

Memantine, Mamantyna, Chlorowodorek Memantyny, Memantine Mylan

Pomysł:

Ekscytotoksyczność jest bardzo mocno powiązana z SLA (stwardnienie zanikowe boczne - *sclerosis lateralis amyotrophica*). Jest to stan, kiedy neurony otrzymują zbyt wiele sygnałów ekscytujących. Może być to powiązane ze zwiększonym wydzielaniem neurotransmiterów ekscytujących (takich jak kwas glutaminowy) lub problemami z ich usuwaniem z przestrzeni między komórkowej. Nadmierne stymulowanie komórek przez te związki może powodować bardzo poważne uszkodzenia oraz doprowadzić do ich śmierci¹⁻³. Obecnie wiele badań potwierdziło zachodzenie procesów ekscytotoksycznych u pacjentów cierpiących na SLA. Jedyną zarejestrowaną terapią na tę chorobę jest Riluzol (Rilutek), którego zadaniem jest właśnie przeciwdziałanie ekscytotoksyczności^{4,5}. Jako że efekt otrzymywany w czasie terapii Riluzolem jest niesatysfakcjonujący, trwają próby mające na celu znalezienie związków, które byłyby skuteczniejsze.

Mechanizm działania:

Memantyna jest antagonistą (czyli blokuje/hamuje) receptorów glutaminowych typu NMDA (receptory N-metylo-D-asparaginowe). Blokowanie tych receptorów przez lek jest zależne od różnicy potencjału po obu stronach błony komórkowej, na której znajduje się receptor i jest typu niekompetytywnego (nie konkuruje z kwasem glutaminowym o wiązanie do receptora)^{6,7}. Wiązanie leku do receptora jest możliwe jedynie, gdy jest on związany ze swoim agonistą (aktywatorem, w tym wypadku kwasem glutaminowym). Czyli najpierw receptor NMDA wiąże się z glutaminianem. W tym momencie Memantyna może wpłynąć do kanału jonowego receptora, blokując jednocześnie przepływ jonów. Gdy kwas glutaminowy odłącza się od cząsteczki receptora, Memantyna zostaje uwięziona w miejscu interakcji z receptorem. Interakcja pomiędzy lekiem a receptorem nie jest permanentna. Jeśli do receptora dołączy się kolejna cząsteczka kwasu glutaminowego, lek może wypłynąć z kanału. Dzięki temu działanie bardzo ważnego receptora nie jest kompletnie blokowane i fizjologiczna (nie patologiczna) funkcja receptora może być zachowana⁷. Właściwości protekcyjne Memantyny zostały potwierdzone w kilku badaniach⁸⁻¹⁰. Mechanizm ten potencjalnie może zapobiegać negatywnym skutkom zwiększonego stężenia kwasu glutaminowego (ekscytotoksyczności) w SLA. Aby zweryfikować tę teorię, przeprowadzono testy na gryzoniach cierpiących na tę chorobę. Aplikacja leku u myszy (w 1 przypadku również już po wystąpieniu symptomów) skutkowałą poprawieniem wyników testów oraz przedłużyła przeżywalność zwierząt o około 5-7%^{11,12}.

Próby kliniczne:

Memantyna jest stosowana w leczeniu choroby Alzheimera. Wśród efektów ubocznych u osób przyjmujących ten lek zaobserwowano głównie: zawroty i bóle głowy, zaparcia, senność, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie czynności enzymów wątrobowych⁶.

Odbyły się 3 próby kliniczne na pacjentach cierpiących na SLA^{13,14}. Wyniki dwóch z nich zostały opublikowane w 2010 roku. W czasie pierwszej z nich pacjenci przyjmowali lek przez 18 miesięcy (10 mg dwa razy dziennie). Autorzy artykułu zaobserwowali, że pacjenci o szybszych postępach choroby mieli większe stężenie białka tau (białka odpowiedzialne za składanie i stabilizację elementów cytoszkieletu komórek - mikrotubul¹⁵) w płynie mózgowo-rdzeniowym, niż pacjenci o wolniejszym przebiegu choroby. Terapia Memantyną spowodowała obniżenie stężenia tego białka o 27%, przy czym lek był dobrze tolerowany przez uczestników próby. Autorzy zaznaczają, że szybkość postępów choroby mogła być skorelowana z początkowym stężeniem białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym¹⁶.

Druga próba kliniczna odbyła się w Lizbonie. Trwała 12 miesięcy, a pacjenci przyjmowali 20 mg leku dziennie. W badaniu wzięło udział 63 pacjentów, których analizowano przez 12 miesięcy. Niestety autorzy artykułu nie byli w stanie zweryfikować skuteczności terapii, jeśli chodzi o postępy choroby na skutek ograniczeń czasowych. Nie można było jednak wykluczyć pozytywnego

wpływu leku na przeżywalność pacjentów¹⁷.

Jeszcze w lipcu 2016 roku trwały przygotowania do kolejnej próby klinicznej, która ma odbywać się w Stanach Zjednoczonych (rekrutacja jeszcze się nie rozpoczęła). Strona zawierająca dokładną lokalizację i informacje kontaktowe została zamieszczona poniżej (strona w języku angielskim)¹³.

Próba kliniczna z Memantyną (strona w języku angielskim):

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02118727>

Bibliografia:

1. Choi, D. W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* **1**, 623–634 (1988).
2. Rothstein, J. D. Excitotoxic mechanisms in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Adv. Neurol.* **68**, 7–20; discussion 21–27 (1995).
3. Van Den Bosch, L., Van Damme, P., Bogaert, E. & Robberecht, W. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta* **1762**, 1068–1082 (2006).
4. Bensimon, G., Lacomblez, L. & Meininger, V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N. Engl. J. Med.* **330**, 585–591 (1994).
5. Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P. N., Guillet, P. & Meininger, V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet Lond. Engl.* **347**, 1425–1431 (1996).
6. <http://ec.europa.eu/>.
7. Rammes, G., Danysz, W. & Parsons, C. . Pharmacodynamics of Memantine: An Update. *Curr. Neuropharmacol.* **6**, 55–78 (2008).
8. Glodzik, L. *et al.* Memantine decreases hippocampal glutamate levels: a magnetic resonance spectroscopy study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **32**, 1005–1012 (2008).
9. Lipton, S. A. Failures and Successes of NMDA Receptor Antagonists: Molecular Basis for the Use of Open-Channel Blockers like Memantine in the Treatment of Acute and Chronic Neurologic Insults. *NeuroRx* **1**, 101–110 (2004).
10. Volbracht, C., van Beek, J., Zhu, C., Blomgren, K. & Leist, M. Neuroprotective properties of memantine in different in vitro and in vivo models of excitotoxicity. *Eur. J. Neurosci.* **23**, 2611–2622 (2006).
11. Joo, I.-S., Hwang, D.-H., Seok, J.-I., Shin, S.-K. & Kim, S.-U. Oral Administration of Memantine Prolongs Survival in a Transgenic Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis.

J. Clin. Neurol. Seoul Korea **3**, 181–186 (2007).

12. Wang, R. & Zhang, D. Memantine prolongs survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Eur. J. Neurosci.* **22**, 2376–2380 (2005).
13. <https://clinicaltrials.gov>.
14. <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
15. Mietelska-Porowska, A., Wasik, U., Goras, M., Filipek, A. & Niewiadomska, G. Tau Protein Modifications and Interactions: Their Role in Function and Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* **15**, 4671–4713 (2014).
16. Levine, T. D., Bowser, R., Hank, N. & Saperstein, D. A pilot trial of memantine and riluzole in ALS: correlation to CSF biomarkers. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **11**, 514–519 (2010).
17. de Carvalho, M. *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **11**, 456–460 (2010).