

Jerzy Maj¹, Wojciech Danysz²

AMANTADYNA I JEJ POCHODNE – LEKI O WIELU MOŻLIWOŚCIACH?

¹ Instytut Farmakologii PAN, Kraków

² Zakład Farmakologii, Merz + Co., Frankfurt n. Menem

Streszczenie

Amantadyna, lek przeciwparkinsonowski i przeciwwirusowy oraz memantyna, lek przeciwspastyczny, są pochodnymi adamantanu, stosowanymi od szeregu lat. Ich złożone działanie farmakologiczne wiązane było przez długi czas głównie z aktywacją ośrodkowego układu dopaminowego. Odkrycia ostatnich lat wykazały, że są one niekompetetywnymi antagonistami receptorów NMDA (kwasu N-metylo-D-asparginowego), jednego z grupy receptorów układu glutaminowego. Autorzy przedstawiają poglądy na mechanizm działania farmakologicznego obu leków i nowe dane kliniczne wskazujące na możliwości ich znacznie szerszego stosowania, m.in. w chorobach neurodegeneracyjnych i ośpieniach.

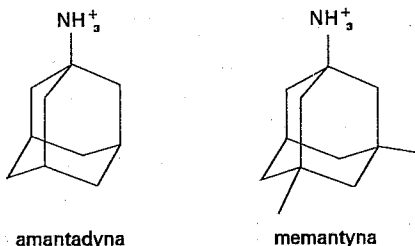
Summary

Amantadine and its derivatives – drugs of many possibilities?

Amantadine as antiparkinsonian and antiviral agent and memantine as antispastic agent have been used clinically for many years. Initially, a concept of dopaminergic mode of their action predominated, mainly due to lack of alternatives. However, recently it has been established that both are antagonists of the NMDA (N-methyl-D-aspartate) glutamate receptor. The authors present here a new views on the mechanisms of their action and recent clinical data indicating that their therapeutic use can be much broader than originally expected.

Wstęp

1-Amino-adamantan czyli amantadyna (Ryc. 1) została zsyntetyzowana jako lek przeciwwirusowy, działający przede wszystkim na wirusa grypy typu A (Herrman i wsp., 1960) przez hamowanie wczesnego etapu replikacji. Głównym mechanizmem jest blokowanie kanału jonowego M_2 , będącego integralnym białkiem błonowym wirusa grypy A. W 1968 roku u pacjentki leczonej z powodu grypy amantadyną zaobserwowano poprawę objawów choroby Parkinsona, na którą cierpiała od lat. Na tej podstawie zainicjowano badania na szerszą skalę, które potwierdziły przeciwparkinsonowskie działanie amantadyny u 66% pacjentów (Schwab i wsp., 1969). Odtąd zsyntetyzowano wiele pochodnych amantadyny, jak dwumetylo pochodną t.j. memantynę, czy



Ryc. 1. Struktura chemiczna amantadyny i memantyny.

alfa-metylo pochodną, rimantadynę (o działaniu przeciwwirusowym). Obecnie zakres ich terapeutycznego zastosowania, a szczególnie amantadyny, stał się znacznie szerszy.

Amantadyna

Amantadyna nasila aktywność ruchową, przy czym efekt ten jest hamowany przez neuroleptyki, słabiej zaś lub w ogóle nie przez rezerpinę i alfa-metylo-p-tyrozynę, powodujące bardzo duże obniżenie stężenia dopaminy w zakończeniach neuronalnych (Maj i wsp., 1972, 1973; Strömberg i wsp., 1970; Svensson i wsp., 1970; Thornburg i Moore 1972). Lek hamuje katalepsję wywołwaną przez neuroleptyki, czemu nie zapobiega zahamowanie syntezy dopaminy (Maj i wsp., 1972, Zetler 1970; Simon i wsp., 1970). Z drugiej strony obserwowany po amantadynie wzrost stężenia dopaminy w mózgu *ex vivo*, wzrost jej syntezy, a także ipsilateralne rotacje po jednostronnym uszkodzeniu układu nigrostriatalnego skłoniły niektórych autorów do wysunięcia hipotezy, że amantadyna działa na układ dopaminowy presynaptycznie (np. Farnebo i wsp., 1971; Strömberg i wsp., 1970). Obserwacje te, a także inne spostrzeżenia wskazywały na odmienny mechanizm i prowadziły do wniosku, że amantadyna różni się zarówno od presynaptycznie działającej amfetaminy, jak i od postsynaptycznie działającej apomorfiny i reprezentuje odmienną od obu wspomnianych klasę substancji (Maj i wsp., 1973, Wesemann i wsp., 1983). Przeciw bezpośredniemu działaniu na receptory dopaminowe, apomorfino-podobnemu przemawiały też późniejsze doświadczenia – stwierdzono mianowicie brak powinowactwa do receptorów dopaminowych (Osborne i wsp., 1982), a wpływ na uwalnianie obserwowano jedynie w bardzo wysokich stężeniach (Jackisch i wsp., 1992).

Dopiero w późniejszych latach po odkryciu kwasu glutaminowego jako neuromediatora i opisanii różnych receptorów glutaminianergicznych wykazano, że amantadyna i jej pochodne są niekompetywnymi antagonistami receptorów NMDA (kwasu N-metylo-D-asparginowego) i mogą pośrednio, przez ten układ, wywoływać opisywane zmiany w układzie dopaminowym (Danysz i wsp., 1997; Kornhuber i wsp., 1991, Parsons i wsp., 1996).

Amantadyna, jak wspomniano, znalazła zastosowanie jako lek przeciwparkinsonowski – preparaty: siarczan amantadyny (PK Merz, firmy Merz + Co) i chlorowodorek amantadyny (Symmetrel, firmy du Pont de Nemours) (Schwab i wsp., 1969; Adler i wsp., 1997; Brenner i wsp., 1989; Greulich i Fenger, 1995). Hamuje przede wszystkim akinezę i sztywność mięśniową, ma jednak słabszy wpływ na drżenia (Harvej, 1986; Greulich i Fenger, 1995). Do głównych objawów niepożądanych należy pobudzenie, dezorganizacja i niekiedy zaburzenia psychiczne. Następstwa takie obserwuje się szczególnie w wyniku niekorzystnych interakcji z innymi lekami (Riederer i wsp., 1991). Amantadyna jest często

stosowana z L-DOPA, co daje efekt synergistyczny (Feiling, 1973; Greulich i Fenger, 1995). Jak sugerują nowe dane uzyskane w modelach zwierzęcych, antagoniści receptorów NMDA, w tym amantadyna, mogą hamować rozwój dyskinez po przewlekłym podawaniu L-DOPA oraz osłabiać ich nasilenie po ich pojawieniu się (Marin i wsp., 1996; Engber i wsp., 1994). W istocie Shannon i wsp. (1987) zaobserwowali stabilizację zmienności objawów po L-DOPA po podawaniu amantadyny (100–200 mg pro die) a pierwsze obserwacje tego typu datują się z początku lat 70-tych (De Devitiis i wsp., 1972). Najnowsze badania kliniczne potwierdzają te obserwacje (Chase, Bethesda, USA; Rajput, Saskatoon, Canada – informacje osobiste). Wydaje się więc, że połączenie amantadyny (a także innych antagonistów NMDA) z L-DOPA może być najbardziej korzystną formą terapii choroby Parkinsona.

Amantadyna stosowana jest ponadto w zaburzeniach stanu czuwania i w półpaścu.

Memantyna

Memantyna, (1,3-dimetylo-5-aminoadamantan, D145) zwiększa aktywność ruchową u zwierząt zdrowych i pozbawionych amin (silniej niż amantadyna) oraz w wysokich dawkach wywołuje stereotypię (Maj i wsp., 1974; Svensson, 1973; Menon i Clark, 1978; Costall i Naylor, 1975). Ponadto nasila, podobnie jak amantadyna, pobudzający ruchliwość wpływ L-DOPA (Skuza i wsp., 1994) oraz znosi katalepsję, wywoływaną przez neuroleptyki (Maj i wsp., 1974). Efekty te, jak i inne obserwacje (podobnie jak w przypadku amantadyny) wskazywały na dopaminomimetyczne działanie memantyny – pośrednie (presynaptyczne jak amfetamina) i bezpośrednie (postsynaptyczne, jak apomorfina) (Maj, 1982; Wesemann i wsp., 1983, Danysz i wsp., 1994). Przeciwnie temu ostatniemu przemawiał jednak brak powinowactwa do receptorów dopaminowych, wykazany metodami wiązania znakowanych ligandów (Osborne i wsp., 1982; Danysz i wsp., 1997).

Memantyna różni się od amantadyny także tym, że nie wykazuje wrażliwości na antagonistów alfa₁-adrenergicznych działań takich jak: podwyższenie ciśnienia tętniczego i nasilenie odruchu fleksyjnego kończyny tylnej szczura rdzeniowego (Svensson, 1974; Maj i wsp., 1974). Potwierdzają to badania wiązania wskazujące na brak powinowactwa do receptorów alfa₁- i alfa₂-adrenergicznych, a także do receptorów GABA, opiatowych, benzodiazepinowych, muskarynowych i praktycznie także serotoninowych (Osborne i wsp., 1982). Memantyna, podobnie jak amantadyna (Zetler, 1970) nie wykazuje działania cholinolitycznego (Maj i wsp., 1974) i stąd nie dają atropinowych objawów ubocznych u chorych.

Memantyna wykazuje wyraźne działanie przeciwdrgawkowe i potęguje efekt przeciwdrgawkowy fenytoiny, karbamazepiny, diazepam, klonazepam i kwasu walproinowego (Chojnacka-Wójcik i wsp., 1983).

Opisywane były również różne efekty wpływu na układ serotoninowy (patrz: Wesemann i wsp., 1983), ale występują one po dawkach czy koncentracjach wysokich i w świetle późniejszych danych wydają się być wtórne, w wyniku pierwotnego działania na inne układy.

Już w pierwszych latach badań wykazano w różnych modelach działanie antyspastyczne memantyny. Udowodniły to w szczególności liczne prace Sontaga i wsp., (np. Sontag i wsp., 1974, Sontag i Wand, 1973; Wand i wsp., 1997, Schwarz i wsp., 1992), a także innych autorów (patrz: Wesemann i wsp., 1983). Memantyna zmniejsza skurcz mięśni wywołany jednorazowym i wielokrotnym drażnieniem elektrycznym, a także posttetaniczne potęgowanie. Działanie anty-spastyczne zostało udowodnione szczególnie wyraźnie z zastosowaniem genetycznego modelu szczurów spastycznych (HAN-Wistar) (Sontag i wsp., 1982). Może ono być związane z hamowaniem receptorów NMDA w rdzeniu kręgowym. To anty-spastyczne działanie, niezależnie od jego mechanizmu, potwierdzone zostało klinicznie i stąd memantyna stosowana jest z dobrym skutkiem w stanach spastycznych pochodzenia mózgowego i rdzeniowego (Grossmann i Schütz, 1982). Memantyna stosowana jest ponadto w zespołach otępiennych, jednak pozycja leku w terapii tych zaburzeń wymaga dalszych badań.

Nowe poglądy na mechanizm działania amantadyny i memantyny

Badania nad układem glutaminianergicznym w latach 80-tych doprowadziły do odkrycia szeregu potypów receptorów wrażliwych na kwas glutaminowy, m.in. receptorów NMDA (wrażliwych na kwas N-metylo-D-asparginowy). Pod koniec lat 80-tych stwierdzono, że zarówno amantadyna, jak i memantyna blokują kanały jonowe związane z receptorami NMDA (Bormann, 1989; 1989; Kornhuber i wsp., 1991). Te, a również i inne badania pozwoliły zaliczyć oba leki do grupy niekompetetywnych antagonistów NMDA. Zarówno niekompetetywni jak i kompetetywni antagoniści receptorów NMDA wykazują rozległe działanie w modelach zwierzęcych, m. in. przeciwparkinsonowskie, przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, neuroprotekcyjne (Danysz i Płaźnik, 1991; Meldrum, 1985), wskazujące na różne możliwości zastosowania terapeutycznego. Pewne wątpliwości nasunęły się jednak, gdy kliniczne próby zastosowania antagonisty receptora NMDA, dizocyliny ((+)MK-801), wykazały niekorzystne objawy uboczne (Troupin i wsp., 1986), co stawiało pod znakiem zapytania możliwości stosowania całej grupy tych substancji jako leków w ogóle. Dalsze badania wykazały jednak, że niebezpieczeństwo takie, przynajmniej w przypadku amantadyny i memantyny nie istnieje w zakresie dawek terapeutycznych. Związki te wykazują bowiem, zupełnie inną charakterystykę blokady kanału jonowego (większą odwrotną zależność blokady od potencjału błonowego oraz szybszą dysocjację) niż dizocylina (Chen i wsp., 1992; Parsons i wsp., 1993; Rogawski, 1993). Tak więc, związki o umiarkowanym powinowactwie do receptorów NMDA mogą przynosić zadowalające działanie terapeutyczne przy

minimalnych efektach niepożądanych. Amantadyna blokuje kanał receptora NMDA w zakresie stężeń 10–70 μM (zależnie od modelu doświadczalnego), a więc efekt ten może mieć znaczenie dla jej działania terapeutycznego (patrz: tabela 1 oraz rozdział Dane farmakokinetyczne). Wreszcie, nie można zapominać, że oprócz amantadyny i memantyny istnieje w leczeniu od lat kilka innych leków, blokujących kanał jonowy receptora NMDA nie wywołujących w dawkach terapeutycznych objawów ubocznych podobnych jak dizocylpina (np. deksrometorfan, fenytoina, dezipramina). Stąd pochodzi zainteresowanie szeregu firm farmaceutycznych substancjami blokującymi kanał jonowy receptora NMDA (np. cerestat – udar mózgu; remacemid – padaczka, udar mózgu, choroba Huntingtona; ARI1589 AR – udar mózgu).

W chorobie Parkinsona, jak sugerowano, dochodzi do wzmożonej aktywności niektórych szlaków glutaminianergicznych w jądrach podstawy, stąd mechanizm działania amantadyny mógłby być związany z hamowaniem następstw tej nadaktywności poprzez blokadę receptorów postsynaptycznych typu NMDA (Schmidt i wsp., 1992; Carlsson i Carlsson, 1990). Działanie przeciwparkinsonowskie może się również wiązać z blokowaniem receptorów NMDA w prążkowie, których pobudzenie nasila uwalnianie acetylocholiny (pośredni efekt cholinolityczny; Di Chiara i wsp., 1994; Lupp i wsp., 1992). Ostatnio wykazano pewną preferencję amantadyny do receptorów NMDA zlokalizowanych w prążkowie, np. w porównaniu z receptorami w hipokampie (Parsons i wsp., 1996).

Aczkolwiek w przypadku memantyny, blokada receptorów NMDA wydaje się być głównym, i jedynym efektem obserwowanym w zakresie stężeń terapeutycznych, to w przypadku amantadyny istnieją dane wskazujące na inne jeszcze możliwości. Należy do nich: blokowanie receptorów nikotynowych, działanie na receptory sigma-1 oraz hamowanie fosfodwuesterazy cAMP zależnej od kalmoduliny (tabela 1; Danysz i wsp., 1997). Znaczenie działania na receptory sigma nie jest jasne, tak jak i ich rola w ośrodkowym układzie nerwowym (Danysz i Kostowski, 1991), natomiast blokada receptorów nikotynowych może dawać działanie przeciwparkinsonowskie. Ponadto stwierdzono, że amantadyna *in vitro* ($<1 \mu\text{M}$) powoduje wzrost ekspresji mRNA dekarboksylazy aromatycznych aminokwasów (linia komórkowa PCL2) po 24–72 godzinach inkubacji (Li i wsp., 1996). Konsekwencją jest wzrost ilości molekuł tego enzymu odpowiedzialnego za syntezę dopaminy, a tym samym działanie to może mieć istotne znaczenie dla efektu terapeutycznego amantadyny w chorobie Parkinsona, a także jej synergizmu z L-DOPA.

Dane farmakokinetyczne

Terapeutyczne stężenia amantadyny w surowicy wahają się od 1–14 μM , natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono stężenia nieco niższe. Zaskakujące jest, że znacznie wyższe stężenia obserwuje się post mortem w homogenatach tkanki nerwowej pacjentów, a także u zwierząt laboratoryjnych

otrzymujących amantadynę (10–20 razy wyższe). Nie świadczy to jednak, że takie stężenia (100–300 μM) znajdują się w płynie zewnątrzkomórkowym i działają na odpowiednie receptory, wykazano bowiem, że amantadyna jest kumulowana w kompartmentcie lizosomalnym (Bragadin i Toresini, 1996; Danysz i wsp., 1994; Honegger i wsp., 1993; Kornhuber i wsp., 1995). Potwierdziły to ostatnio badania z zastosowaniem mikrodializy mózgu u szczurów wskazujące, że stężenie amantadyny w płynie pozakomórkowym jest nieco niższe niż stężenie w surowicy, ale w żadnym przypadku nie osiąga zakresu obserwowanego w homogenatach mózgu.

Memantyna ulega jeszcze większej kumulacji w lizosomach niż amantadyna, w wyniku czego stężenia w tkance mózgowej są zwykle 20–40 razy wyższe niż w surowicy, gdzie wynoszą 0,4–1,0 μM .

Tabela 1. Podstawowe dane farmakokinetyczne amantadyny i memantyny – porównanie z efektami *in vivo*, które mogą mieć znaczenie dla działania terapeutycznego (będące w zakresie stężeń terapeutycznych)

Dawki terapeutyczne	Amantadyna	Memantyna
	100–600 mg p.o. pro die	10–30 mg p.o. pro die
Stężenie terapeutyczne (surowica)	5–14 μM	0,4–1,0 μM
T 1/2 (surowica)	15–20 godzin	60–100 godzin
Stężenie w płynie pozakomórkowym w mózgu (szczury)	3–10 μM	0,3–0,7 μM
Blokowanie receptorów NMDA (IC_{50})	10–70 μM	0,5–3,0 μM
Wiązanie z receptorami sigma-1 (Ki)	20 μM	20 μM
Blokowanie receptorów nikotynowych (IC_{50})	6–10 μM	6–10 μM
Hamowanie fosfodwuesterazy cAMP zależnej od kalmoduliny (IC_{50})	4,7 μM	?

Memantyna w zespołach otępiennych

Na początku lat 80-tych zaobserwowano, że memantyna nasila stan czuwania u ludzi. U pacjentów z przewlekłym zespołem psychoorganicznym poprawia funkcje poznawcze, uwagę, dzienną aktywność, zachowania socjalne i motywację (Schäfer i Thiery, 1984; Ambrosi i Danielczyk, 1988). Zainicjowano więc szereg prób klinicznych u pacjentów z otępieniem, które wykazały korzystny wpływ memantyny (10–30 mg/pro die), (Ditzler, 1991; Görtelmeyer i Erbler, 1992; Pantev i wsp., 1993; Schulz i wsp., 1996; Görtelmeyer i wsp., 1993). W świetle kluczowej, permissywnej roli receptorów NMDA w procesach plastyczności (w tym uczenia) zastosowanie antagonisty tych receptorów w celu terapii objawowej otępienia wydaje się nielogiczne. Należy jednak zwrócić uwagę na następujące fakty:

1. Stężenia w surowicy uzyskane po dawkach memantyny, które powodują amnezję u zwierząt laboratoryjnych (ok. 5 μM), nie są nigdy osiągalne u pacjentów w sytuacjach klinicznych.

2. Nadmierna stymulacja receptorów NMDA wywołana podawaniem agonistów ich receptora powoduje pozornie paradoksalny efekt – zaburzenia pamięci i długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP, neuronalny model pamięci). Nie jest to zaskakujące, jeśli weźmie się pod uwagę, że w procesie uczenia podstawową rolę odgrywa skoordynowana aktywacja specyficznych połączeń synaptycznych przez ściśle określony okres czasu. Wg. asocjacyjnej teorii uczenia do wywołania zmian plastycznych konieczne jest osiągnięcie krytycznego progu aktywacji w stosunku do wartości wyjściowej (szumu). Ciągła aktywacja receptorów NMDA po podaniu agonisty zaburza oba te procesy. Memantyna, w niskich stężeniach/dawkach odwraca zarówno zaburzenia LTP (1 μ M), jak i uczenia (2,5 mg/kg) u szczurów, wywołane toniczną aktywacją receptorów NMDA (Zajączkowski i wsp., 1997).

Efekty niepożądane związane z podawaniem memantyny (pobudzenie, zaburzenia snu, działanie psychozomimetyczne), są raczej rzadkie. Występują najczęściej przy rozpoczęciu terapii zbyt wysoką dawką, natomiast nie są obserwowane, jeśli stopniowo podwyższa się dawkę do osiągnięcia końcowego zakresu terapeutycznego (np. 10–30 mg/pro die).

Działanie neuroprotektoryjne

Według niektórych autorów w patogenezie choroby Parkinsona odgrywa rolę szereg takich czynników, jak np. produkcja wolnych rodników i toksyczne działanie kwasu glutaminowego poprzez receptory NMDA. W takim przypadku antagoniści tego receptora powinni wykazywać działanie protekcyjne – hamować progresję choroby. W istocie, w kilku modelach zwierzęcych, np. opartych na podawaniu toksyny MPP⁺ (jon 1-metylo-4-fenylpirydyny) t.j. prekursora MPTP (1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyny) lub metyloamfetaminy takie neuroprotektoryjne efekty zaobserwowano (Turski i wsp., 1991, Sonsalla i wsp., 1989). Jak dotąd jednak, nie testowano amantadyny w zwierzęcych modelach neurodegeneracji, symulującej chorobę Parkinsona.

Również pewne dane przedkliniczne oraz uzyskane post mortem u pacjentów z chorobą Alzheimer'a wskazują, że kwas glutaminowy może odgrywać rolę w patomechanizmie tej choroby neurodegeneracyjnej.

1. *In vitro* toksyczność wywołana kwasem glutaminowym jest blokowana antysensem mRNA białka tau, w konsekwencji blokującym syntezę tego białka (Pizzi i wsp., 1995).
2. *In vitro* białko β -amyloidu nasila toksyczność wywołaną kwasem glutaminowym (Mattson i wsp., 1992).
3. *In vitro* β -amyloid nasila uwalnianie kwasu glutaminowego (Arias i wsp., 1995) i hamuje jego doglejący wychwyty zwrotny (Harris i wsp., 1996).
4. *In vitro* składniki płytek starczych stymulują komórki mikrogleju do produkcji neurotoksyny.

5. *In vivo* uszkodzenie neuronów w wyniku aktywacji receptorów glutaminergicznych indukuje produkcję APP (białka prekursorowego amyloidu) w komórkach glejowych (Topper i wsp., 1995).
6. W chorobie Alzheimera dochodzi do dużych zmian funkcjonalnych i strukturalnych w obrębie układu glutaminergicznego (Greenamyre i Young, 1989).
7. Obserwowano kolokalizację szlaków glutaminergicznych i zmian patologicznych (zwoje neurofilamentów, płytki starcze) w mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera (Francis i wsp., 1993; Braak i wsp., 1993).

Trzeba podkreślić, że kwas glutaminowy nie wydaje się być czynnikiem etiologicznym w żadnym z tych schorzeń, może jednak mieć znaczenie w ich patogenezie.

Szereg danych przedklinicznych sugeruje, że amantadyna, jak i memantyna działają silnie neuroprotekcynie w modelach, w których aktywacja receptora NMDA pełni znaczenie kluczowe. Stwierdzono, że memantyna zapobiega funkcjonalnej neurodegeneracji (zaburzeń zachowania i dopaminowej nadwrażliwości) u szczurów, wywołanej obustronnym podwiązaniem tętnic szyjnych (Heim i Sontag, 1995). Wykazano np., że memantyna zapobiega zmianom neurodegeneracyjnym oraz funkcjonalnym (zaburzenia uczenia) wywoływanym przewleklą, dokomorową infuzją kwasu chinolinowego, endogennego agonisty receptorów NMDA (Misztal i wsp., 1996). Ponadto zarówno memantyna, jak i amantadyna hamują uszkodzenia cholinergicznego wielkokomórkowego jądra podstawy (*nucleus basalis magnocellularis*) będącego odpowiednikiem jądra Maynerta, które u ludzi ulega uszkodzeniu we wczesnych stadiach choroby Alzheimera (Wenk i wsp., 1995; 1996). Jak wskazują najnowsze, jeszcze nie publikowane wyniki, infuzja memantyny hamuje zmiany neurodegeneracyjne w hipokampie wywołane lokalną iniekcją β -amyloidu (Hidalgo i wsp., w przygotowaniu). Należy podkreślić, że neuroprotekcyjne efekty obserwowane są w zakresie dawek, które wywołują terapeutyczne stężenia tych leków w surowicy (tabela 1). Jeśli więc założymy, że nadmierna aktywacja receptorów NMDA pełni pewną rolę w procesach neurodegeneracyjnych w chorobie Parkinsona i Alzheimera, to należałoby oczekiwać, że amantadyna i memantyna powinny hamować progresję tych chorób.

Koncepcja powyższa znajduje pewne potwierdzenie w pilotażowych obserwacjach klinicznych. U pacjentów z chorobą Parkinsona, którym podawano amantadynę, obserwowano zahamowanie progresji objawów, sugerujące działanie neuroprotekcyjne (Uitti i wsp., 1996). Podobne efekty zauważono u pacjentów z otępieniem, którym podawano memantynę – nie obserwowano pogorszenia symptomów w ciągu 14-miesięcznego podawania leku (Görtelmeyer i wsp., 1993). Należy podkreślić, że wykazanie działania neuroprotekcyjnego w próbach klinicznych jest niezwykle trudne, czasochłonne (1–2 lata obserwacji) i kosztowne. Przykładem mogą być wykonane na dużą skalę badania kliniczne selegiliny (DATATOP), które wstępnie wykazały pozytywne efekty tego leku, jednak analiza wyników i ich interpretacja wzbudziły następnie szereg wątpliwości (Lewit, 1991; Ward, 1994).

Ponadto, jak wskazują najnowsze dane, amantadyna *in vitro* powoduje w niskich stężeniach wzrost ekspresji mRNA dyzmutazy nadtlenu w linii komórkowej PCL2 (Li i wsp., 1996), co w konsekwencji może nasilać efektywność mechanizmów obronnych hamujących powstawanie wolnych rodników. Efekt ten może mieć również potencjalne znaczenie w działaniu neuroprotekcijnym amantadyny, niezależnie od blokady receptorów NMDA.

Tabela 2 zawiera obserwacje przedkliniczne i kliniczne sugerujące nowe, nietypowe zastosowania terapeutyczne amantadyny i memantyny. W wielu przypadkach są to obserwacje oparte na niewielkiej liczbie pacjentów, niemniej wskazują one na rozległość działania obu tych leków.

Tabela 2. Możliwości zastosowania amantadyny i memantyny (dane przedkliniczne i kliniczne)

Lek	Zastosowanie kliniczne	Dane	Referencje
Amantadyna	choroba Parkinsona	K	Schwab i wsp., 1969
	migrena	K	Goebel, 1996 (patent)
	wirus grypy typu A	K	Herrman i wsp., 1960
	depresja (wirus Borna)	K	Bode i wsp., 1997
	przewlekłe bóle	K	Danielczyk, 1978
	urazy	K	Gualtieri, 1989
	zależność lekowa (kokaina)	K	Alterman i wsp., 1992
	stwardnienie rozsiane (zmęczenie)	K	Weiner i wsp., 1995; Krup i wsp., 1995
	dysfunkcja seksualna po stosowaniu blokerów wychwytu doneuronalnego 5-HT	K	Shrivastava i wsp., 1995
	złośliwy zespół poneuroleptyczny	K	Kornhuber i wsp., 1993
	syndrom Dejerine-Thomasa	K	Botez i wsp., 1996
	małaria	P	Evans i Havlik, 1994; 1996
dyskinezy późne	K	Freudenreich i McEvoy, 1995	
Memantyna	otępienie	K	Ditzler, 1991; Gortelmeyer i Erbler, 1992
	spastyczność	K	Grossmann i Schütz, 1982
	oczopląs wahadłowy (w stwardnieniu rozsianym)	K	Starck i wsp., 1997
	jaskra	P?	Vorwerk i wsp., 1996
	zależność alkoholowa	P	Holter i wsp., 1996
	zależność opiatowa	P	Popik i Danysz., 1997
	AIDS	P, K	Toggas i wsp., 1996; Ushijima i wsp., 1993

P – dane przedkliniczne

K – dane kliniczne

Ostatnio Bode i wsp. (1997) zaobserwowali u 67-letniej pacjentki, cierpiącej od 1985 roku na bipolarną chorobę afektywną radykalną poprawę symptomów 8–11 dni po rozpoczęciu terapii amantadyną. Po dwóch tygodniach zniknęły również antygeny wirusa Borna w osoczu, a poprawa symptomatologiczna była

trwała. Jeśli przyjmie się, że w pewnych przypadkach depresja jest konsekwencją zakażenia tym typem wirusa, można by uznać, że amantadyna wpływa w tym przypadku na czynnik etiologiczny poprzez działanie przeciwwirusowe.

Kilka prac klinicznych wskazywało na użyteczność amantadyny w leczeniu uzależnienia od kokainy (Alterman i wsp., 1992), jednak inni autorzy takiego efektu nie potwierdzili (Gawin i wsp., 1989).

W przypadku stwardnienia rozsianego, efektywność amantadyny ogranicza się do działania na jeden z symptomów, tzn. zmęczenie (Weiner i wsp., 1995; Krup i wsp., 1995). Takiego korzystnego efektu pobudzającego nie obserwowali Stein i wsp. (1995) u pacjentów po przebytej chorobie Heinego i Medina.

Amantadyna została z powodzeniem zastosowana w leczeniu dysfunkcji seksualnej wywołanej przewlekłym stosowaniem leków przeciwdepresyjnych, hamujących wychwyt doneuronalny serotoniny (Shrivastava i wsp., 1995).

Złośliwy zespół poneuroleptyczny (sztywność, hipertermia i wzrost fosfokinazy kreatyniny w surowicy) jest u części chorych znoszony przez amantadynę (Kornhuber i wsp., 1993).

Ostatnio stwierdzono *in vitro*, że amantadyna sama ma działanie antymalaryczne, a także nasila działanie innych leków przeciwmalarycznych, takich jak chlorochina i chinina (Evans i Havlik, 1996).

Zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (modele zwierzęce) memantyna zapobiega neurodegeneracji wywołanej czynnikami związanymi z wirusem HIV. W tym przypadku nie jest to bezpośrednio działanie na wirusa, ale prawdopodobnie hamowanie konsekwencji ekscytotoksyczności wywołanej otoczką wirusa, tzn. białkiem gp 120 (Toggas i wsp., 1996; Ushijima i wsp., 1993). Trwają obecnie próby kliniczne mające odpowiedzieć na pytanie, czy rzeczywiście memantyna hamuje rozwój neurologicznych objawów u chorych na AIDS.

U pacjentów z jaskrą stwierdzono wzrost stężenia kwasu glutaminowego, który korelował ze stopniem utraty wzroku. Łącząc tę obserwację z generalnie akceptowaną teorią ekscytotoksyczności (uszkodzenie neuronów w wyniku nadaktywności receptorów glutaminianergicznych) rozpoczęto badania nad zastosowaniem antagonistów receptora NMDA (np. memantyny) jako środków neuroprotekcyjnych w tym schorzeniu (Lipton i Dreyer, 1994; Vorwerk i wsp., 1996).

Tak więc w badaniach nad amantadyną, memantyną i innymi pochodnymi adamantanu nastąpił w ostatnich latach znaczny postęp, poszerzający naszą wiedzę o rozległym działaniu tej klasy związków i jego mechanizmie oraz stwarzający nadzieje na dalsze wskazania lecznicze. Postęp ten należy przypisać w dużej mierze inicjatywie i działaniom firmy Merz+Co (Frankfurt n. Menem), która skupiła zespół uczonych prowadzących badania i spotykających się od 1972 roku okresowo na specjalnych sympozjach amantadynowych. Do tych uczonych należą m.in. W. Danielczyk, A. Fischer, E. Fünfgeld, O. Hornykiewicz, M. Klee, J. Maj, N. Matussek, K. Maurer, N. Osborne, L. Ott, P. Riederer, E. Rüther, W.J. Schmidt, E. Schneider, K.H. Sontag, Struppler i W. Wesemann:

Wnioski

1. Wieloletnie badania wykazały, że amantadyna i memantyna posiadają różnokierunkowe działanie farmakologiczne na ośrodkowy układ nerwowy, oraz przyczyniły się w istotny sposób do lepszego poznania niektórych jego funkcji.
2. Działanie przeciwparkinsonowskie (amantadyna) oraz przeciwpastyczne i antydementyjne (memantyna) zostało dobrze udokumentowane.
3. Spostrzeżenia ostatnich lat wskazują, że amantadyna i memantyna mogą wkrótce znaleźć znacznie szersze zastosowanie terapeutyczne m.in. jako leki neuroprotektcyjne.

Piśmiennictwo

1. Adler C.H., Stern M.B., Vernon G., Hurtig H.I.: Amantadine in advanced Parkinsons disease: Good use of an old drug. *J. Neurol.*, 1997, 244, 336–337.
2. Alterman A.I., Droba M., Antelo R.E., Cornish J.W., Sweeney K.K., Parikh G.A., Obrien C.P.: Amantadine may facilitate detoxification of cocaine addicts. *Drug Alcohol Depend.*, 1992, 31, 19–29.
3. Ambrozi L., Danielczyk W.: Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine – results of a phase II double-blind study. *Pharmacopsychiatry*, 1988, 21, 144–146.
4. Arias C., Arrieta I., Tapia R.: beta-amyloid peptide fragment 25–35 potentiates the calcium-dependent release of excitatory amino acids from depolarized hippocampal slices. *J. Neurosci. Res.*, 1995, 41, 561–566.
5. Bode L., Dietrich D.E., Stoyloff R., Emrich H.M., Ludwig H.: Amantadine and human borna disease virus in vitro and in vivo an infected patient with bipolar depression. *Lancet*, 1997, 349, 178–179.
6. Bormann J.: Memantine is a potent blocker of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor channels. *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 166, 591–592.
7. Botez M.I., Botezmarquard T., Elie R., Pedraza O.L., Goyette K., Lalonde R.: Amantadine hydrochloride treatment in hereditary degenerative ataxias: a double blind study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1996, 61, 259–264.
8. Braak H., Braak E., Bohl J.: Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur. Neurol.*, 1993, 33, 403–408.
9. Bragadin M., Toresini L.: The accumulation of amantadine, memantine and trihexyphenidyl in the acidic compartments of neuroblastoma cells. *Neurobiol. Aging*, 1996, 17, S185.
10. Brenner M., Haass A., Jacobi P., Schimrigk K.: Amantadine sulphate in treating Parkinsons disease: Clinical effects, psychometric tests and serum concentrations. *J. Neurol.*, 1989, 236, 153–156.
11. Carlsson M., Carlsson A.: Interaction between glutaminergic and monoaminergic systems within the basal ganglia – implications for schizophrenia and Parkinsons disease. *Trends Neurosci.*, 1990, 13, 272–276.
12. Chen H.S.V., Pellegrini J.W., Aggarwal S.K., Lei S.Z., Warach S., Jensen F.E., Lipton S.A.: Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine – therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J. Neurosci.*, 1992, 12, 4427–4436.
13. Chojnacka-Wójcik E., Tatarczyńska E., Maj J.: The influence of memantine on the anticonvulsant effects of the antiepileptic drugs. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1983, 35, 511–515.

14. Costall B., Naylor R.J.: Neuropharmacological studies on D145 (1,3-Dimethyl-5-aminoadamantan). *Psychopharmacologia*, 1975, 53, 53–61.
15. Danielczyk W.: Schmerzhaftes Zoster-Neuritiden. Beeinflussung der subakuten und chronischen Verlaufsform. *Ärztl. Praxis*, 1978, 30, 2206–2207.
16. Danysz W., Gossel M., Zajączkowski W., Dill D., Quack G.: Are NMDA antagonistic properties relevant for antiparkinsonian-like activity in rats? case of amantadine and memantine. *J. Neural Transm.-Parkinsons*, 1994, 7, 155–166.
17. Danysz W., Kostowski W.: Receptory sigma – klucz działania terapeutycznego czy ubocznego neuroleptyków? *Psychiatr. Pol.*, 1991, 365–372.
18. Danysz W., Parsons C.G., Kornhuber J., Schmidt W.J., Quack G.: Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents preclinical studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1997, 21, 455–468.
19. Danysz W., Płaźnik A.: Aminokwasy pobudzające – ocena perspektyw terapeutycznych. *Pol. Tyg. Lek.*, 1991, XLVI, 628–632.
20. De Devitiis E., D'Andrea F., Signorelli C.D., Cerillo A.: Lámantadina nel trattamento dell'ipokinesia transitoria di pazienti parkinsoniani in corso di terapia con L-DOPA. *Minerva Med.*, 1972, 409, 4007–4008.
21. Di Chiara G., Morelli M., Consolo S.: Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions. *Trends Neurosci.*, 1994, 17, 228–233.
22. Ditzler K.: Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. *Arzneimittelforschung*, 1991, 8, 773–780.
23. Engber T.M., Papa S.M., Boldry R.C., Chase T.N.: NMDA receptor blockade reverses motor response alterations induced by levodopa. *Neuroreport*, 1994, 5, 2586–2588.
24. Evans S.G., Havlik I.: Effect of pH on in vitro potency of amantadine against *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1996, 54, 232–236.
25. Evans S.G., Havlik I.: In vitro drug interaction between amantadine and classical antimalarial drugs in *Plasmodium falciparum* infections. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1994, 88, 683–686.
26. Farnebo L.O., Fuxe K., Goldstein M., Hamberger B., Ungerstedt U.: Dopamine and noradrenaline releasing action of amantadine in the central and peripheral nervous system: a possible mode of action in Parkinsons disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 1971, 16, 27–38.
27. Feilling C.: The effect of adding amantadine to optimum L-dopa dosage in Parkinsons syndrome. *Acta Neurol. Scand.*, 1973, 49, 245–251.
28. Francis P.T., Sims N.R., Procter A.W., Bowen D.M.: Cortical pyramidal neurone loss may cause glutamatergic hypoactivity and cognitive impairment in Alzheimers disease – investigative and therapeutic perspectives. *J. Neurochem.*, 1993, 60, 1589–1604.
29. Freudenreich O., McEvoy J.P.: Addes amantadine may diminish tardive dyskinesia in patients requiring continued neuroleptics [letter]. *J. Clin. Psychiat.*, 1995, 56, 173.
30. Görtelmeyer R., Erbler H.: Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome – a double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung*, 1992, 42, 904–913.
31. Görtelmeyer R., Pantev M., Parsons C.G. and Quack G.: The treatment of dementia syndrome with Akatinol Memantine a modulator of the glutamatergic system. In *Spektrum der Neurorehabilitation*, ed. by K. Von Wild, pp. 50–56, W Zuckschwerdt Verlag, München, 1993.
32. Gawin F.H., Morgan C., Kosten T.R., Kleber H.D.: Double blind evaluation of the effect of acute amantadine on cocaine craving. *Psychopharmacology*, 1989, 97, 402–403.
33. Giulian D., Haverkamp L.J., Li J., Karshin W.L., Yu J., Tom D., Li X., Kirpatrick J.B.: Senile plaques stimulate microglia to release a neurotoxin found in Alzheimer brain. *Neurochem. Int.*, 1995, 27, 119–137.
34. Goebel H.: Use of amantadine for migraine prophylaxis – with better effect than beta blockers. EP 733359 A1 960925 (9643), 1996.
35. Greenamyre J.T., Young A.B.: Excitatory amino acids and Alzheimers disease. *Neurobiol. Aging* 1989, 10, 593–602.

36. Greulich W., Fenger E.: Amantadine in Parkinsons disease: pro and contra. *J. Neural Transm.* 1995, 46 (Suppl.), 415–421.
37. Grossmann W., Schutz W.: Memantine and neurogenic bladder dysfunction in spastic conditions. *Arzneimittelforschung*, 1982, 32, 1273–1276.
38. Gualtieri T., Chandler M., Coons T.B., Brown L.T.: Amantadine: a new clinical profile for traumatic brain injury. *Clin. Neuropharmacol.*, 1989, 12, 258–270.
39. Harris M.E., Wang Y.N., Pedigo N.W., Hensley K., Butterfield D.A., Carney J.M.: Amyloid beta peptide (25–35) inhibits Na⁺ dependent glutamate uptake in rat hippocampal astrocyte cultures. *J. Neurochem.*, 1996, 67, 277–286.
40. Harvey N.S.: Psychiatric disorders in Parkinsonism: 2 Organic cerebral states and drug reactions. *Psychosomatics*, 1986, 27, 177–184.
41. Heim C., Sontag K.H.: Memantine prevents progressive functional neurodegeneration in rats. *J. Neural. Transm.*, 1995, Suppl. 46, 117–130.
42. Herrman E.C., Grablik J., Engle C., Pertlman P.L.: Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1960, 103, 625.
43. Hölter S.M., Danysz W., Spanagel R.: Evidence for alcohol anti-craving properties of memantine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 314, R1-R2.
44. Honegger U.E., Quack G., Wiesmann U.N.: Evidence for lysosomotropism of memantine in cultured human cells – cellular kinetics and effects of memantine on phospholipid content and composition, membrane fluidity and beta-adrenergic transmission. *Pharmacol. Toxicol.*, 1993, 73, 202–208.
45. Jackisch R., Link T., Neufang B., Koch R.: Studies on the mechanism of action of the antiparkinsonian drugs memantine and amantadine – no evidence for direct dopaminomimetic or antimuscarinic properties. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1992, 320, 21–42.
46. Kornhuber J., Bormann J., Hubers M., Rusche K., Riederer P.: Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801 binding side of the NMDA-receptor-gated ion channel – a human postmortem brain study. *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 206, 297–300.
47. Kornhuber J., Retz W., Riederer P.: Slow accumulation of psychotropic substances in the human brain. Relationship to therapeutic to latency of neuroleptic and antidepressant drugs? *J. Neural Transm.*, 1995, 46 (Suppl.), 311–319.
48. Kornhuber J., Weller M., Riederer P.: Glutamate receptor antagonists for neuroleptic malignant syndrome and akinetic hyperthermic Parkinsonian crisis. *J. Neural Transm.-Parkinsons*, 1993, 6, 63–72.
49. Krupp L.B., Coyle P.K., Doscher C., Miller A., Cross A.H., Jandorf L., Halper J., Johnson B., Morgante L., Grimson R.: Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*, 1995, 45, 1956–1961.
50. Lewitt P.A.: Deprenyls effect at slowing progression of Parkinsonian disability – The DATATOP study. *Acta Neurol. Scand.*, 1991, 84, 79–86.
51. Li X.M., Qi J., Juorio A.V., Boulton A.A.: Amantadine regulates AADC, SOD and LNGFR mRNAs: Implication for Parkinsons disease and Alzheimers disease. *Soc. Neurosci. Abst.*, 1996, 22, 2124.
52. Lipton S.A., Dreyer E.B.: Glaucoma treatment with antagonists of glutamate induced excitotoxicity. *PCT Int. Appl. PATENT NO. 94 13275 06/23/94*.
53. Lupp A., Lucking C.H., Koch R., Jackisch R., Feuerstein T.J.: Inhibitory effects of the antiparkinsonian drugs memantine and amantadine on N-methyl-D-aspartate-evoked acetylcholine release in the rabbit caudate nucleus in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 263, 717–724.
54. Maj J.: Effect of memantine on central neurotransmitter systems. Review of the results. *Arzneimittelforschung*, 1982, 32, 1256–1259.
55. Maj J., Sowińska H., Baran L.: The effect of amantadine on motor activity and catalepsy in rats. *Psychopharmacology*, 1972, 24, 296–307.

56. Maj J., Sowińska H., Baran L.: Effects of amantadine, amphetamine and apomorphine on the locomotor activity in rats. *Life Sci.*, 1973, 12, 511–518.
57. Maj J., Sowińska H., Baran L., Sarnek J.: Pharmacological effects of 1,3-dimethyl-5-aminoadamantane, a new adamantane derivative. *Eur. J. Pharmacol.*, 1974, 26, 9–14.
58. Marin C., Papa S., Engber T.M., Bonastre M., Tolosa E., Chase T.N.: MK-801 prevents levodopa-induced motor response alterations in parkinsonian rats. *Brain Res.*, 1996, 736, 202–205.
59. Mattson M.P., Cheng B., Davis D., Bryant K., Lieberburg I., Rydel R.E.: beta-Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J. Neurosci.*, 1992, 12, 376–389.
60. Meldrum B.: Possible therapeutic applications of antagonists of excitatory amino acid neurotransmitters. *Clin. Sci.*, 1985, 68, 113–122.
61. Menon M.K., Clark W.G.: Pharmacological evidence for the involvement of GABA-ergic system in the locomotor stimulation produced in mice by 1,3-dimethyl-5-aminoadamantane (D-145). *Neuropharmacology*, 1978, 17, 1049–1052.
62. Misztal M., Frankiewicz T., Parsons C.G., Danysz W.: Learning deficits induced by chronic intraventricular infusion of quinolinic acid – protection by MK-801 and memantine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 296, 1–8.
63. Osborne N.N., Beale R., Gołębiowska Nikitin K., Sontag K.H.: The effect of memantine on various neurobiological processes. *Arzneimittelforschung*, 1982, 32, 1246–1255.
64. Pantev M.R., Ritter R., Görtelmeyer R.: Clinical and behavioral evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under Memantine treatment. *Zeitschrift. Gerontol. Psychiat.*, 1993, 6, 103–117.
65. Parsons C.G., Gruner R., Rozental J., Millar J., Lodge D.: Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantan). *Neuropharmacology*, 1993, 32, 1337–1350.
66. Parsons C.G., Panchenko V.A., Pinchenko V.O., Tsyndrenko A.Y., Kieshtal O.A.: Comparative patch-clamp studies with freshly dissociated rat hippocampal and striatal neurons on the NMDA receptor antagonistic effects of amantadine and memantine. *Eur. J. Neurosci.*, 1996, 8, 446–454.
67. Pizzi M., Valerio A., Arrighi V., Galli P., Belloni M., Ribola M., Alberci A., Spano P., Memo M.: Inhibition of glutamate-induced neurotoxicity by a tau antisense oligonucleotide in primary culture of rat cerebellar granule cells. *Eur. J. Neurosci.*, 1995, 7, 1603–1613.
68. Popik P., Danysz W.: Inhibition of reinforcing effects of morphine and motivational aspects of naloxone precipitated opioid withdrawal by NMDA receptor antagonist, Memantine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 280, 854–865.
69. Riederer P., Lange K.W., Kornhuber J., Danielczyk W.: Pharmacotoxic psychosis after memantine in Parkinson's disease [22]. *Lancet*, 1991, 338, 1022–1023.
70. Rogawski M.A.: Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists – channel blockers and 2,3-benzodiazepines. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1993, 14, 325–331.
71. Schäfer E., Thiery I.: Geriatrie: Zerebrale Leistungssteigerung durch Memantine. *Psycho.*, 1984, 12, 25–29.
72. Schmidt W.J., Bubser M., Hauber W.: Behavioural pharmacology of glutamate in the basal ganglia. *J. Neural. Transm. – Gen. Sect.*, 1992, [Suppl] 38, 65–89.
73. Schulz H., Jobert M., Coppola R., Herrmann W.M., Pantev M.: The use of diurnal vigilance changes in the EEG to verify vigilance-enhancing effects of memantine in a clinical pharmacological study. *Neuropsychobiology*, 1996, 33, 32–40.
74. Schwab R.S., England A.C., Poskranzer D.C., Young R.R.: Amantadine in the treatment of Parkinsons disease. *JAMA*, 1969, 208, 1168–1170.
75. Schwarz M., Block F., Sontag K.H.: N-Methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated muscle relaxant action of memantine in rats. *Neuroscience Letters*, 1992, 143, 105–109.
76. Shannon K.M., Goetz C.G., Carroll V.S., Tanner C.M., Klawans H.L.: Amantadine and motor fluctuations in chronic Parkinsons disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 1987, 10, 522–526.

77. Shrivastava R.K., Shrivastava S., Overweg N., Schmitt M.: Amantadine in the treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors [letter]. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1995, 15, 83–84.
78. Simon P., Malatray J., Boissier J.R.: Antagonism by amantadine of prochlorperazine-induced catalepsy. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1970, 22, 546–547.
79. Skuza G., Rogoz Z., Quack G., Danysz W.: Memantine, amantadine, and I-deprenyl potentiate the action of I-DOPA in monoamine-depleted rats. *J. Neural. Transm. – Gen. Sect.*, 1994, 98, 57–67.
80. Sonsalla P.K., Nicklas W.J., Heikkila R.E.: Role for excitatory amino acids in methamphetamine-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity. *Science*, 1989, 243, 398–400.
81. Sontag K.H., Wand P.: Decrease of muscle rigidity by dimethylaminoadamantan (DMMA) in intercollicularly decerebrated cats. *Arzneimittelforschung*, 1973, 23, 1737–1739.
82. Sontag K.H., Wand P., Cremer H., Mühlberg B.: The reduction of excitability of the gamma-loop by 1,3-dimethyl-5-aminoadamantane (DMAA). *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 1974, 286, 315–318.
83. Sontag K.H., Wand P., Schwarz M.: The effect of memantine on spinal alpha-motoneurons and on content of dopamine, noradrenaline and serotonin of striatum and lumbar spinal cord. *Arzneimittelforschung*, 1982, 32, 1236–1240.
84. Starck M., Albrecht H., Pollmann W., Straube A., Dieterich M.: Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 1997, 244, 9–16.
85. Stein D.P., Dambrosia J.M., Dalakas M.C.: A double-blind, placebo-controlled trial of amantadine for the treatment of fatigue in patients with the post-polio syndrome. *Ann. New York Acad.*, 1995, 753, 296–302.
86. Strömberg U., Svensson T.H., Waldeck B.: On the mode of action of amantadine. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1970, 22, 959–962.
87. Svensson T.H.: Dopamine release and direct dopamine receptor activation in the central nervous system by D-145, an amantadine derivative. *Eur. J. Pharmacol.*, 1973, 23, 232–238.
88. Thornburg J.E., Moore K.E.: A comparison of the locomotor stimulant properties of amfetadine and L- and d-amphetamine in mice. *Neuropharmacology*, 1972, 11, 675–682.
89. Toggas S.M., Masliah E., Mucke L.: Prevention of HIV-1 gp 120-induced neuronal damage in the central nervous system of transgenic mice by the NMDA receptor antagonist memantine. *Brain Res.*, 1996, 706, 303–307.
90. Topper R., Gehrman J., Banati R., Schwarz M., Block F., Noth J., Kreutzberg G.W.: Rapid appearance of beta-amyloid precursor protein immunoreactivity in glial cells following excitotoxic brain injury. *Acta Neuropathol.*, 1995, 89, 23–28.
91. Troupin A.S., Nendius J.R., Cheng F. and Risinger M.W.: MK-801. In *New Anticonvulsant Drugs*, ed. by B.S. Meldrum and R.J. Porter, pp. 191–201, John Libbey, London, 1986.
92. Turski L., Bressler K., Rettig K.J., Löschmann P.A., Wachtel H.: Protection of substantia nigra from MPP⁺ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Nature*, 1991, 349, 414–417.
93. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E., Offord K.P., Schroeder D.R., Ho M.M., Prasad M., Rajput A., Basran P.: Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinsons disease. *Neurology*, 1996, 46, 1551–1556.
94. Ushijima H., Ando S., Kunisada T., Schroder H.C., Klocking H.P., Kijjoo A., Müller W.E.G.: HIV-1 gp 120 and NMDA induce protein kinase-c translocation differentially in rat primary neuronal cultures. *J. Act. Immun. Defic. Syndrome*, 1993, 6, 339–343.
95. Vorwerk C.K., Lipton S.A., Zurakowski D., Hyman B.T., Sabel B.A., Dreyer E.B.: Chronic low-dose glutamine is toxic to retinal ganglion cells – toxicity blocked by memantine. *Investig. Ophthalm. Visual Sci.*, 1996, 37, 1618–1624.
96. Wand P., Sontag K.H., Cremer H.: Effects of 1,3-dimethyl-5-aminoadamantane hydrochloride (DMAA) on the stretch-induced reflex tension of flexor muscle and the excitability of the I-Loop in decerebrate and spinal cats. *Arzneimittelforschung*, 1997, 27, 1477–1481.

97. Ward C.D.: Does selegiline delay progression of Parkinsons disease – a critical re-evaluation of the datatop study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1994, 57, 217–220.
98. Weiner H.L., Hohol M.J., Khoury S.J., Dawson D.M., Hafler D.A.: Therapy for multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 1995, 13, 173–196.
99. Wenk G.L., Danysz W., Mobley S.L.: MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis. *Eur. J. Pharmac. Env. Tox. Pharmacol.*, 1995, 293, 267–270.
100. Wenk G.L., Danysz W., Roice D.D.: The effects of mitochondrial failure upon cholinergic toxicity in the nucleus basalis. *Neuroreport*, 1996, 7, 1453–1456.
101. Wesemann W., Sontag K.H., Maj J.: On the pharmacodynamics and pharmacokinetics of memantine. *Arzneimittelforschung*, 1983, 33, 1122–1134.
102. Zajączkowski W., Frankiewicz T., Parsons C.G., Danysz W.: Uncompetitive NMDA receptor antagonists attenuate NMDA-induced impairment of passive avoidance learning and LTP. *Neuropharmacology*, 1997, 36, 961–971.
103. Zetler G.: Anticatalaptic actions of amantadine hydrochloride. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 1970, 266, 276–278.