aktywację receptorów NMDA, to znaczy ich napięciозależna blokada przez jony magnezu, jest nieczynny w sytuacji niedokrwienia lub niedotlenienia neuronów, ze względu na towarzyszącą tym stanom depolaryzację błon komórkowych. Ekscytotoksyczne działanie aminokwasów pobudzających odgrywa przede wszystkim rolę w patogenezie udarów mózgu, wczesnego etapu choroby Alzheimera, zwyrodnienia zanikowego bocznego (SLA), choroby Parkinsona, Huntingtona, padaczki i prawdopodobnie wielu innych (Lipton i Rosenberg, 1994; Olney, 1994; Doble, 1995).

Z drugiej strony, optymalne stężenie kwasu glutaminowego w mózgu jest niezbędne dla prawidłowego przebiegu procesów uczenia i pamięci, u których podłoża leży, indukowane głównie przez receptory NMDA, zjawisko długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (Danysz i in., 1995). Potencjalne zastosowanie agonistów receptora NMDA w **chorobie Alzheimera** jest więc również teoretycznie uzasadnione, choć jak dotąd ograniczone przez ich wpływ drgawkotwórczy i ogólnie neurotoksyczny (Lipton i Rosenberg, 1994).

W związku z postępami wiedzy na temat podłoża neurofizjologicznego wielu chorób, istnieje teoretyczne uzasadnienie dla podjęcia prób klinicznego stosowania antagonistów aminokwasów pobudzających. Z teoretycznego punktu widzenia można oczekiwać, że konkurencyjni antagoniści receptora NMDA ze względu na kompetytywne blokowanie fizjologicznej aktywności receptora, i stąd słabsze działanie w przypadku wysokich stężeń glutaminianu, będą mniej skuteczni w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Dotychczasowe eksperymenty nie potwierdziły jednak tego przypuszczenia. Wręcz przeciwnie, wykazały ich większą skuteczność i selektywność efektów oraz mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w porównaniu do związków o innych punktach uchwytu w kompleksie receptora NMDA (np. związki blokujące kanał jonowy kompleksu receptorowego). Okazało się, że antagoniści niekonkurencyjni (tzw. niekompetytywni, jak fencyklidyna i dizocyłpina) stosunkowo często wywoływali efekty psychozomimetyczne oraz amnestyczne (Lipton i Rosenberg, 1994). Stąd, z punktu widzenia ryzyka działań niepożądanych oraz skuteczności, dominuje opinia, że środki wiążące się ze strychnino-niewrażliwym miejscem glicynowym, kompetytywni antagoniści, a także

związki wpływające na uwalnianie kwasu glutaminowego będą miały lepszy profil działania klinicznego (Lipton i Rosenberg, 1994; Doble, 1995).

Duże zainteresowanie przyciągają ostatnio próby zastosowania antagonistów aminokwasów pobudzających w **chorobie Parkinsona**. W modelach przedklinicznych tej choroby hamowanie aktywności unerwienia glutaminergicznego, szczególnie w jądrze niskowzgórzowym, poprzez zastosowanie antagonistów NMDA jest szczególnie efektywne i rodzi nadzieję na powstanie alternatywnej terapii wobec agonistów dopaminergicznych. Jak wiadomo, długotrwałe stosowanie L-Dopy lub agonistów receptorów  $D_2$  dopaminergicznych niesie ryzyko osłabienia ich działania oraz wystąpienia zaburzeń psychotycznych i dyskinetycznych. Nie zapobiega również dalszemu rozwojowi tej choroby (Bianchine, 1992). Tak więc poszukiwanie leków o innym mechanizmie działania skupiło się w ostatnim okresie na próbach określenia roli związków blokujących receptory dla aminokwasów pobudzających (Ossowska, 1994). W badaniach przedklinicznych wykazano, że zaburzenie przekaźnictwa glutaminergicznego odgrywa istotną rolę w patogenezie omawianego schorzenia, zaś nadaktywność neuronów glutaminergicznych w drogach korowo-prążkowiovych i korowo-niskowzgórzowych pełni ważną rolę w degeneracji neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej (Farooqui i Horrocks, 1994). Związki między układem dopaminergicznym i NMDA są już dosyć dobrze poznane i nie dotyczą tylko neurotoksycznego wpływu kwasu glutaminowego. Antagoniści receptorów NMDA, a także receptorów AMPA, działający zwłaszcza niekompetytywnie, powodują wzrost uwalniania dopaminy w prążkowiu, z jednoczesnym pobudzeniem aktywności psychoruchowej, aż do wystąpienia w eksperymentach przedklinicznych stereotypii (Burns i in., 1994). Większość danych wskazuje więc na hamujący wpływ unerwienia aminokwasowego na aktywność ośrodkowego układu dopaminergicznego. W modelach zwierzęcych choroby Parkinsona, związki blokujące receptory NMDA (CPP, CGP 40 116, MK-801) odznaczały się obiecującą z punktu widzenia badań klinicznych skutecznością (Olney i in., 1987; Fredriksson i in., 1994). Ostatnio wykazano, że od dawna stosowane w terapii tej choroby leki, takie jak amantadyna i memantyna – obok działania pobudzającego na układ dopaminergiczny, wyrażającego się efektem synergistycznym z agonistami receptorów dopaminergicznych  $D_1$  wobec hipokinezji i sztywności mięśniowej – są także niekompetytywnymi antagonistami receptora NMDA (Greenamyre i O'Brien, 1991; Kornhuber i in., 1991). Prawdopodobnie w działaniu tych leków istotny jest także wpływ stabilizujący na przepływ błonowy jonów wapniowych i związane z tym procesy odpowiedzialne za degenerację neuronów. Wykazano również, że antagoniści receptorów muskarynowych stosowani w terapii **choroby Parkinsona**, w większych dawkach blokują receptory NMDA w sposób niekompetytywny (Olney i in., 1987). Ostatnio zsyntetyzowany związek o nazwie budypina (budipine), znajdujący się obecnie w trzeciej fazie badań klinicznych, jest kolejnym przedstawicielem niekompetytywnych antagonistów receptora NMDA, wiążącym się z jego miejscem fencyklidynowym

(Klockgether i in., 1993). Również lamotrygina, niespecyficzny inhibitor uwalniania kwasu glutaminowego, a w mniejszym stopniu hamujący uwalnianie kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego, acetylocholino, noradrenaliny oraz dopaminy, powoduje wystąpienie istotnej poprawy klinicznej u chorych na chorobę Parkinsona (Zipp i in., 1993).

Warto uzupełnić, że badania przy użyciu znakowanych radioligandów wykazały w prążkowie pacjentów z chorobą Parkinsona znamienny wzrost liczby receptorów NMDA w porównaniu z osobami zdrowymi (Weihmuller i in., 1992). Zjawisko to ma istotne znaczenie dla zrozumienia patomechanizmu choroby, wskazuje bowiem, że jej źródłem nie jest wyłącznie postępujący proces degeneracyjny, ale mogą być zaburzenia w interakcji między różnymi systemami neuroprzekątnikowymi.

Jak wspomniano, unerwienie aminokwasowe mózgu jest również związane z regulacją procesów uczenia i pamięci (Danysz i in., 1995). Receptory NMDA biorą udział w indukowaniu zjawiska elektrofizjologicznego, elementarnego dla formowania pamięci na poziomie neuronalnym – tzw. długotrwałego wzmocnienia synaptycznego. W korze i hipokampach pacjentów z zaawansowaną chorobą Alzheimera obserwowano obniżenie stężenia glutaminianu oraz spadek liczby receptorów NMDA i wiązania glicyny ze swoistym miejscem rozpoznawczym (Sasaki i in., 1986; Greenamyre i Young, 1989; Proctor i in., 1991). Prekursor glicyny, milacemid, a także D-cykloseryna, częściowy agonista miejsca glicynowego silnie pobudzały aktywność kompleksu receptora NMDA, izolowanego na błonach neuronalnych otrzymanych od pacjentów zmarłych na chorobę Alzheimera (Chessell i in., 1991). Opisany efekt wskazuje na rozwój nadwrażliwości receptorów NMDA w sytuacji stopniowego zaniku ich fizjologicznej stymulacji przez degenerujące neurony produkujące kwas glutaminowy. Również analiza wiązania do receptorów AMPA potwierdziła ich spadek w rejonach mózgu, w których obserwowano znacznego stopnia degenerację neuronów (Hyman i in., 1994). Jak dotąd stopień zaawansowania badań nad rolą receptorów AMPA jest jednak dość wstępny, głównie ze względu na brak odpowiedniej jakości selektywnych ligandów. Do takich należy na przykład związek NBQX, działający skutecznie terapeutycznie w przedklinicznych modelach lęku i padaczki (Swedberg i in., 1995). Na podstawie diskutowanych obserwacji sugerowano, że spadek gęstości receptorów NMDA stanowi jeden z ważnych czynników powodujących wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych w starszym wieku (Müller i in., 1994). Zastosowanie kliniczne egzogenego kwasu glutaminowego w takich sytuacjach ze względu na jego działanie neurotoksyczne jest jednak niemożliwe. W celu zrównoważenia niedoboru funkcji receptorów NMDA bardziej obiecujące wydają się próby z jego allosterycznymi agonistami, np. agonistą miejsca glicynowego D-cykloseryną i prekursorem glicyny milacemidem (Müller i in., 1994). Jest rzeczą interesującą, że jak stwierdzono, niektóre leki nootropowe podawane przewlekle w eksperymentach przedklinicznych wyraźnie zwiększają gęstość receptorów NMDA, w różnych strukturach mózgu (Müller i in., 1994).

Fencyklidyna, niekompetytywny antagonist receptoru NMDA została po raz pierwszy zastosowana w latach 50-tych jako środek anestetyczny. Wkrótce jednak wycofano ją z użycia klinicznego z powodu występowania efektów psychozomimetycznych i psychostymulujących, przypominających objawy pozytywne schizofrenii (Toru i in., 1994). Stosowana w anestezjologii do chwili obecnej ketamina, należąca do tej samej grupy chemicznej, wiąże się wyraźnie słabiej z receptorem NMDA i charakteryzuje się krótszym niż fencyklidyna czasem działania. Prawdopodobnie z tego względu ilość powikłań przy jej stosowaniu jest wyraźnie mniejsza. Obecnie ketamina jest najczęściej stosowanym środkiem anestetycznym przed krótkotrwałymi zabiegami operacyjnymi, szczególnie u dzieci, które z niejasnych jeszcze powodów są w mniejszym stopniu niż dorośli narażone na wystąpienie objawów psychozomimetycznych (Toru i in., 1994). Wieloletnie badania dotyczące poznania mechanizmu działania związków „fencyklidynopodobnych” zaowocowały skonstruowaniem glutaminergiczno-dopaminergiczno-GABA-ergicznego hipotezy schizofrenii, która stała się uzupełnieniem dla dotychczasowej koncepcji patofizjologii tej choroby (Carlsson, 1988). Według Carlssona zstępujące korowe włókna glutaminergiczne pobudzają, zaś wstępujące z istoty czarnej dopaminergiczne hamują, neurony GABA-ergiczne wzgórze. Zachodząca we wzgórzu interakcja reguluje działanie filtra przesiewającego informacje biegnące do kory mózgu. W schizofrenii na skutek zaburzeń czynności filtra wzgórzowego prawdopodobnie następuje „przeładowanie” informatyczne kory, będące rezultatem zahamowania neuronów GABA-ergicznymi, w ten sposób prowadząc do wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych i myślenia, w tym urojeń, omamów i halucynacji. Hipoteza Carlssona tłumaczy występowanie objawów psychozomimetycznych po fencyklidynie, która odtąd stała się modelowym związkiem w badaniach nad schizofrenią.

Pomiary poziomu kwasu glutaminowego w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów chorych na schizofrenię wykazały blisko 50% spadek stężenia tego aminokwasu, w porównaniu z osobami zdrowymi (Toru i in., 1994). Także w badaniach post-mortem obserwowano zahamowanie uwalniania glutaminy z synaptosomów kory czołowej schizofreników (Toru i in., 1994). Nie można wykluczyć, że część tych zmian jest być może spowodowana długotrwałym podawaniem leków neuroleptycznych. Wiadomo, że niektóre atypowe leki antypsychotyczne, jak na przykład klozapina, silnie wiążą się z receptorami NMDA w miejscu fencyklidynowym (Toru i in., 1994). Natomiast dotychczasowe badania nie wykazały istotnych zmian w tej chorobie w grupie receptorów AMPA/kainowych (Toru i in., 1994).

Systematycznie rośnie ilość danych wskazujących, że aminokwasy pobudzające biorą udział także w patogenezie depresji. Stwierdzono, że klasyczne leki przeciwdepresyjne, takie jak imipramina i dezipramina, wiążą się z kanałami jonowymi receptorów NMDA w miejscu fencyklidyny oraz hamują indukowany przez NMDA dokomórkowy przepływ jonów wapnia (Sills i Loo, 1989; Cai i Mc Caslin, 1992). Trzeba jednak dodać, że siła tego wiązania jest

stosunkowo słaba. Niemniej wykazano, że związki blokujące receptory NMDA są aktywne w niektórych modelach stosowanych do oceny działania leków przeciwdepresyjnych (Trullas i Skolnick, 1990; Papp i Moryl, 1994; Layer i in., 1995). Dodatkowo okazało się w badaniach przedklinicznych, że przewlekłe podawanie leków przeciwdepresyjnych powoduje wystąpienie adaptacyjnych zmian w receptorach NMDA, skutkujących spadkiem jego funkcji. Zjawisko to jest skorelowane ze wzrostem efektu „przeciwdepresyjnego” w modelu depresji i nie występuje po jednorazowych dawkach leku (Nowak i in., 1993). Z drugiej strony wiadomo, że leki przeciwdepresyjne blokują receptor NMDA w dawkach znacznie większych od potrzebnych do wywołania efektu terapeutycznego w klinice. Ponadto w mózgach osób chorych na depresję nie stwierdzono różnic w gęstości wiązania dizocyliny (Toru i in., 1994). Tak więc problem udziału aminokwasów pobudzających w patologii afektywnej wymaga dalszych badań.

Stopniowo kumulują się również dane o działaniu przeciwdrgawkowym i przeciwlękowym związków hamujących przekąźnictwo glutaminergiczne, przede wszystkim w oparciu o przykład lamotryginy, która znalazła już zastosowanie kliniczne. Lamotrygina, będąca słabym inhibitorem reduktazy dihydrofolianowej została zsyntetyzowana w 1978 roku i ostatecznie zaaprobowana jako lek przeciwdrgawkowy od 1993 roku już w ponad 40 krajach świata. Szacuje się, że około 80000 pacjentów otrzymuje systematycznie ten preparat (Messenheimer, 1994). W jego działaniu przeciwdrgawkowym podkreśla się wpływ hamujący na napięciowozależne kanały sodowe oraz wynikające z niego zmniejszenie uwalniania kwasu glutaminowego i asparginowego. Wydaje się, że lamotrygina w sposób bardziej selektywny, niż na przykład fenytoina wpływa na kanały jonowe powiązane z uwalnianiem aminokwasów pobudzających. Pod względem właściwości farmakokinetycznych lamotrygina jest prawie idealnym lekiem przeciwpadaczkowym. Ma długi czas połowicznego półtrwania (około 25 godzin), optymalne wiązanie z białkami (około 55%), wchłania i eliminuje się w procesach farmakokinetycznych pierwszego rzędu, to znaczy w stopniu zależnym od stężenia. W badaniach klinicznych, które obejmowały pacjentów chorych na padaczkę z atakami częściowymi, podawanie lamotryginy wywoływało znamiennej redukcję częstości napadów, w 20–30% przypadków osiągając obniżenie ich występowania nawet o 50% (Messenheimer, 1994). Lek wpływał również korzystnie na zmniejszenie natężenia drgawek.

Próby kliniczne z antagonistami receptora NMDA w terapii padaczki są mniej korzystne i często musiały być przerywane. Na przykład, podczas testowania kompetytywnego antagonisty receptora NMDA, d-CPP-ene u pacjentów z napadami częściowymi, podawania leku zaniechano z powodu wystąpienia zaburzeń koncentracji, uwagi, sedacji, ataksji i dyzartrii (Sveinbjornsdottir i in., 1993). Nie wystąpiła również oczekiwana poprawa kliniczna. Pozycja leków hamujących czynność aminokwasów pobudzających w terapii padaczki wymaga więc dalszych intensywnych badań. Należy pamiętać też, że leki z omawianej grupy mogą zaburzać pamięć oraz zaostrzać objawy psychoz.

Jednym z nowych obiecujących preparatów o unikalnym mechanizmie działania, możliwym do wykorzystania w leczeniu padaczki, wydaje się być **felbamat**, związek blokujący receptory NMDA w miejscu glicynowym, oraz pobudzający jednocześnie receptory GABA<sub>A</sub> (Rho i in., 1994). Okazał się on skuteczny i bezpieczny w próbach klinicznych u pacjentów z padaczką częściową i dzieci z zespołem Lennox-Gastaut (Fraught i in., 1993; Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome, 1993). Felbamat łączy hamujący wpływ na generowanie stanu pobudzenia w ośrodkowym układzie nerwowym z jednej strony, z nasileniem hamowania przez wpływ na kompleks receptora GABA<sub>A</sub>, z drugiej. Taka kombinacja, jeśli jej działanie zostałoby ograniczone do struktur płata skroniowego, spełniałaby kryteria idealnego leku przeciwpadaczkowego. Dalsze badania, zwłaszcza efektów niepożądanych związanych ze stosowaniem felbamatu, dadzą odpowiedź na to pytanie.

**Remacemid** (FPL 1292AA) jest kolejnym nowym związkiem, poddawanym obecnie badaniom klinicznym u pacjentów z różnymi postaciami padaczki (Palmer i in., 1992). Jest on związkiem o słabym powinowactwie do miejsca fencyklidynowego w receptorze NMDA (niekompetytywny antagonist receptoru NMDA), którego metabolity charakteryzują się znacznie większym powinowactwem i skutecznością przeciwdrgawkową od związku macierzystego, także u ludzi (Palmer i in., 1992).

Następny lek z tej grupy **riluzol** jest preparatem, który również moduluje selektywnie przewodnictwo glutaminergiczne. Riluzol zmniejsza uwalnianie kwasu glutaminowego w ośrodkowym układzie nerwowym (podobnie jak lamotrygina) oraz wywiera nie do końca poznane hamujące działanie postsynaptyczne na aktywność neuronów (Mizoule i in., 1985; Martin i in., 1991). Nie wykazano jego bezpośredniego wiązania do receptorów dla aminokwasów pobudzających. Być może riluzol działa pośrednio, poprzez hamujący wpływ na kanały sodowe napięciowozależne lub wewnątrzkomórkowo na białka G (Doble i in., 1992). Podanie riluzolu pacjentom ze zwyrodnieniem zanikowym bocznym (SLA) w kontrolowanej próbie klinicznej opóźniło progresję objawów oraz zwiększało przeżycie (Bensimon i in., 1994).

Warto także zwrócić uwagę na silne działanie przeciwbólowe antagonistów NMDA w modelach przedklinicznych. Również w próbach klinicznych podanie zewnątrzoponowe kompetytywnego antagonisty NMDA, CPP wywołało ustąpienie dolegliwości u pacjentów z silnymi bólami neurogennymi. To działanie CPP było jednak powiązane z wystąpieniem wyraźnych objawów psychozomimetycznych (Kristensen i in., 1993).

Jak wspomniano, zablokowanie receptorów NMDA wiąże się z istotnym oddziaływaniem neuroprotekcijnym. Przeprowadzona ostatnio próba kliniczna ze związkiem **20 CP-101 606**, selektywnym antagonistą receptora NMDA, pokrewnym chemicznie do ifenprodilu wykazała jego skuteczne działanie neuroprotekcyjne w zmianach poudarowych, pozbawione wpływu psychozomimetycznego i stymulującego aktywność ruchową (Chenard i in., 1995). Po dożylnym podaniu niekompetytywnego antagonisty receptora NMDA



cerestatu pacjentom z udarem mózgu obserwowano znamienne poprawę, podczas gdy tylko w 4% przypadków wystąpiły objawy psychozomimetyczne (Lipton i Rosenberg, 1994).

Na podstawie przedstawionych danych wydaje się uzasadniony wniosek, że antagoniści receptora NMDA stanowią teoretycznie interesującą grupę związków o wielorakich potencjalnych wskazaniach klinicznych. Można oczekiwać, że wraz z rozwojem wiedzy na temat podtypów receptora NMDA, jak również poznaniem jego nowych selektywnych ligandów, zastosowanie kliniczne tych związków ulegnie znacznemu rozszerzeniu.

### Piśmiennictwo

1. Bensimon G., Lacomblez L., Meininger V.: ALS/Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 9: 585–591.
2. Bianchine J.R.: Drugs for Parkinson's disease, spasticity, and acute muscle spasm. W: Gilman A.G., Goodman L.S., Rall T.W., Murad F. (red.): Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Macmillan, New York, 1992: 473–490.
3. Burns L.H., Evenitt B.J., Kelley A.E., Robins T.W.: Glutamatedopamine interaction in the ventral striatum: role in locomotor activity and responding with conditioned reinforcement. *Psychopharmacol.* 1994, 115: 516–521.
4. Cai Z., Mc Caslin P.P.: Amitriptyline, desipramine, cyproheptadine and carbamazepine, in concentrations used therapeutically, reduce kainate- and N-methyl-D-aspartate-induced intracellular  $Ca^{2+}$  levels in neuronal culture. *Eur. J. Pharmacol.* 1992, 219: 53–59.
5. Carlsson A.: The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 1988, 1: 179–185.
6. Chenard B.L., Bordner J., Butler T.W., Chambers L.K., Collins M.A., De Costa D.L., Ducat M.F., Dumont M.L., Fox C.B., Mena E.E.: (1S, 2S)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-1-propanol: a potent new neuroprotectant which blocks N-methyl-D-aspartate responses. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 16: 3138–3145.
7. Chessel I.P., Procter A.W., Francis P.T., Bowen D.M.: D-Cycloserine, a putative cognitive enhancer, facilitates activation of the N-methyl-D-aspartate receptor-ionophore complex in Alzheimer brain. *Brain Res.* 1991, 565: 345–348.
8. Cunningham M.D., Ferkany J.W., Enna S.J.: Excitatory amino acid receptors: a gallery of new targets for pharmacological intervention. *Life Sci.* 1993, 54: 135–145.
9. Danysz W., Zajączkowski W., Parsons C.G.: Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *Behav. Pharmacol.* 1995, 6: 455–474.
10. Doble A., Hubert J.P., Blanchard J.C.: Pertussis toxin pretreatment abolishes the inhibitory effect of riluzole and carbachol on D-(3H)aspartate release from cultured cerebellar granule cells. *Neurosci Lett.* 1992, 140: 251–254.
11. Doble A.: Excitatory amino acid receptors and neurodegeneration. *Therapie* 1995, 50: 319–337.
12. Farooqui A.A., Horrocks L.A.: Involvement of glutamate receptors, lipases, and phospholipases in long-term potentiation and neurodegeneration. *J. Neurosci. Res.* 1994, 38: 6–11.
13. Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N. Engl. J. Med.* 1993, 328: 29–33.
14. Fraught E., Sachdeo R.C., Remler M.P.: Felbamate monotherapy for partial-onset seizures: an active-control trial. *Neurology* 1993, 43: 688–692.
15. Fredriksson A., Gentsch C., Archer T.: Synergistic interactions between NMDA – antagonists and L-Dopa on activity in MPTP-treated mice. *J. Neural Transm. (P-D Sect.)* 1994, 97: 197–209.

16. Greenamyre J.T., Young A.B.: Excitatory amino acids and Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging* 1989, 10: 593–602.
17. Greenamyre J.T., O'Brien C.F.: N-Methyl-D-aspartate antagonists in the treatment of Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1991, 48: 977–981.
18. Hyman B.T., Penney J.B., Blackstone C.D., Young A.B.: Localization of non N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in normal and Alzheimer hippocampal formation. *Ann. Neurol.* 1994, 35, 1: 31–37.
19. Klockgether T., Jacobsen P., Löschnann P.A., Turski L.: The antiparkinsonian agent budipine is an N-methyl-D-aspartate antagonist. *J. Neural Transm. (P-D Sect.)* 1993, 5: 101–106.
20. Kornhuber J., Bormann J., Hubers M., Rusche K., Riederer P.: Effects of the 1-aminoadamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human post-mortem brain study. *Eur. J. Pharmacol. – Mol. Pharmacol. Sect.* 1991, 206: 297–300.
21. Kristensen J.D., Svensson B., Gordh T.: The NMDA – receptor antagonist CPP abolishes neurogenic „wind-up pain” after intrathecal administration in humans. *Pain* 1993, 53, 3: 358–360.
22. Laver R.T., Popik P., Olds T., Skolnick P.: Antidepressant-like actions of the polyamine site NMDA antagonist, eliprodil (SL-82.0715). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1995, 52, 3: 621–627.
23. Lipton S.A., Rosenberg P.A.: Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 9: 613–622.
24. Martin D., Thompson M.A., Nadler J.V.: The neuroprotective agent riluzole inhibits release of L-glutamate and L-aspartate from slices of hippocampal area CA1. *Br. J. Pharmacol.* 1991, 104 Suppl: 240P.
25. Messenheimer J.A.: Lamotrigine. *Clin. Neuropharmacol.* 1994, 17, 6: 548–559.
26. Mizoule J., Meldrum B., Mazadier M.: 2-Amino-6-trifluoromethoxybenzothiazole, a possible antagonist of excitatory amino acid neurotransmission. Anticonvulsant properties. *Neuropharmacol.* 1985, 24: 767–773.
27. Müller W.E., Scheuer K., Stoll S.: Glutamatergic treatment strategies for age-related memory disorders. *Life Sci.* 1994, 55, 25/26: 2147–2153.
28. Nowak G., Trullas R., Laver R.T., Skolnick P., Paul I.A.: Adaptive changes in the NMDA receptor complex after chronic treatment with imipramine and 1-aminocyclopropanecarboxylic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 265: 1380–1386.
29. Olney J.W., Price M.T., Labruyere J., Salles K.S., Friedrich G., Mueller M., Silverman E.: Anti-parkinsonian agents are phencyclidine agonists and N-methyl-D-aspartate antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 142: 319–320.
30. Olney J.W.: Neurotoxicity of NMDA receptor antagonists: an overview. *Psychopharmacol. Bull.* 1994, 30, 4: 533–539.
31. Ossowska K.: The role of excitatory amino acids in experimental models of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (P-D Sect.)* 1994, 8: 39–71.
32. Palmer G.C., Murray R.J., Wilson T.C., Eisman M.S., Ray R.K., Griffith R.C., Napier J.J., Fedorchuk M., Stagnitto M.L., Garske G.E.: Biological profile of the metabolites and potential metabolites of the anticonvulsant remacemide. *Epilepsy Res.* 1992, 12, 1: 9–20.
33. Papp M., Moryl E.: Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression. *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 263: 1–7.
34. Proctor A.W., Stratmann G.C., Francis P.T., Lowe S.L., Bertolucci P.H.F., Bowen D.M.: Characterisation of the glycine modulatory site of the N-methyl-D-aspartate receptor ionophore complex in human brain. *J. Neurochem.* 1991, 56: 299–310.
35. Rho J.M., Donevan S.D., Rogawski M.A.: Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: opposing effects on N-methyl-D-aspartate and  $\gamma$ -Aminobutyric Acid<sub>A</sub> receptors. *Ann. Neurol.* 1994, 35, 2: 229–234.
36. Sasaki H., Muramoto O., Kanazawa I., Arai H., Kosaka H., Iizuka R.: Regional distribution of amino acid transmitters in postmortem brains of presenile and senile dementia of Alzheimer type. *Ann. Neurol.* 1986, 19: 263–269.

37. Scatton B.: The NMDA receptor complex. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1993, 7:389–396.
38. Sills M.A., Loo P.S.: Tricyclic antidepressants and dextromethorphan bind with higher affinity to the phencyclidine receptor in the absence of magnesium and L-glutamate. *Mol. Pharmacol.* 1989, 36:160–168.
39. Swedberg M.D.B., Jacobsen P., Honore P.: Anticonvulsant, anxiolytic and discriminative effects of the AMPA antagonist 2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(f)quinoxaline (NBQX). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995, 274, 3:1113–1121.
40. Sveinbjornsdottir S., Sander J.W., Upton D., Thompson P.J., Patsalos P.N., Hirt D., Emre M., Lowe D., Duncan J.S.: The excitatory amino acid antagonist D-CPP-ene (SDZ EAA-494) in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1993, 16, 2:165–174.
41. Toru M., Kurumaji A., Ishimaru M.: Excitatory amino acids: implications for psychiatric disorders research. *Life Sci.* 1994, 55, 22:1683–1699.
42. Trullas R., Skolnick P.: Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur. J. Pharmacol.* 1990, 185:1–11.
43. Weihmuller F.B., Ulas J., Nguyen L., Cotman C.W., Marshall J.F.: Elevated NMDA receptors in Parkinsonian striatum. *Neuroreport* 1992, 3:977–980.
44. Zipp F., Baas H., Fischer P.A.: Lamotrigine-antiparkinsonian activity by blockade of glutamate release? *J. Neural. Transm. (P-D Sect.)* 1993, 5:67–75.