

Kliniczne znaczenie blokowania receptora NMDA

Jarosław Sławek

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Oddział Neurologii i Oddział Udarowy Szpitala Specjalistycznego św. Wojciecha w Gdańsku

STRESZCZENIE

Teoria ekscytotoksyczności jako jednego z istotnych mechanizmów uszkodzenia komórek układu nerwowego przyczyniła się do badań nad rolą aminokwasów pobudzających i receptorów NMDA w patogenezie schorzeń neurozwyrodnieniowych, zespołów pourazowych, w przebiegu niedokrwienia czy zapalenia. Postęp wiedzy teoretycznej oraz odkrycie kwasu glutaminowego jako jednego z najważniejszych neuroprzekaźników w układzie nerwowym spowodowały poszukiwanie cząsteczek mogących modulować jego aktywność. W praktyce klinicznej do blokerów receptora NMDA o udowodnionym znaczeniu klinicznym należą: amantadyna, memantyna i riluzol. W pracy przedstawiono podstawy teoretyczne i przegląd praktycznych zastosowań tych leków w neurologii.

Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (2): 39–46

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, receptory NMDA, amantadyna, memantyna

Wprowadzenie

Pobudzający wpływ aminokwasów na aktywność neuronów po raz pierwszy opisał w 1959 roku Curtis [1]. Wykazał on działanie depolaryzujące kwasu glutaminowego (GLU, *glutamic acid*) na neurony rdzeniowe szczura [1]. Dwadzieścia kolejnych lat zajęły badania, które dowiodły, że GLU jest jednym z najważniejszych neurotransmiterów pobudzających w ośrodkowym układzie

nerwowym (OUN) [2]. Kolejne lata przyniosły niezwykle ważne odkrycia dotyczące receptorów, na które działają aminokwasy pobudzające (także kwas asparginowy czy kainowy). Jednym z ważniejszych klinicznie okazał się receptor oznaczony skrótem NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) [3].

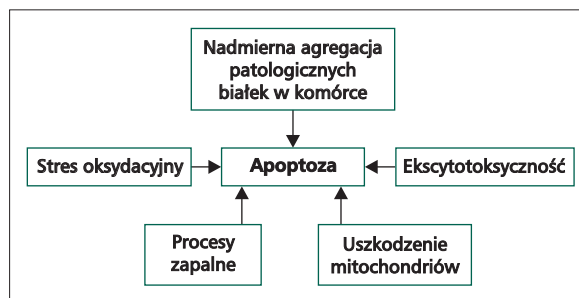
Już w latach 50. XX wieku Lucas i Newhouse [4] zaprezentowali możliwy toksyczny wpływ GLU na komórki siatkówki. Twórcą koncepcji neurotoksyczności aminokwasów pobudzających w mózgu jest jednak Olney, który postulował mechanizm nadmiernego pobudzenia receptorów NMDA przez GLU w patogenezie różnych form uszkodzenia komórki nerwowej. Jemu również zawdzięczamy używane do dziś pojęcie ekscytotoksyczności [5]. Koncepcje te były podłożem ekscytotoksycznej hipotezy neurodegeneracji. Zwróciły także uwagę na rolę receptorów NMDA i możliwość modulacji funkcji układu glutaminergicznego poprzez antagonistów tych receptorów. Wiele leków o takim mechanizmie działania uzyskało trwałe miejsce w leczeniu schorzeń neurologicznych (np. amantadyna, memantyna, riluzol), a niektóre z nich przeżywają „drugą młodość” dzięki nowym badaniom i obserwacjom klinicznym (amantadyna).

Mechanizm toksyczności aminokwasów pobudzających

Mechanizm, w którym GLU i inne aminokwasy pobudzające uszkodzają komórkę, jest dość złożony i związany z budową samego receptora. Kwas glutaminowy aktywuje wiele specyficznych dla siebie kompleksów białkowych, stanowiących receptory jonotropowe i metabotropowe. Receptory jonotropowe są składową kanałów sodowych, potasowych i wapniowych. Ze względu na charak-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek
Oddział Neurologii i Oddział Udarowy
Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha
Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk
tel./faks: 58 340 92 90
e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 2, 39–46
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2013 Via Medica

terystykę farmakologiczną wyróżnia się receptory NMDA (agonistą jest NMDA) i nie-NMDA (receptory AMPA stymulowane przez AMPA i kainowe stymulowane przez kwas kainowy). W obrębie receptora NMDA jest wiele punktów wiążących, między innymi tak zwanych antagonistów kompetywnych (to samo miejsce, w którym wiążą się GLU i NMDA) [6]. Pozbawienie komórek dopływu energii (np. wskutek niedokrwienia w udarze, uszkodzenia mitochondriów) powoduje upośledzenie produkcji adenosynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*), co skutkuje upośledzeniem transportu błonowego (kanały sodowe, wapniowe). Powoduje to napływ wapnia do komórki, uruchomienie enzymów zależnych od wapnia, stymulację powstawania wolnych rodników i prowadzi do jej obrzęku i śmierci. Prowadzi to także do uwolnienia dużej ilości GLU, który znajduje się w znacznych ilościach w komórkach OUN. Glutaminian poza komórką może powodować depolaryzację błon komórkowych, uszkodzenie kolejnych komórek i jest odpowiedzialny za rozprzestrzenianie się procesu neurodegeneracji. Ta pętla glutaminianowa może być przyczyną zwiększania się zakresu uszkodzenia zarówno po urazach, jak i w niedokrwieniu oraz zapaleniu mózgu. Jest prawdopodobne, że także w chorobach neurodegeneracyjnych (takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona czy stwardnienie zanikowe boczne) nadmierna stymulacja układu glutaminergicznego może prowadzić do szerzenia się procesu uszkodzenia komórek. Wiele leków, które są antagonistami receptora NMDA, znalazło zastosowanie w leczeniu tych chorób (odpowiednio memantyna, amantadyna czy riluzol) [7]. Również głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego, hamująca jego aktywność (produkuje GLU, który jest uwalniany na jego zakończeniach eferentnych), będącego dziś głównym celem anatomicznym zabiegów chirurgicznych w chorobie Parkinsona, podejrzewana jest (choć nie ma na to dowodów) o neuroprotekcyny efekt. Istnieje hipoteza, choć nie udowodniona, że DBS może mieć efekt neuroprotekcyny. Nowe badania wskazują na potencjalne, inne mechanizmy działania antagonistów receptora NMDA chroniące przed postępem neurodegeneracji. Zgodnie z nimi na przykład amantadyna może wykazywać podwójny mechanizm ochronny, zupełnie niezależny od blokowania receptora NMDA i polegający zarówno na zahamowaniu pobudzenia mikrogleju (a tym samym procesu zapalnego), jak i pobudzeniu astrogleju (tym samym produkcji czynnika troficznego



Rycina 1. Uszkodzenie komórki prowadzące do apoptozy ma złożony mechanizm. Uczestniczą w nim różne procesy, które są reakcją na nieznaną dotąd czynnik etiologiczny. Nie jest do końca jasne, który z tych mechanizmów jest kluczowy i jak wpływają na siebie wzajemnie. Stanowią one jednak punkty uchwytu dla różnych strategii terapeutycznych

go [GDNF, *glial derived neurotrophic factor*]). Oba te zjawiska (pobudzenie mikrogleju i zmniejszenie działania czynników troficznych) wielu badaczy uznaje dzisiaj za kluczowe w procesach neurodegeneracji [8]. Patogeneza neurodegeneracji nie jest do końca poznana i wiele mechanizmów bierze w niej udział. Nie jest też do końca jasna kolejność zdarzeń i poszczególne mechanizmy mogą wpływać na siebie wzajemnie i potęgować uszkodzenie komórki (ryc. 1).

Leki blokujące receptory NMDA w praktyce neurologicznej

Odkrycia oraz koncepcje Olneya i innych badaczy doprowadziły po wielu latach do praktycznego zastosowania wielu leków o wyżej opisanym mechanizmie działania. Amantadyna, memantyna czy riluzol zostały zarejestrowane i są rekomendowane w leczeniu niektórych chorób neurozwyrodnieniowych, a także były i są testowane w uszkodzeniu pourazowym i innych zespołach neurologicznych.

Amantadyna

Amantadyna w chorobie Parkinsona

Amantadyna dla neurologii została odkryta zupełnie przypadkowo. W kwietniu 1968 roku 58-letnia chora z umiarkowanymi, obustronnymi objawami choroby Parkinsona podała Schwabowi, że 3 miesiące wcześniej 3 razy dziennie przyjmowała amantadynę w celu profilaktyki grypy i zauważyła znaczną poprawę w zakresie drżenia, sztywności i spowolnienia. Po 6 tygodniach przerwała przyjmowanie leku i wszystkie te objawy powróciły z wcześniejszym natężeniem.



Rycina 2. Zmiany skórne po stosowaniu amantadyny — tak zwana marmurkowatość skóry albo *livedo reticularis*

Rok później Schwab opublikował wyniki badania klinicznego kontrolowanego placebo, które objęło 163 osoby z chorobą Parkinsona. U 66% chorych zastosowana średnia dawka 200 mg amantadyny spowodowała poprawę w zakresie sztywności, spowolnienia i w nieco mniejszym stopniu drżenia. Obserwowano także znaczną poprawę aktywności intelektualnej chorych. Głównymi objawami niepożądanymi amantadyny w tym badaniu były, znane do dziś i wielokrotnie opisywane obrzęki wokół kostek, zaburzenia snu i zmiany marmurkowate na skórze (tzw. *livedo reticularis* — patrz ryc. 2) [9, 10].

Amantadyna to lek o bardzo zróżnicowanym i nie do końca poznanym mechanizmie działania. Prawdopodobnie jej efekt (w istocie dość słabe działanie objawowe na osiowe objawy choroby Parkinsona) polega na pobudzeniu transmisji dopaminergicznej poprzez stymulację uwalniania dopaminy z zakończeń presynaptycznych, hamowaniu jej wychwytu zwrotnego i stymulacji także receptorów D. Inny ważny, omówiony na wstępie, mechanizm to blokowanie jonotropowego receptora NMDA oraz działanie cholinolityczne. Ze względu na ten ostatni mechanizm amantadyna jest przeciwwskazana u chorych z jaskrą czy przerostem prostaty; może powodować suchość w ustach i stymulować (szczególnie u chorych w późnej fazie choroby) zaburzenia psychotyczne. Należy szczególnie uważać, aby nie łączyć jej z innymi lekami o działaniu cholinolitycznym, ponieważ może to potęgować objawy niepożądane, zwłaszcza psychotyczne. Nie jest zatem wskazane łączenie jej z innymi cholinolitykami

Tabela 1. Zastosowanie amantadyny w leczeniu choroby Parkinsona

Słabe działanie objawowe
Neuroprotekcja/neuromodulacja
Działanie antydyskinetyczne
Leczenie substytucyjne w okresie hospitalizacji, w razie wystąpienia zaburzeń połykania bądź po zaprzestaniu terapii doustnej
Leczenie powikłań neuropsychiatrycznych po DA (patologiczny hazard)
Leczenie zaburzeń chodu po zabiegu głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych (STN DBS)
Opóźnienie wystąpienia otępienia

DA (dopamine agonists) — agoniści dopaminy; STN (subthalamic nucleus) — jądro niskowzgórzowe; DBS (deep brain stimulation) — głęboka stymulacja mózgu

stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona, takimi jak biperiden czy triheksyfenidyl, a także z klozapiną, dekstrometorfanem (składnik leków przeciw grypowych), hydroksyzyną czy trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (amitryptylina, doksepina).

Zastosowania kliniczne amantadyny w chorobie Parkinsona przedstawiono w tabeli 1 [11].

Neuroprotekcja i neuromodulacja

Z uwagi na możliwy mechanizm hamowania toksyczności aminokwasów pobudzających podejrzewano, że amantadyna może spowalniać przebieg choroby Parkinsona. W 1995 roku Uitti i wsp. [12] (grupa badaczy z dużego centrum leczenia choroby Parkinsona w Kanadzie), przedstawili wyniki długofalowej, retrospektywnej obserwacji grupy 836 chorych, której byli poddani w klinice przez ponad 23 lata. Z tej grupy 250 chorych przyjmowało amantadynę przez przynajmniej 2 miesiące (jako terapię dodaną). Średni czas przyjmowania dawki 200 mg/dobę wynosił 37 miesięcy, ale 99 chorych przyjmowało ten lek aż do ostatniej obserwacji. Przeżycie w grupie przyjmującej amantadynę było statystycznie wyraźnie dłuższe ($p < 0,001$). Po 15 latach obserwacji średni odsetek osób, które przeżyły, w grupie leczonej amantadyną wynosił nieco ponad 40%, natomiast w grupie nieleczonej nieco ponad 20%. Stosowanie amantadyny było niezależnym czynnikiem predykcyjnym dłuższego przeżycia [12]. Zważywszy na nieliczne działania niepożądane amantadyny, szczególnie u chorych młodszych i dopiero rozpoczynających leczenie, warto rozważyć taką opcję potencjalnej neuroprotekcji/

/neuromodulacji — szczególnie w świetle niedawnych odkryć wskazujących także na inny możliwy mechanizm działania, jakim jest hamowanie procesu zapalnego i stymulacja czynników wzrostowych [8]. Zagadnienie to nie było w kolejnych latach przedmiotem dużych badań klinicznych, ponieważ koncerny farmaceutyczne niechętnie inwestują w „stare” cząsteczki.

Działanie antydyskinetyczne

Komentarz do badań nad antydyskinetycznym działaniem amantadyny, zamieszczony w „Neurology” w 1998 roku, jego autor Goetz zatytułował znamienne *New lessons from old drugs. Amantadine and Parkinson’s disease* [13]. Antydyskinetyczne działanie tego leku postulowano już w pierwszych pracach badawczych dowodzących roli układu glutaminergicznego, którego aktywność jest zaburzona pod wpływem pulsacyjnego stymulowania układu dopaminergicznego przez podawaną lewodopę [14, 15].

W 1998 roku Verhagen Metman i wsp. [16] przedstawili wyniki kontrolowanego placebo badania, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i z zamianą grup (*cross-over*), którym objęto 18 osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona. W grupie 14 chorych amantadyna, podawana w średniej dawce 350 mg/dobę, powodowała 60-procentową redukcję dyskinez płasawicznych (badanie z wykorzystaniem *Unified Parkinson Disease Rating Scale* [UPDRS] oraz za pomocą dzienników chorych) i był to efekt znamieny statystycznie w porównaniu z grupą przyjmującą placebo ($p < 0,001$) [16]. Kolejne nowsze i zupełnie współczesne badania potwierdziły wyniki opisanej wyżej próby; stwierdzono dobry efekt leczenia u 60–70% chorych [17]. Jeszcze do niedawna trwała dyskusja, czy to antydyskinetyczne działanie amantadyny utrzymuje się krótko czy długo. W badaniu Thomasa i wsp. [18] dobry efekt leczenia wyczerpywał się po średnio 4,9 miesiąca. Ostatnie badania wskazują jednak, że efekt ten utrzymuje się długo, nawet do blisko 5 lat [19].

W ocenie panelu ekspertów Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation Of Neurological Societies*) z 2013 roku amantadyna jest lekiem o silnej rekomendacji (poziom A) w leczeniu dyskinez płasawicznych w późnej chorobie Parkinsona. Jest ona jedynym lekiem o takiej rekomendacji (inna strategia na poziomie A to głęboka stymulacja mózgu), bez ryzyka pogorszenia objawów parkinsonowskich (patrz tab. 2) [20]

Tabela 2. Rekomendacje *European Federation of Neurological Societies* (2013) dotyczące leczenia dyskinez płasawicznych szczytu dawki w chorobie Parkinsona (ocena wiarygodności wg *evidence-based medicine*; poziomy od A do C i GPP [*good practical point*]) (źródło [20])

Zmniejszenie dawki lewodopy, z ryzykiem nasilenia stanów <i>off</i> (może być skompensowane zwiększeniem dawki agonisty dopaminy — poziom C)
Odstawienie/zmniejszenie dawki inhibitora MAO-B lub COMT (GPP), z ryzykiem nasilenia <i>wearing-off</i>
Włączenie amantadyny w dawce 200–400 mg/d. (poziom A)
DBS STN pozwala na zmniejszenie dawek leków dopaminergicznych (poziom A)
Stymulacja GPI może umożliwić ograniczenie ciężkich dyskinez (poziom A)
Dodanie neuroleptyków atypowych: klozapiny (poziom C), kwetiapiny (poziom C). Podanie klozapiny wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych, takich jak agranulocytoza czy zapalenie mięśnia sercowego (GPP)
Podanie podskórne apomorfiny w ciągłym wlewie pozwala zmniejszyć dawki lewodopy (poziom C)
Podanie dojelitowe wlewu lewodopy (poziom C)

MAO-B (*monoamine oxidase B*) — monoaminooksydaza typu B; COMT (*catechol-O-methyltransferase*) — katecholo-tleno-metylotranferaza; DBS (*deep brain stimulation*) — głęboka stymulacja mózgu; STN (*subthalamic nucleus*) — jądro niskowzgórzowe; GPI (*globus pallidus internus*) — wewnętrzna część gałki bladej

Leczenie substytucyjne w okresie hospitalizacji, w razie wystąpienia zaburzeń połykania bądź po odstawieniu terapii doustnej

Amantadyna, dostępna również w postaci wlewów dożylnych, może stanowić niejako zabezpieczenie przed skutkami nagłego zaprzestania terapii dopaminergicznej (możliwość rozwoju groźnego dla życia i zdrowia zespołu parkinsonizm–gorączka). Takie nagłe odstawienie może być skutkiem pilnej operacji czy powikłań gastrologicznych uniemożliwiających doustne przyjmowanie leków. Większość leków dopaminergicznych jest dostępna tylko w formie doustnej. Terapię substytucyjną może stanowić rotygotyna (system transdermalny), apomorfina (iniekcje podskórne) oraz właśnie podawana dożylnie amantadyna. We wczesnym okresie terapii lewodopą, gdy obserwowano już dyskinezy, niekiedy w ich leczeniu stosowano tak zwane wakacje od lewodopy. Jej odstawienie na kilka dni powodowało zmniejszenie nasilenia dyskinez. Jednak, z uwagi na potencjalne niebezpieczeństwo rozwoju zespołu parkinsonizm–gorączka, zarzucono ten sposób postępowania. Powrót do tej opcji, ale z zabezpieczeniem dożylnymi wlewami z amantadyny, przedstawili na łamach „Movement

Tabela 3. Zaburzenia zachowania spowodowane terapią dopaminergiczną

Zespół dysregulacji dopaminergicznej (DDS, *dopamine dysregulation syndrome*) (stosowanie większych dawek leków niż to konieczne do kontroli ruchowej, głównie lewodopy) — euforyzacja, pobudzenie, niepokój, często dyskinezy płaśawicze

Zespół zaburzeń kontroli impulsów (ICD, *impulse control disorder*) (podczas stosowania dawek terapeutycznych, zwykle agonistów dopaminy): patologiczny hazard, *punding*, hiperseksualność, hiperoralność, patologiczne zakupy

Disorders” polscy autorzy Koziarowski i Friedman [21]. U chorych z nasilonymi dyskinezami odstawiłi oni lewodopę na 3 dni, podając w tym czasie dożylną amantadynę w dawce 600 mg/dobę. Nie obserwowano powikłań, a skuteczność antydyskinezyjczna takiego postępowania utrzymywała się przez kolejne 4 miesiące [21].

Leczenie powikłań neuropsychiatrycznych po agonistach dopaminy

W ostatnich latach w publikacjach coraz częściej pojawia się temat zaburzenia kontroli impulsów jako wyniku stosowania terapii dopaminergicznej, zwłaszcza agonistami dopaminy. Zgodnie z ostatnimi badaniami ten problem może dotyczyć nawet 14–17% chorych przyjmujących leki z tej grupy [22, 23].

Zespół zaburzeń kontroli impulsów (ICD, *impulse control disorder*) polega na występowaniu rodzaju odhamowania popędów, na przykład zachowań hiperseksualnych, nadmiernego hazardu, wykonywania wielogodzinnych bezcelowych czynności (tzw. *punding*), uzależnieniu od korzystania z komputera czy internetu (tab. 3). Miarą jego zaawansowania jest stopień zaburzenia życia codziennego chorego i jego rodziny. Zwykle mija po zmniejszeniu dawek leku lub jego odstawieniu. Rodzina bądź opiekunowie chorych powinni zawsze zgłaszać lekarzowi prowadzącemu podejrzenie wystąpienia tego powikłania. Jednakże u niektórych chorych nawet po odstawieniu agonisty objawy zespołu nie ustępują. U tych osób skuteczną terapią okazała się amantadyna (tab. 4) [24].

Leczenie zaburzeń chodu po zabiegu głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych

Nie wszystkie objawy choroby Parkinsona ulegają zmniejszeniu po leczeniu lewodopą (dysartria, zaburzenia równowagi, zaburzenia chodu o charakterze napadów przymrożenia [*freezing*]).

Tabela 4. Skuteczność amantadyny w leczeniu zespołu zaburzeń kontroli impulsów (źródło [24])

17 pacjentów z chorobą Parkinsona i patologicznym hazardem, u których zmniejszenie dawki lub odstawienie agonisty w okresie 10 miesięcy nie przyniosło poprawy

Randomizowana, podwójnie ślepa próba, 200 mg/d. amantadyny v. placebo, *crossover*

W leczonej grupie u wszystkich chorych uzyskano ustąpienie patologicznego hazardu

Te same objawy nie reagują również na leczenie za pomocą głębokiej stymulacji mózgu.

Do badania oceniającego skuteczność amantadyny w zakresie wyżej wymienionych, tak zwanych niedopaminergicznych objawów choroby Parkinsona włączono 46 chorych, u których wszczepiono obustronnie elektrody do jąder niskowzgórzowych. Lek podawano w średniej dawce 273 mg ± 47,5 mg/dobę przez kilkanaście miesięcy. Wyniki w skalach oceniających chód poprawiły się znamienne statystycznie u leczonych chorych, natomiast nasilenie zaburzeń równowagi oraz mowy nie zmieniło się. Aż 76% chorych odczuwało subiektywną poprawę [25]. Jednak w innym badaniu nie wykazano skuteczności tego leku w grupie chorych nieoperowanych, ale opornych na leczenie farmakologiczne, u których występowało zjawisko napadów przymrożenia (*freezing*) [26].

Opóźnienie wystąpienia otępienia

Do niedawna uważano, że stosowanie leków o antycholinergicznym mechanizmie działania może się przyczyniać do nasilania zaburzeń poznawczych (dotyczyło to szczególnie triheksyfenidylu, biperidenu czy amitriptyliny). Taki efekt amantadyny zapewne odpowiada za jej działanie nasilające lub prowokujące wystąpienie zaburzeń psychotycznych u osób z chorobą Parkinsona. W tym świetle niezwykle ciekawe są wyniki badania opublikowanego w 2006 roku w „Movement Disorders” dotyczącego ochronnego działania amantadyny, która wydłużała u chorych czas do wystąpienia otępienia [27]. W grupie poddanej obserwacji (n = 593 chorych) u 20% badanych stwierdzono wystąpienie otępienia. Czas do jego pojawienia się u chorych leczonych amantadyną był znamienne dłuższy (9,1 ± 5,7 v. 5,9 ± 4,6 roku; p = 0,006) [27]. Nasuwa to skojarzenie z podobnym w zakresie mechanizmu działania lekiem stosowanym w chorobie Alzheimera, jakim jest memantyna.

Amantadyna w leczeniu pourazowego uszkodzenia mózgu

Do niedawna nie opublikowano wyników żadnego badania dotyczącego interwencji terapeutycznej, która w istotny sposób zmieniałaby stan chorych po ciężkim urazie czaszkowo-mózgowym.

W ubiegłym roku w „New England Journal of Medicine” opublikowano wyniki pierwszego pozytywnego badania z zastosowaniem amantadyny u 184 chorych po ciężkim urazie czaszkowo-mózgowym (*vegetative state or minimally conscious state*), skierowanych do oddziału rehabilitacyjnego. Było to badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, randomizowane i wieloośrodkowe. Leczenie amantadyną prowadzono w okresie 4–16 tygodni od urazu, przez 4 tygodnie i z trwającą 2 tygodnie obserwacją po odstawieniu leczenia. Do oceny poprawy stosowano *Disability Rating Scale* (DSR), a lek podawano doustnie przez pierwsze 2 tygodnie w dawce 200 mg/dobę, następnie przez tydzień 300 mg/dobę i w ostatnim tygodniu 400 mg/dobę. Uzyskano znamienne poprawę w grupie leczonej amantadyną ($p = 0,007$), utrzymującą się po odstawieniu leku (*wash-out*) przez 4 tygodnie. Głównymi elementami poprawy były utrzymywanie uwagi, rozpoznawanie i funkcjonalne użycie przedmiotów, werbalizacja, logiczne odpowiedzi typu tak–nie. Nie zanotowano istotnych różnic w zakresie działań niepożądanych między lekiem a placebo [28]. Niektórzy autorzy podnosili w dyskusji problem wpływu innych czynników, które mogły zmienić tempo zdrowienia (badanie prowadzono 4–16 tygodni od urazu) oraz wpływu zauważonych w DRS zmian na efekt kliniczny widoczny w życiu codziennym [29, 30]. Niemniej jednak jest to pierwsze badanie, w którym w sposób obiektywny wykazano skuteczność stosowania amantadyny w tej grupie chorych, gdzie obiektywizacja wyników, szczególnie podczas tak krótkiej obserwacji, nie jest łatwa.

Amantadyna w leczeniu zespołu zmęczenia u chorych ze stwardnieniem rozsianym

Zespół przewlekłego zmęczenia jest częstym zjawiskiem u chorych na stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*), dotykającym nawet 62% z nich [31]. Patogeneza tego zespołu pozostaje niejasna; konieczne jest wykluczenie innych niż SM przyczyn (anemia, choroby tarczycy, choroby wątroby, leki: baklofen, tizanidyna, leki przeciwpadaczkowe, przeciwbólowe narkotycz-

ne, interferony). Amantadyna, obok pemoliny i modafinilu, jest tradycyjnie zalecanym lekiem w tym wskazaniu, jednakże analiza badań przeprowadzona w ramach bazy *Cochrane Database* wykazała, że jest to lek o wprawdzie niewielkiej liczbie działań niepożądanych i dobrej tolerancji, ale o nie do końca udokumentowanej skuteczności [32]. Niedawno opublikowane wyniki badania porównawczego z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) wykazały jednak skuteczność amantadyny, ale także porównywalną skuteczność ASA [33].

Amantadyna w leczeniu choroby Huntingtona

Amantadyna jest sklasyfikowana na poziomie B w rekomendacjach Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) dotyczących objawowego leczenia choroby Huntingtona, ale dwa inne leki — tetrabenazyna i riluzol (także antagonist receptoru NMDA) — również uzyskały taki poziom rekomendacji (brak rekomendacji na poziomie A dla jakiegokolwiek innego leku [34]. Według opinii ekspertów to jednak neuroleptyki (mimo braku badań) są pierwszą linią leczenia; rekomendacja dotycząca stosowania amantadyny i riluzolu jest kontrowersyjna, a tetrabenazyna jest leczeniem alternatywnym w stosunku do neuroleptyków.

Memantyna

Memantyna jest niekompetycyjnym antagonistą receptoru NMDA, hamuje jego nadmierną aktywność bez zakłócania normalnej czynności, z uwagi na niskie powinowactwo. Memantyna blokuje receptor NMDA w warunkach nadmiernej stymulacji glutaminergicznej i w ten sposób chroni neurony przed toksycznym działaniem GLU i napływem wapnia do komórki. W chorobie Alzheimera dochodzi do nadmiernej stymulacji receptorów NMDA w związku z zaburzonym zwrotnym wychwytem GLU przez komórki glijowe. Wprawdzie w badaniach klinicznych wykazano jej skuteczność w umiarkowanej/ciężkiej chorobie Alzheimera, ale potencjalne działanie hamujące transmisję glutaminergiczną mogłoby mieć ochronny charakter już od wczesnych stadiów choroby. Na podstawie dwóch badań klinicznych (łącznie zbadano 400 chorych, dawki leku 10–20 mg/d.) memantyna została zarejestrowana przez *Food and Drug Administration* od 2003 roku w leczeniu choroby Alzheimera w stadiach umiarkowanym i ciężkim [35, 36]. W badaniu Reisberga i wsp. [36] oceniono skuteczność 20 mg

memantyny w porównaniu z placebo w grupie 252 chorych z umiarkowaną i ciężką chorobą Alzheimera w okresie 28 tygodni obserwacji. W odniesieniu do zaburzeń czynności dnia codziennego i niektórych parametrów funkcji poznawczych (skale CIBIC-plus i ACDS-ADL) wykazano znamienne poprawę w stosunku do placebo, przy braku istotnych działań niepożądanych [36]. W 2012 roku ukazała się metaanaliza 9 badań klinicznych z użyciem memantyny w chorobie Alzheimera, którą objęto aż 2506 chorych. Zanotowano w nich istotną różnicę w tempie progresji choroby w stosunku do placebo, a także poprawę w zakresie funkcji poznawczych w okresie 6 miesięcy (24,6% v. 36,2%; $p < 0,001$), poprawę w aktywności dnia codziennego (56,2% v. 61,6%; $p < 0,05$) i poprawę ogólną (*global impression*) (40,9 v. 49,8%; $p < 0,001$). Skumulowana odpowiedź obejmująca wszystkie trzy domeny wynosiła 11,0% versus 20,4%; $p < 0,001$ [37].

Memantyna wykazuje również skuteczność w leczeniu zaburzeń zachowania u osób z chorobą Alzheimera. Szczególnie istotne różnice zaobserwowano w takich domenach kwestionariusza *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), jak urojenia, pobudzenie i agresja oraz depresja i dysforia [38].

W ostatniej wersji rekomendacji EFNS w zakresie diagnostyki i leczenia choroby Alzheimera memantynę sklasyfikowano na poziomie wiarygodności A, z zaleceniem stosowania jej w umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby. Lek można podawać w jednej dawce 20 mg. Łączenie z inhibitorami cholinesterazy, wbrew wcześniejszym pozytywnym doniesieniom, na podstawie nowszych badań oceniono jako strategię o niewystarczających dowodach do rekomendowania [39]. W ostatnim czasie dokonano także analizy skuteczności memantyny w otępieniu z ciałami Lewy'ego (DLB, *dementia with Lewy bodies*) i otępieniu w przebiegu choroby Parkinsona (PDD, *Parkinson's disease with dementia*). W grupie chorych ($n = 199$) z rozpoznaniem PDD i DLB podawano memantynę oraz placebo. Memantyna była skuteczna w zakresie globalnej poprawy klinicznej oraz zaburzeń zachowania w DLB, natomiast nie zanotowano żadnej poprawy w odniesieniu do PDD [40].

Zaletą memantyny jest bardzo dobra tolerancja. W badaniach kontrolowanych odsetek chorych przyjmujących inhibitory cholinesterazy, którzy przerwali badanie, wynosił 29% w porównaniu z 18% w grupie przyjmującej placebo, natomiast w przypadku memantyny było to odpowiednio 9% w porównaniu z 11% [41, 42]. Wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych wymie-

nia się bóle głowy, zaparcia, senność, zawroty głowy oraz wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Bezpieczny jest także jej profil interakcji, jako że nie jest metabolizowana w wątrobie; umiarkowanie, w około 45%, wiąże się z białkami osocza. Jest ona prawie w całości wydalana przez nerki, z czego wynika przeciwwskazanie do jej stosowania w ciężkiej niewydolności nerek i zalecenie podawania zmniejszonej dawki w umiarkowanej niewydolności nerek.

Riluzol

Najlepiej udokumentowanym wskazaniem do stosowania riluzolu jest stwardnienie zanikowe boczne (SLA, *sclerosis lateralis amyotrophica*). W ostatnim wydaniu zaleceń EFNS z 2012 roku podawanie riluzolu jest zalecanym sposobem postępowania na poziomie rekomendacji A w dawce 2 razy 50 mg [43]. Wiązano z nim nadzieje na potencjalną modulację i spowolnienie innych chorób neurodegeneracyjnych — postępującego porażenia ponadjądrowego i zaniku wieloukładowego. Jednak w dużym badaniu klinicznym, którego wyniki opublikowano w „Brain” w 2009 roku, nie wykazano, niestety, takiego efektu [44].

Podsumowanie

Blokowanie receptora NMDA z koncepcji teoretycznej przerodziło się w codzienną praktykę kliniczną. Starym lekiem, przeżywającym swoją „drugą młodość” związaną z odkryciem takiego mechanizmu działania, jest amantadyna. Leki, takie jak memantyna czy riluzol, być może, nie spowodowały rewolucji w leczeniu choroby Alzheimera czy SLA, ale stały się zarejestrowanymi (choć o umiarkowanej skuteczności) strategiami leczenia tych schorzeń. Blokowanie układu glutaminergicznego może mieć znaczenie w spowalnianiu procesów neurodegeneracji, ale na pewno ma znaczenie (poprzez modyfikację transmisji glutaminergicznej) w leczeniu objawowym choroby Parkinsona czy płasawicy w chorobie Huntingtona.

PIŚMIENNICTWO

1. Curtis D.R., Phillis J.W., Watkins J.C. Chemical excitation of spinal neurons. *Nature* 1959; 183: 611–612.
2. Blandini F., Porter H.P., Greenamyre J.T. Glutamate and Parkinson's disease. *Mol. Neurobiol.* 1996; 12: 73–94.
3. Watkins J.C., Krosgaard-Larsen P., Honore T. Structure-activity relationships in the development of excitatory amino acid receptor agonists and competitive antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990; 11: 25–33.
4. Lucas D.R., Newhouse J.P. The toxic activity of sodium-L-glutamate on the inner layers of the retina. *Arch. Ophthalmol.* 1957; 58: 193–201.
5. Olney J.W. Neurotoxicity of excitatory amino acids. W: Mc Geer E.G., Olney J.W., McGeer P.L. (red.). *Kainic acid as a tool in neurobiology.* Raven Press, New York 1978: 95–112.

6. Ossowska K. Rola antagonistów receptorów glutamatergicznych w zwierzęcych modelach choroby Parkinsona. W: Ossowska K. (red). *Choroba Parkinsona. Nowe kierunki badawcze i perspektywy terapeutyczne*. Instytut Farmakologii PAN, Kraków 1998: 35–53.
7. Doble A. Excitatory amino acid receptors and neurodegeneration. *Therapie* 1995; 50: 319–337.
8. Ossola B., Schendzielorz N., Chen S.-H. i wsp. Amantadine protects dopamine neurons by a dual action: reducing activation of microglia and inducing expression of GDNF in astroglia. *Neuropharmacology* 2011; 61: 574–582.
9. Schwab R.S., England A.C., Poskanzer D.C., Young R.R. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969; 208: 1168–1170.
10. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 1995; 46 (supl.): 399–405.
11. Białecka M. *Farmakologia leków przeciwparkinsonowskich*. W: Ślavec J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red.). *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2011: 175–198.
12. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E. i wsp. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 46: 1551–1556.
13. Goetz C.G. New lessons from old drugs. Amantadine and Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1211–1212.
14. Kornhuber J., Bormann J., Hubers M. i wsp. Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA receptor gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 206: 297–300.
15. Kornhuber J., Quack G., Danysz W. i wsp. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology* 1995; 34: 713–721.
16. Verhagen Metman L., Del Otto P., van den Munckhof P. i wsp. Amantadine as a treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1323–1326.
17. Sawada H., Oeda T., Kuno S. i wsp. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5: e15298.
18. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L. i wsp. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 141–143.
19. Wolf E., Seppi K., Katzenschlager R. i wsp. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25: 1357–1363.
20. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. i wsp. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 5–15.
21. Koziorski D., Friedman A. Levodopa drug holiday with amantadine infusions as a treatment of complications in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1033–1036.
22. Szafrman A., Doraiswamy P.M., Tonning J.M. i wsp. Association between pathologic gambling and parkinsonian therapy as detected in the Food and Drug Administration Adverse Event database. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 299–300.
23. Antonini A., Tolosa E., Mizuno Y. i wsp. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 929–937.
24. Thomas A., Bonnani L., Gambi F., Di Iorio A., Onofri M. pathological gambling in parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 400–404.
25. Chan H.F., Kukkle P.L., Merello M. i wsp. Amantadine improves gait in PD patients with STN stimulation. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19: 316–399.
26. Kim Y.E., Yun J.Y., Yang H.J. i wsp. Intravenous amantadine for freezing of gait resistant to dopaminergic therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over clinical trial. *PLoS One* 2012; 7: e48890.
27. Inzelberg R., Bonuccelli U., Schechtman E. i wsp. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1375–1379.
28. Giacino J.T., Whyte J., Bagiella E. i wsp. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 819–826.
29. Dlouhy B.J., Rao R.C. Amantadine for severe traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2427.
30. Mukherjee D., Patil C.G., Palestrant D. Amantadine for severe traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2427.
31. Łabuz-Roszak B., Kubicka-Bączek K., Pierzchała K., Machowska-Majchrzak A., Skrzypek M. Fatigue and its association with sleep disorders, depressive symptoms and anxiety in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2012; 46: 309–317.
32. Taus C., Giuliani G., Pucci E., D'Amico R., Solari A. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003: CD002818.
33. Shaygannejad V., Janghorbani M., Ashtari F., Zakeri H. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, blinded, crossover study. *Neurol. Res.* 2012; 34: 854–858.
34. Armstrong M.J., Miyasaki J.M. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington's disease. *Neurology* 2012; 79: 597–603.
35. Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1999; 14: 135–146.
36. Reisberg B., Doody R., Stöffler A. i wsp.; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1333–1341.
37. Hellweg R., Wirth Y., Janetzky W., Hartmann S. Efficacy of memantine in delaying clinical worsening in Alzheimer's disease (AD): responder analyses of nine clinical trials with patients with moderate to severe AD. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2012; 27: 651–656.
38. Gauthier S., Wirth Y., Möbius H.J. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomized, controlled studies. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2005; 20: 459–464.
39. Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G. i wsp.; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1236–1248.
40. Emre M., Tsolaki M., Bonuccelli U. i wsp. Memantine for patients with Parkinson's Disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 969–977.
41. Wilkinson D., Andersen H.F. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007; 24: 138–145.
42. McShane R., Areosa Sastre A., Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2: CD003154.
43. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen P.M., Abrahams S., Borasio G.D. i wsp. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) — revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19: 360–375.
44. Bensimon G., Ludolph A., Agid Y. i wsp.; NNIPPS Study Group. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain* 2009; 132 (Pt 1): 156–171.