

NMDA retseptorsüsteemid närvahaiguste korral

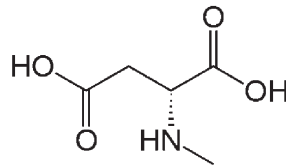
Mark Braschinsky – TÜ närvikliinik

Võtmesõnad: glutamaat, NMDA retseptorid, neurodegeneratiivsed haigused

N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptorite kaudu toimuv kaltsiumiioonide sissevool närvirakkudesse on vajalik närvisüsteemis toimuvateks füsioloogilisteks protsessideks. Selle süsteemi üleaktiivsiooni tingimustes suureneb markantselt postsünaptilistes neuronites intratsellullarse Ca^{2+} hulk ning see on neuronite degeneratsiooni üks võtmeprotsesse. Selle protsessi blokeerimist võib pidada potentsiaalseks ravi-suunaks teatud neurodegeneratiivsete haiguste ravis. NMDA antagonist memantiin on kasutusel sümptomaatiliseks raviks Alzheimeri tõve korral, samuti on andmeid amantadiini tõhususes polüskleroosi korral kujuneva kroonilise väsimuse ravis.

Glutamaat (Glu) on üks kahekümnest proteinoogeensast aminohappest. Selle avastas 1866. aastal Saksa keemik Karl Heinrich Leopold Ritthausen. Glu mängib märkimisväärt rolli raku metabolismis ning on kõige rikkalikumalt esindatud närvisüsteemis, olles olulisim aktiveeriv neurotransmitter. Glutamaatergilise süsteemi neuronites on Glu säilitatud presünaptilistes vesiiklites. Neuronaalse aktiivsiooni käigus vabastatakse Glu sünaptilisse pillu. Postsünaptiline transmissiooni vastuvõtt tagatakse spetsiaalsete retseptorite abil, neist süsteemi sei-

sukohalt on olulisemad AMPA (α -amino-3-hüdroksüül-5-metüül-4-isoksasool-propionaat) ja NMDA (N-metüül-D-aspartaat) retseptorid oma alaklassidega (vt jn). Tegemist on valdavalt postsünaptiliste retseptoritega. NMDA retseptorid muutuvad funktsionaalselt aktiivseks korduva sünaptilise stimulatsiooni tingimustes. Nende kaudu toimuv kaltsiumiioonide (Ca^{2+}) sissevool närvirakkudesse aktiveerib biokeemiliste protsesside kaskaadi, mängides olulist osa neuronaalses plastilisuses. Tegemist on protsessidega, mille täielik funktsioon pole veel lõpuni selge, kuid üks olulisemaid füsioloogilisi funktsioone on seostatav pikaajalise potentsseerimise teel õppimise ja mälu funktsiooniga kesknärvisüsteemis (1). Viimaste aastate uuringud on lisaks näidanud, et NMDA retseptorid asuvad ka presünaptiliselt, moduleerides samuti sünaptilist funktsiooni (2).



Joonis. N-metüül-D-aspartaat ($C_5H_9NO_4$).

NMDA retseptoreid seostatakse paljude närvahaigustega. Sellesse nimekirja kuuluvad näiteks Alzheimeri tõbi, migreen, insult, epilepsia, krooniline (neuroptailine) valu. Kindlasti ei saa nende haiguste korral rääkida vaid isoleeritud glutamaatergilisest düsfunktsioonist, kuid kõikide nende haiguste

patogeneesis on oma roll NMDA retseptor-süsteemidel. Valdavalt on tegemist süsteemi üleaktiivsiooniga, mille käigus postsünaptiilistes neuronites suureneb markantselt intratsellullaarse kaltsiumi hulk, mis lõppkokkuvõttes põhjustab närviraku hukkumise. Arvatakse, et see on neuronaaalse degeneratsiooni üks võtmeprotsesse. Siit tulenevalt on aastate vältel tehtud uurimusi, et selgitada, kas NMDA-süsteemi mõjutamine võib osutada efektiivseks mainitud haiguste ravis. Kuna tegemist on üleaktiivsiooni seisundiga, siis on oodata efektiivsust just NMDA retseptorite antagonistidelt. Sellise toimega on näiteks järgmised toimeained:

- amantadiin,
- dekstrometorfaan,
- dekstrorfaan,
- etanool,
- fentsükliidiin,
- ketamiin,
- ketobemidoon,
- memantiin,
- metadoon,
- nitritoksiid,
- tramadool.

Loetletud ainete kasutamine kõikide ülalmainitud haiguste korral ei ole kindlasti põhjendatud ega tõestatud. Isegi lühidalt nende toimeainete nimekirjaga tutvudes võib tähele panna, et tegemist on erinevates kliinilistes valdkondades kasutatavate preparaatidega. Näiteks, kasutatakse amantadiini Parkinsoni tõve puhul esinevate düskineesiatega raviks, memantiini dementsuse ravis, tramadooli analgeetikumina.

Alljärgnevalt on esitatud lühiülevaade üksikutest valdkondadest, kus NMDA antagonism on kas juba leidnud kliinilist kasutamist või on aktiivse uurimise teemaks.

ALZHEIMERI TÕBI

Mitmetahulises ja etapilises Alzheimeri tõve (AT) patogeneetilises ahelas mängib glutamaatergilise süsteemi düsfunktsioon ühte võtmerollidest. Arvatakse, et NMDA retseptorite tooniline aktiivsus kahjustab neuronaalet plastilisust ning protsessi jätkudes

toob endaga kaasa neuronaaalse degeneratsiooni. See protsess resulteerub kolinergilise süsteemi düsfunktsioonina, mida peetakse pika AT patogeneetilise ahela lõpplüliks, ja tulemuseks on kognitiivne defitsiit. Teades neid mehhanisme, on aastaid uuritud NMDA-antagonismi kui võimalust AT sümptomaatiliseks raviks (3). Praeguseks on reaalset kliinilises praktikas kasutatav selektiivne mõõduka retseptorafiinsuse ja kiire retseptorkiinetikaga NMDA antagonist **memantiin** (4). Tegemist on nii tõestatud sümptomaatilisel tõhusa kui ka oletatava neuroprotektiivse ravimiga. Aastal 2007 avaldatud ning Eesti Haigekassas aktsepteeritud ja tunnustatud Eesti dementsuse ravijuhendis on täpselt kirjeldatud memantiini kasutusvaldkond dementsuse ravis (5). Lisaks on seda teemat viimaste aastate jooksul korduvalt kajastatud ka eestikeelses teaduskirjanduses (6–8).

PARKINSONI TÕBI

Parkinsoni tõve (PT) sümptomaatilise ravi seisukohalt on kuldseks standardiks levodopapreparaadid, mis on samuti Eesti Haigekassa tunnustatud ravistandard (5). Samas tingib haiguse mitmekesine sümptomaatika ka seda, et sõltuvalt haiguse staadiumist ja sümptomite profiilist on kasutusel ka teiste toimeahelade preparaadid. NMDA-antagoniste kasutatakse PT ravis kas haiguse varajases etapis, kui motoorsed ilmingud on veel suhteliselt kerged ning olulisel tasemel elukvaliteeti veel ei mõjuta, või pigem, kui tegemist on kaua kestnud haiguse korral levodoparavi foonil tekkinud motoorsete kõrvaltoimete, eeskätt düskineesiatega. Kasutusel on **amantadiin** – suhteliselt nõrk NMDA retseptorite antagonist (9). Huvitav on ravimi kliinilise kasutamise alustamise ajalugu, kuna esmalt oli tegemist antiviraalse agendina mõeldud ravimiga.

KROONILINE VÄSIMUS JA SCLEROSIS MULTIPLEX

Kroonilise väsimuse (ingl *fatigue*, mida on eestikeelses kirjanduses kasutatud kujul „fatiig“) mõiste on rakendatav nii iseseisva

haigusena (kroonilise väsimuse sündroom), mille patogeneetilisi mehhanisme tuntakse suhteliselt vähe, kui ka sümptomina mõnede degeneratiivsete närvihaiguste korral. Üks levinumatest haigustest, mille võimaliku sümptomina on kirjeldatud väsimust, on polüskleroot ehk *sclerosis multiplex* (SM), mis on valdavalt noorte inimeste demüeliniseeriv haigus. Paljud autorid peavad fatiigi sageli esinevaks ja üheks olulisemaks puuet põhjustavaks SMi sümptomiks (10). **Aman-tadiini** kasutamist SMi korral esineva väsimuse sümptomaatiliseks raviks on mainitud Eesti Haigekassas teadmiseks võetud *sclerosis multiplex*'i ravijuhendis (5). Samas on süsteemsete ülevaadete allikas Cochrane järeldatud, et selle kasutamise efektiivsuse lõplik tõendamine vajab lisauuringuid (11).

PEAVALUD

Migreeni peamise patogeneetilise mehhanismi võib lühidalt kokku võtta mõistega „trigeminovaskulaarne mudel“. Üldtunnustatud on migreenihoogude tekkes serotonini roll, mida arvestatakse ka migreenihoogude sümptomaatilises ravis. Üks kliiniliselt olulisemaid migreeni tüsistusi on krooniline migreen (12). Viimasel ajal on avaldatud mitmeid töid, mis on võtnud suunaks uurida NMDA antagonistide võimalikku efektiivsust kroonilise migreeni profülaktikas (13). Enamasti on uuritud **memantiini** võimalikku profülaktilist tõhusust. Siiski on esialgu tegemist peamiselt üksikute juhtude kirjeldustega. Et jõuda järelduseni, kas see mehhanism on migreeni profülaktikas tegelikult tõhus, on vaja rohkem suuremaid ravimi efektiivsust hindavaid uuringuid. Esimesed seesugused uuringutulemused on hiljuti avaldatud kroonilise pingetüüpi peavalu profülaktilise ravi valdkonnas (14). Esmaste uuringute tulemused ei ole siiski veenvad ning nende usaldusväarsus statistiliselt tõestatud.

KROONILINE JA NEUROPAATILINE VALU

Kroonilist valu kui närvisüsteemi haigust on seostatud paljude mehhanismidega,

k.a postsünaptiliste NMDA-retseptoritega spinaalsel tasemel. Viimane arvatakse olevat tihedalt seotud krooniliste valude olulisema patogeneetilise teguri – tsentraalse sensitisatsiooniga (15). Eeskätt on uuritud NMDA antagonistide dekstrometorfaani ja memantiini potentsiaali valuravis (16). Seni ei ole veenvaid positiivseid tulemusi saadud (17). Samas soovatakse tuntud opioidset analgeetikumi **tramadooli** kasutada kroonilise valu ravis. Tramadooli toimemehhanisme seostatakse peamiselt opioidretseptoritega ning teatud serotonini ja noradrenergilise süsteemi mõjutamisega. Lisaks on aga näidatud, et ravim on osaliselt afiinne ka NMDA retseptorite suhtes (18). NMDA antagonistide toimet neuropaatilise valu ravis on uuritud ketamiini näitel, kuid selle ravimi toimet kroonilise valu ravis pole veel piisavalt tõestatud (19). Üldiselt lubab NMDA antagonismi tähendus haiguse patogeneesis arvata, et tulevikus ei ole välistatud selle toimemehhanismiga ravimite laialdasem kasutamine kroonilise, neuropaatilise valu ravis.

KOKKUVÕTE

Glutamaatergilise süsteemi düsfunktsioon mitmete närvihaiguste patogeneesis tundub olevat mittespetsiifiline protsess, kuid siiski oluline. Mitmed NMDA antagonistid on ennast juba tõestanud mõnede neurodegeneratiivsete haiguste ravis. Siiski on mõnede haiguste korral kasutatavate preparaatide toimemehhanismid veel ebaselged ja mitmetasemelised. Näitena võib tuua amüotroofilise lateraalskleroosi ravis kasutatava rilusooli, mis oletatavasti toimib naatriumi ja kaltsiumi kanali blokaatorina, proteiin kinaas C inhibiitorina, glutamaadi transporterit aktivaatorina ning NMDA antagonistina (20). Võib väita, et nii praegu käigus olevad kui ka tuleviku-uuringud parandavad meie teadmisi NMDA antagonismist kui ravipotentsiaalset paljude närvi- ja vaimuhaiguste korral.

mark.braschinsky@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Zhuo M. Plasticity of NMDA receptor NR2B subunit in memory and chronic pain. *Mol Brain* 2009;2:4.
- Corlew R, Brasier DJ, Feldman DE, et al. Presynaptic NMDA receptors: newly appreciated roles in cortical synaptic function and plasticity. *Neuroscientist* 2008;14:609–25.
- Danysz W, Parsons C. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int J Geriatr Psych* 2003;18:23–32.
- Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333–41.
- Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa poolt tunnustatud ja teadmiseks võetud ravijuhendid. <http://www.haigekassa.ee/raviasutusele/ravijuhendid/andmebaas/tunnustatud>
- Braschinsky M. Mälu ja ravimid. *Lege Artis'e* lisaväljaanne „Mälu” 2005:16–20.
- Linnamägi Ü, Braschinsky M. Alzheimeri tõve ravi mittelikoliinergiliste ravimitega – hetkeseis ja perspektiivid. *Eesti Arst* 2005;84:781–6.
- Vähi M, Kirsimägi Ü, Braschinsky M. Alzheimeri tõve ravi memantiiniga Eestis: farmakoökonomiline hindamine. *Eesti Arst* 2007;86:94–9.
- Stocchi F, Tagliati M, Olanow CW. Treatment of levodopa-induced motor complications. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 3:S599–612.
- Lapierre Y, Hum S. Treating fatigue. *Int MS J* 2007;14:64–71.
- Pucci E, Branäs P, D'Amico R, et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD002818.
- Brin V, Braschinsky M. Primaarsete peavalude krooniliseks muutumine ja sellega seotud probleemid. *Eesti Arst* 2009;88:104–8.
- Spengos K, Theleritis C, Paparrigopoulos T. Memantine and NMDA antagonism for chronic migraine: a potentially novel therapeutic approach? *Headache* 2008;48:284–6.
- Lindelof K, Bendtsen L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache – a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia* 2009;29:314–21.
- Yoshimura M, Yonehara N. Alteration in sensitivity of ionotropic glutamate receptors and tachykinin receptors in spinal cord contribute to development and maintenance of nerve injury-evoked neuropathic pain. *Neurosci Res* 2006;56(1):21–8.
- Gidal BE. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care* 2006;12(9 Suppl):S269–78.
- Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006 Nov;13:1153–69.
- Hara K, Minami K, Sata T. The effects of tramadol and its metabolite on glycine, gamma-aminobutyric acid, and N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus oocytes*. *Anesth Analg* 2005;100:1400–5.
- Broadley KE, Kurowska A, Tookman A. Ketamine injection used orally. *Palliat Med* 1996;10(3):247–50.
- Wokke J, Riluzole. *Lancet* 1996;348(9030):795–9.

SUMMARY

NMDA receptors in neurological diseases

Calcium flux through NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) receptors is thought to play an important role in synaptic plasticity, a physiologic cellular mechanism. Under constant functional activation of NMDA receptors Ca²⁺ ions induce a number of biochemical intracellular processes, which

result in neuronal degeneration. Blocking of this process is a potential treatment target in some neurodegenerative disorders. This short review focuses on a few neurologic conditions in which NMDA antagonism is either already in clinical use or is being actively investigated.