

## О П Ш Т И П Р Е Г Л Е Д И

## Бол и екситаторне аминокиселине

Dr sc. med. **Анкица Јеленковић**<sup>\*</sup>, науч. сав. dr sc. med. **Росица Весков**<sup>\*</sup>,  
науч. сар. dr sc. med. **Марина Јовановић**<sup>†</sup>, мајор асист. dr. sc. med. **Ранко  
Раичевић**<sup>‡</sup>, доц. dr sc. med. **Дубравко Бокоњић**<sup>||</sup>, дипл. биол. **Весна  
Василев**<sup>\*</sup>, пук. у пензији, проф. dr. sc. med. **Богдан Бошковић**

<sup>\*</sup>Институт за биолошка истраживања "Синиша Станковић", Београд,  
<sup>†</sup>Војномедицинска академија, <sup>‡</sup>Институт за медицинска истраживања,  
<sup>||</sup>Клиника за неурологију, <sup>||</sup>Центар за контролу тровања, Београд

**К л ј у ч н е р е ч и :** бол; аминокиселине, екситаторне; рецептори, glutamatski;  
supstanca P; narkotici; аминокиселине, екситаторне,  
antagonisti; analgezija.

**К е у w o r d s :** pain; excitatory amino acids; receptors, glutamate;  
substance P; narcotics; excitatory amino acid antagonists;  
analgesia.

### Увод

Бол је врло широко распрострањен клинички ентитет. Осим моносимптомских болова (главобоља), постоје и полисимптомски који су само део клиничке слике многих обољења (упале, малигне болести, повреде итд.). Контрола бола, и поред огромног напретка, и даље је велика непознаница и изазов, како са становишта профилаксе, тако и третмана.

Фармаколошка стратегија лечења бола почива на две основне групе аналгетика, лекова којима се сузбија бол при очуваној свести. Једна су аналгоантипиретици и нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), а у другу групу спадају опиоидни аналгетици (ранији назив наркотички аналгетици). Клинички значај наведених лекова умањен је извесним ограничавајућим факторима. Наиме, лекови из прве групе могу да спрече, ублаже или елиминишу једино слаб бол и при томе имају бројна потенцијална нежељена дејства. С друге стране, опиоиди који се примењују у лечењу снажних болова, укључујући и висцералне, могу да изазову бројне и тешке нежељене ефекте, од мучнине, повраћања и опстипације, до конвулзија, депресије дисања, развоја зависности и

толеранције према аналгетским ефектима, што за собом повлачи потребу за повећањем дозе.

У терапији бола значајно место заузимају и лекови којима аналгезија није примарна индикација. Међу њима су антиепилептици (1–3) који се, са већим или мањим успехом, деценијама примењују у третману етиолошки врло разнородног, како акутног, тако и хроничног бола. Данас су развијене успешне фармацеутске формулације које садрже комбинацију појединих антиепилептика и лекова из групе аналгетика или НСАИЛ, чиме се, уз задовољавајуће терапијске ефекте, умањује ризик од њихових нежељених дејстава, пошто је доза сваког појединачног лека у сложеном леку мања од дозе у којој се они примењују појединачно. Једна таква комбинација састоји се од карбамазепина и стодолака (4).

На бази бројних експериментних и клиничких истраживања чини се да постоји могућност за развој нове класе лекова за третман бола. Ради се о антагонистима рецепторског комплекса преко кога своје ефекте испољавају екситаторне аминокиселине (ЕАК). Има све више доказа, како експериментних, тако и клиничких, о учешћу ових рецептора у стварању и одржавању бола.

### Патофизиологија бола

Још док се није знало који је патофизиолошки механизам бола и инфламације кора од беле врбе (*Salix alba*) коришћена је у терапији бола. Много година касније из ње су изоловани, а потом и синтетисани, салицилати. Данас је настанак бола делимично објашњен, што је допринело да се и разумевање механизма деловања аналгетика у значајној мери побољша.

Стварање и преношење бола врло је сложен и недовољно познат механизам. Бол означава емоционални одговор на многобројне ноцицептивне, болне стимулусе. Осећај бола представља комплексну реакцију која је последица интеракције ноцицептивног и антиноцицептивног система у организму.

У преношењу ноцицептивних информација учествује компликована и разграната мрежа неурона, како на периферији, тако и у кичменој мождини и у мозгу.

У регулисање бола укључен је врло велики број једињења: супстанција *P*, брадикинин, серотонин, ацетилхолин, хистамин, холецистокинин, норадреналин, опиоиди и више других материја. Једну велику групу чине поједини простагландини (PG), па је разумљиво да су инхибитори њихове синтезе нашли значајно место у терапији бола и инфламације. Опиоидни пептиди представљају најефикаснији природни антиноцицептивни систем.

У објашњењу настанка, како акутног, тако и хроничног бола све је веће интересовање за ЕАК (глутамат и аспартат) и азот оксид (NO), као и за рецептор преко којих ЕАК остварују своје агонистичко деловање. Истраживања на овом пољу последњих година изузетно су интензивна. Постаје све јасније да су рецептори за ЕАК укључени у патогенезу бола.

#### Екситаторне аминокиселине и рецептори за ЕАК

На основу многих истраживања, данас је прихваћено да су за пренос синаптичке екситације код сисара најзначајније ЕАК. Као и у случају других рецепторских система ни рецепторски систем за ЕАК није хомоген. Ради се о великој фамилији рецептора, која се све више шири, што је резултат брзог развоја генетике и синтезе селективних лиганда. До сада је већ идентификовано око 30 гена који кодирају протеинске подјединице рецептора за ЕАК. Овако велики број рецепторских места даје могућност за сложено фармаколошко манипулисање њиховим функцијама.

На основу ендогеног трансмитера глутамата (делмично и аспартата) рецептори за ЕАК деле се на две основне групе (5). Једну чине јонотропни, а другу метаботропни рецептори. Њихова заступљеност у мозгу, кичменој мождини и периферним органима није равномерна.

*Јонотропни рецептори*, којих има најмање три подтипа, фармаколошки су издвојени на основу специфичног везивања N-метил-D-аспартата (NMDA рецептори), каинатне киселине (каинатни рецептори) и алфа-амино-3-хидроксил-5-метил-4-изоксазола (AMPA рецептори). Они спадају у групу волтажне зависних и волтажне независних рецептора. Њима се регулише уток јона калцијума, натријума и калијума.

Каинатни и AMPA рецептори чине групу не-NMDA рецептора. Преко њих се остварује брза екситаторна трансмисија у синапсама, која је примарно везана за волтажне независне канале. Овде се деполаризација остварује првенствено инфлуksom јона натријума.

Од свих јонотропних рецептора најбоље је изучен NMDA рецептор, који представља део NMDA рецепторско-каналског комплекса. Активност овог комплекса регулишу четири везна места, од којих су нека смештена у самом каналу. У простим можданим синапсама NMDA рецептори обично коезистују или са AMPA или са каинатним рецепторима.

На функцију NMDA рецепторског комплекса од свих јона најснажнији утицај имају јони магнезијума и цинка. У стању мировања јони магнезијума врше физиолошку блокаду NMDA рецептора. Да би се они одстранили и тиме омогућило да NMDA рецептори допринесу електричном одговору ћелије, неопходна је деполаризација постсинаптичке мембране, која зависи од AMPA/KA активације и/или других модулаторних постсинаптичких сигнала. Деполаризација и активација NMDA рецептора доводе до релативно спорорастућих, дуготрајних јонских струја које се примарно остварују преко утока јона калцијума.

Од великог броја антагониста NMDA рецепторског комплекса као компетитивни антагонисти делују 2-амино-5-фосфонептаноинска киселина (AP5) и снажнија 3-карбоксихиперазин-4-пропил фосфорна киселина (CPP), који се везују за NMDA рецепторско место (ligand-recognition site) у NMDA рецепторском комплексу.

Поред глутамата или NMDA, активност NMDA рецептора контролишу и друга регулацијска места. Једно од њих је везно место за глицин који се понаша као коагонист, доводећи до повећавања фреквенције отварања канала. Стога би лекови који блокирају ово место (некомпетитивни антагонисти NMDA рецептора – кинуренска киселина) могли да смање ефекте NMDA агониста.

У самом каналу NMDA рецепторског комплекса постоји тзв. фенциклидинско место за које се различитим афинитетом везују једињења која чине групу некомпетитивних антагониста NMDA рецептора. У њих спадају фенциклидин (PCP), дизоцилин (MK801), кетамин и други. Фенциклидин и МК-801 имају високи афинитет за ово везно место, а мемантин, декстрорфан и декстрометорфан низак.

Функционисање NMDA рецепторског комплекса зависи и од полиаминског везног места. Антагонисти полиаминског везног места (ифенпродил и елипродил) смањују функцију NMDA рецептора.

Са становишта промене функције NMDA рецептора интересантно је и редокс модулаторно место на NMDA рецепторима (6) које сачињавају једна или више сулфхидрилних група. Оксидацијом ових група стварају се дисулфидне везе, чиме се смањује активност овог комплекса. Азот оксид, углавном, олакшава стварање дисулфидних веза.

Осим јонотропних, ЕАК активишу и хетерогену групу *метабојтропне рецепторне*. На основу сличности аминокиселинских секвенци и путева преноса информација, подељени су у три основне групе (mGluI-III) које, за сада, обухватају осам познатих подтипова. Локализовани су, како пре-, тако и постсинаптички. Функционално су повезани са G протеинима, чиме контролишу активност ензима мембране и јонских канала делујући барем на два главна система преношења сигнала: хидролизу полифосфоинозитида и систем цикличних нуклеотида (аденозински и гванозински). О улогама ових рецептора недовољно се зна услед мањка одговарајућих лиганда. Грубо класификовано, активисањем mGluI рецептора повећава се ексцитација неурона, док је синаптичка надражљивост редукована стимулацијом рецептора из група II и III, мада има и извесних одступања. Овакви генерални закључци траже даљу суптипску анализу.

#### Ексцитаторне аминокиселине и бол

Ослобађањем глутамата започиње каскада реакција чији крајњи ефекти зависе од врсте ћелије у којима се реакција одвија. Из тих разлога је промена активности рецептора за ЕАК нашла терапијску примену у великом броју индикација. Између осталог, антагонисти NMDA рецептора имају антиконвулзивно деловање, изазивају релаксацију скелетних мишића, делују протективно у случају исхемије мозга и општећења мозга при хипогликемији. Неки антагонисти, међутим, имају снажно хиперексцитативно и психозомиметско деловање, као, на пример, РСР, кетамин, МК-801. У већим дозама они делују и проконвулзивно, што ограничава њихову терапијску примену.

Како се стварање и одржавање бола одвија преко бројних сукцесивних реакција, почевши од оних на периферији, преко кичмене мождине, до појединих структура мозга, то се прекидањем ових путева на било ком месту регулаторни круг бола ремети. Рецептори за ЕАК укључени су у овај регулаторни круг, тј. у патогенезу акутног и хроничног бола, као и у механизам деловања многих лекова који се користе у терапији бола.

Каква је улога, како јонотропних, тако и метабојтропних рецептора за ЕАК у модулацији бола? И поред тога што има показатеља да метабојтропни рецеп-

тори учествују у модулацији бола, највиши број истраживања односи се на јонотропне. Поуздани показатељи говоре да су јонотропни рецептори саставни део ових процеса, како својим директним учешћем у њима, тако и индиректним путем у интеракцији са бројним једињењима која учествују у регулисању бола.

#### Директни утицаји NMDA и не-NMDA рецептора на бол

Многи експерименти потврдили су претпоставку да стимулација NMDA и не-NMDA рецептора доводи до настанка и одржавања бола. Многи од њих показују да у тим процесима кључно место заузимају NMDA рецептори у ганглионима задњих коренова кичмене мождине и у појединим деловима мозга, у којима су они веома заступљени, како пре-, тако и постсинаптички. Својим асцендентним и десцендентним активностима ови рецептори модулишу преношење ноцицептивних стимулуса са периферије (7). Наиме, ноцицептивни импулси који се преносе у кичмену мождину немијелинизованим C влакнима и мијелинизованим А влакнима доводе до ослобађања глутамата у кичменој мождини и до појаве бола. Међутим, утврђено је да су у патогенези бола од значаја и NMDA рецептори локализовани на периферним нервним завршцима. Тако су, на пример, Davidson и сарадници (8) нашли да је претходно давање кетамина, мемантина и декстрометорфана успешно сузбијало ефекте интраплантарно примењеног формалина. У другом експерименту установљено је да агонисти NMDA, АМРА и каинатних рецептора апликовани на кожу, изазивају алодинију и механичку хипералгезију (9). Додатну потврду за своје претпоставке исти аутори добили су применом антагониста ових рецептора и следственим смањењем механичке хипералгезије изазване агонистима. Осим овога, стимулација зубне пулпе доводи до активисања јонотропних рецептора на периферији и тиме доприноси ослобађању вазоактивних пептида који учествују у инфламацији (10) и доводи до ексцитације кичмене мождине (11).

#### Индиректни утицаји NMDA и не-NMDA рецептора на бол

Постоје јасни докази за тесну повезаност NMDA рецепторског комплекса са многим једињењима која су укључена у регулисање бола. Једна група су простагландини који настају активностима циклооксигеназе (СОХ), чијом блокадом НСАИЛ остварују своје основне фармаколошке ефекте. Сматра се да СОХ2 у задњим кореновима кичмене мождине има значајну улогу у преношењу ноцицептивних стимулуса са периферије. За недвосмислену повезаност NMDA рецептора и простагландина говори хипералгезија која се развија стимулацијом, интратекалних NMDA и АМРА рецептора

или применом простагландина, као и њено успешно сузбијање претходном применом неког селективног COX2 инхибитора или индометацина који антагонизује, како COX1, тако и COX2 (12). Интеракција између простагландина и глутамата огледа се, с једне стране, у стимулацији ослобађања глутамата што је регистровано у хипералгезији изазваној интратекалном применом PGE1 (13), а, с друге, у повећаном ослобађању PGE2 до кога доводи активисање спиналних NMDA и не-NMDA рецептора (14).

За тесну спрегу између опиоида и рецептора за ЕАК такође има поузданих доказа.

Супстанција *P* (фамилија неурокинина-NK, други назив тахикинини: неурокинин, неурокинин А, неурокинин Б) заузима значајно место, барем у једном делу процеса стварања бола, али изгледа не и у његовом одржавању (15). Супстанција *P* је, осим на постсинаптичкој мембрани неурона у задњим роговима кичмене мождине, локализована и пресинаптички на нервним завршецима примарно аферентних нервних влакана, заједно са NMDA рецепторима (16). Нађено је да се активисањем NMDA рецептора повећавају постсинаптичка глутаматна активност и ослобађање супстанције *P*, што доводи до настанка бола (17). Осим тога, глутамат који се ослобађа из аферентних *C* влакана делује и на пресинаптичке NMDA ауторецепторе продужавајући постсинаптичке ефекте супстанције *P*, вероватно и глутамата.

Један од путева којим иде активисање NMDA рецептора јесте и повећано стварања NO. Наиме, оно доводи до утока јона калцијума који се у ћелији везују за калмодулин. Комплекс кацијум - калмодулин активише азот-оксид синтазу (NOS) која преводи L-аргинин у NO и цитрулин. Овако створени NO учествује у даљем преносу информација, као и у каскади стварања бола (18), што је потврђено налазима у којима антагонисти NOS испољавају аналгетске ефекте (19).

У расветљавању аналгетских ефеката парацетамола (ацетаминофен), чија примена, у односу на све аналгоантипиретике, спада међу најраспрострањеније у свету, установљено је да он веома добро сузбија хипералгезију изазвану интратекалном применом NMDA и супстанције *P* (20). Како је примена L-аргинина смањивала аналгетске ефекте парацетамола, закључено је да у механизму деловања парацетамола важно место припада NMDA рецепторима и NO. Поред парацетамола, нађено је да се и аналгетски ефекти кеторолака, примењеног пре или после NMDA, остварују у интеракцији са NMDA рецепторима спиналних неурона (21).

#### Место јонотропних рецептора у хипералгезији и алодинији

Оштећење ткива доводи до ослобађања глутамата и активисања јонотропних рецептора. У случају да је оштећење дуготрајно, односно да се импулси са пери-

ферије шаљу дуготрајно или су снажни, као последица повећане осетљивости примарно аферентних неурона и неурона кичмене мождине развија се хиперекситабилност. Појачана осетљивост неурона у задњим коревним кичмене мождине на импулсе са периферије клинички се испољава као хипералгезија, алодинија (22) и неуропатски бол.

Хипералгезија означава појачану реакцију, појачан одговор на нормалне ноцицептивне стимулусе, односно снижен је праг за бол. Сматра се да кључно место у настанку и одржавању хипералгезије припада NMDA рецепторима у кичменој мождини. У овај процес снажно је укључен и NO. Хипералгезија редовно постоји на месту оштећења ткива и она се означава као примарна. Међутим, хипералгезија се региструје и у интактном, неопштењем појасу око озлеђених соматских, неуралних и висцералних структура, што представља секундарну хипералгезију. До настанка секундарне хипералгезије долази услед централне сензитизације где је повећана осетљивост спиналних неурона на импулсе са периферије. За разлику од примарне (периферне) хипералгезије, чији развој не зависи од кичмене мождине, у секундарној (централна, спинална) хипералгезији кичмена мождина је од прворазредног значаја. О каквом утицају се ради недвосмислено показује пресецање кичмене мождине пацова. Овакав поступак био је без утицаја на примарну механичку и/или термичку хипералгезију, док се секундарна хипералгезија губи (23).

Осим спиналних NMDA рецептора, хипералгезија зависи и од супраспиналних утицаја. Urgan и сарадници показали су да у стварању секундарне хипералгезије учествују NMDA рецептори у појединим деловима мозга, посебно у предњем делу вентромедијалне медуле, а у знатној мери и стварање азот оксида. Стога, антагонизовање NMDA рецептора и смањено стварање NO применом N-омега-нитро-L-аргинин метил естра (L-NAME), компетитивног, неселективног антагониста NOS доводе до редукције соматске и висцералне хипералгезије (24, 25).

Антагонизовање NMDA и не-NMDA рецептора било је врло корисно у третману хипералгезије изазване код животиња (26). У једном од њих мепантин је врло ефикасно сузбијао хипералгезију, алодинију и неуропатски бол, нешто слабије су то чинили декстрорфан и декстрометорфан, док је кетамин имао најслабије ефекте (27). И примена антагониста глицинског места показала се као врло успешна у извесним случајевима третмана хипералгезије (28).

Антагонисти NMDA рецептора сузбијају и хипералгезију која прати примену опиоида.

Успех у лечењу алодиније која означава појаву бола на стимулусе који га не изазивају у нормалним условима (вибрације, додир) у знатној мери зависи од степена антагонизовања рецептора за ЕАК. У експерименту на овцама механичка алодинија изазвана интра-

текалном применом NMDA, веома добро се сузбија претходном применом МК-801, селективних антагониста COX2 и инхибитора NOS (29).

### **Повезаност неуропатског бола са јонотропним рецепторима**

Процењује се да неуропатски бол постоји код око 1% светске популације. Он нема ни јединствену етиологију, нити јединствену локализацију. Основне карактеристике овог бола јесу немогућност да се открије место озледе, истовремено постојање сензорног дефицита локализованог на истом месту где и бол, као и постојање хипералгезије. Овај тип бола јавља се услед централног или периферног оштећења нерава траумом (механичка, хемијска, термичка) или неким хроничним процесом (исхемија, дијабетес, херпес зостер). Патолофизиолошки механизми леже у периферној и централној хиперексцитабилности.

Неуропатски бол и данас представља велики терапијски изазов упркос примене приличаног броја различитих група лекова. Од свих њих најчешћа је употреба трицикличних антидепресива, нарочито нове класе која инхибише преузимање серотонина, потом неких антиконвулзива, леводопе (у дијабетичној неуропатији), опиоида. Има индикација да успешност трицикличних антидепресива почива на њиховом антагонизовању NMDA рецептора (30). Поред антидепресива, карбамазепин се показао као врло успешан лек у лечењу неуропатског бола различите етиологије и локализације.

Постоје јасни експериментни показатељи да су NMDA и каинатни рецептори (31) укључени у настајак неуропатског бола. Он је са већим или мањим успехом сузбијан мепантином (32) и применом МК-801 (7). Ефикасност МК-801 била је већа када су га животиње добиле пре изазивања неуропатског бола. Стога је за очекивање да се за потенцијално лечење неуропатског бола пажња све више усмери на антагонисте NMDA рецепторског комплекса.

### **Опиоиди и антагонисти NMDA и не-NMDA рецептора**

#### *Механизам деловања опиоида*

Последњих година дошло је до значајног напретка у разумевању интеракције између ЕАК и опиоида. Јасно је установљено да интеракција постоји, да је вишеструка и понекада супротстављена. Дошло се до са знања да глутамат који се у кичменој мождини ослободи под дејством ноцицептивних стимулуса, смањује осетљивост опиоидних рецептора на дејства опиоидних агониста (33). Даље, сугерише се да се аналгетски ефекти NMDA антагониста једним делом остварују услед активације ендогених опиоида мозга (34). Поред овога, у *in vitro* условима установљено је да неки опио-

идни агонисти (метадон, кетобемидон, декстропропиксифен) имају извесна, додуше слаба, својства антагониста NMDA рецептора (35).

На могућу повезаност опиоида и ЕАК указује и колокализација рецептора за ЕАК и опиоидних рецептора на постсинаптичкој мембрани, као, на пример, у неуронима периакведуктне сиве масе (36).

#### *Толеранција, нежељена дејства, адикција*

У третману бола опиоидима велику потешкоћу и клинички проблем представља развој толеранције према аналгетским ефектима. Оваква појава у пракси није ретка, што се посебно односи на болеснике са тешким и дуготрајним боловима, међу којима они са малигнома чине бројну групу. Терапијске потешкоће постоје још код једне групе болесника са симптомима бола. То су они са опиоидном адикцијом, где примена антагониста NMDA рецептора може да побољша третман бола.

У превенцији развоја толеранције и испољавања нежељених ефеката који неминовно прате повећање дозе опиоида, свака могућност да се они апликују у мањој дози представља значајно унапређење. Са тим циљем опиоиди се у клиничкој пракси већ примењују истовремено са НСАИЛ. Све је извесније да решење толеранције треба да се тражи у смањењу активности NMDA рецепторског комплекса. Експериментима на мишевима установљено је да d-метадон (слаб аналгетик у односу на l-изомер, сличног афинитета за некомпетитивна NMDA рецепторска места) успешно сузбија морфинску толеранцију код пацова управо антагонизовањем активности NMDA рецептора (37). У другом експерименту на мишевима развој толеранције према аналгетским ефектима морфина са успехом се спречава применом мепантина и декстрометорфана (38). Има радова којима се показује да су и антагонисти глицинског везног места ефикасни у третману толеранције на морфин (39).

Поред централне, постоје докази да се и развој периферне толеранције, такође, одвија преко NMDA рецептора, али преко NMDA рецептора локализованих периферно. У експерименту на пацовима Kolesnikov и сарадници (40) су локалном или системском апликацијом МК-801 спречили толеранцију која настаје према аналгетским ефектима топијски примењених опиоида.

#### *Хипералгезија*

Приликом примене опиоида, поред аналгетских ефеката, региструје се и хипералгезија која представља нежељени феномен праћен одговарајућим клиничким импликацијама. У третману хипералгезије од велике користи могу да буду антагонисти NMDA рецептора. Један од доказа за овакве ефекте опиоида (најбројнија истраживања укључују морфин и фентанил) добијен је када је пацовима периперативно дат фентанил који се, иначе, доста користи у клиничкој пракси. Он се показао као врло ефикасан аналгетик

унутар 2–5 сати од тренутка примене. За разлику од акутних, његови продужени ефекти испољили су се у виду хипералгезије која је трајала неколико дана. Претпоставка да је до настанка хипералгезије дошло услед продужене и појачане глутаматне активности изазване стимулацијом NMDA рецептора фентанилом, потврђена је претходним давањем кетаминa животињама, чиме је хипералгезија елиминисана (41).

На хипералгезију која се јавља у току примене опиоида упућује и експеримент у коме употреба налоксона, неселективног антагониста опиоидних рецептора, не само да код пацова смањује алгезију изазвану морфином и фентанилом већ и демаскира хипералгезију која је успешно отклоњена применом МК-801 (42). Овим је показано да у деловању опиоида постоје два потпуно различита смера: један је аналгетски који се остварује деловањем на опиоидне рецепторе и он је доминантан у односу на други, њему супротстављен хипералгезијски ефекат. У овом другом случају активисањем NMDA рецептора повећава се осетљивост на болне дражи, што онемогућава да се аналгетски ефекти опиоида потпуно испоље.

Има радова који сугеришу да су и у механичкој алодинији, а не само у термалној хипералгезији, каинатни и опиодни рецептори од великог значаја. До оваквих закључака дошло се пошто су и једна и друга појава са успехом сузбијене применом одговарајућих антагониста каинатних рецептора (43).

#### *Ајстиненцијски синдром*

Хипералгезија чини један део клиничке слике апстиненцијског синдрома који настаје при наглој обустави опиоида или уколико се, у току примене опиоида, дају опиоидни антагонисти. У овом синдрому повећано је ослобађање ЕАК, између осталог, у кичменој моздини, што води у хиперексцитабилност и развој хипералгезије. Ово је потврђено експериментом на пацовима, где су антагонисти NMDA рецептора са успехом сузбили симптоме хипералгезије (44).

#### **Клиничка испитивања антагониста NMDA рецепторског комплекса у лечењу бола**

Експериментна истраживања недвосмислено су утврдила да су у првом реду јонотропни рецептори од непроцењивог значаја у патогенези бола. На бази оваквих налаза прешло се на клиничка испитивања аналгетских ефеката појединих антагониста NMDA рецепторског комплекса. У бројним студијама испитиван је њихов ефекат у терапији бола различите етиологије: неуропатски (45), исхемијски бол (46), фантомски уд (47). И поред тога што резултати још нису усаглашени, поједини налази охрабрују и упућују на потребу даљих истраживања у истом смеру.

Од великог броја понуђених антагониста јонотропних рецептора у клиничким испитивањима бола

најчешће се користе кетамин, декстрометорфан (анти-тусик са својствима антагониста NMDA рецептора), мемантин и амантадин. Највећа клиничка искуства у лечењу бола постоје са кетамином, општим анестетиком који, иначе, већ дуго година има своје место у изазивању тзв. дисоцијативне анестезије. Његова ефикасност регистрована је у терапији како акутног тако и хроничног бола, и то не само када је примењен самостално већ и у комбинацији са другим лековима.

У прилог аналгетским ефектима самостално примењеног кетаминa иде испитивање акутног бола код деце изазваног опекотинама. При оралном давању утврђена је његова изразита супериорност у сузбијању бола (више од 400%) у поређењу са комбинацијом која се састојала од парацетамола, кодеина и дифенхидрамина. Поред тога, и његови седативни ефекти били су много бољи (360%) (48).

У лечењу опекотина првог степена, изазваних на здравим добровољцима, нађено је да кетамин, у поређењу са плацебом, смањује секундарну хипералгезију. Како налоксон није утицао на ове ефекте, закључило се да су они последица антагонистичког деловања кетаминa на NMDA рецепторе без, макар и делимичног, агонистичког деловања на капа-опиоидне рецепторе (49).

Све је веће интересовање за примену кетаминa код хроничног бола. У случају једног болесника са постхерпесним болом вишегодишње лечење кетамином било је успешно, при чему нису уочена његова нежељена дејства (50). У другом испитивању показало се да орална примена кетаминa може да се ефикасно спроведе само код ограниченог броја болесника са хроничним болом, што показује од каквог је значаја за успешност терапије селекција болесника (51). И у третману болесника са хроничним, тригеминусним болом кетамин је имао неуједначене ефекте. Код осам болесника, од 26 колико их је ушло у студију, кетамин је имао добре аналгетске ефекте током 6–24 часа. Код осталих је алгезија била слабија или, чак, одсутна уз појаву нежељених ефеката кетаминa, што све сугерише да се стварање и одржавање тригеминусног бола остварује, поред учешћа NMDA рецептора, и неким другим механизмом независним од NMDA (52).

Све је више показатеља да се добри аналгетски ефекти у болу различите етиологије постижу истовременом применом антагониста NMDA рецептора са другим лековима, у првом реду са опиоидима, при чему доза опиоида остаје иста или се, чак, смањује, чиме се редукују и нежељени ефекти аналгетика (53). Доказа има много. У једној студији комбинација морфина и кетаминa са успехом је сузбијала бол који прати лапаротомију (54). Друго испитивање обухватило је 140 болесника код којих су хируршки захвати обављени амбулантно. Утврђено је да су аналгетски ефекти морфина потенцирани малим дозама кетаминa (55). У лечењу једног болесника са канцерским неуропатским болом који није адекватно реаговао на огромне дозе морфи-

на (пет грама дневно), коадминистрацијом опиоида и кетамина постигнути су изванредни аналгетски ефекти уз смањење потребе за опиоидима (56). Свакодневна примена кетамина довела је до драстичног смањења дневне дозе морфина на 400 mg. Успех је настао услед синергијског ефекта кетамина и опиоида. Ако комбинације опиоида и кетамина и даље буду добијале сличне потврде, то би могло да значи добар напредак у терапији бола.

Поред кетамина, испитује се и утицај других антагониста NMDA рецепторског комплекса у лечењу бола. Ту је група аминокмантадина у коју спадају мемантин и амантадин. Ефикасност мемантина која је нађена у експериментима на животињама проверавана је и у клиничким истраживањима. У једној двоструко слепој проспективној студији постхерпесне неуралгије показало се да мемантин, међутим, није био ефикасан у лечењу бола (56). И друга клиничка истраживања нису успела да потврде аналгетске ефекте мемантина добијене на животињама. За разлику од мемантина, искуства са амантадином, леком који се користи у лечењу Паркинсонове болести, много су боља и добијени резултати много више обећавају. Као један од примера наводи се проспективна студија акутног збрињавања 15 болесника са неуропатским болом насталим после операције карцинома. Показало се да је амантадин био ефикаснији у поређењу са плацебом (57). Наиме, код болесника који су третирани инфузијом амантидина бол је био смањен за 85%, а у групи која је добијала плацебо за 45%.

Извесна клиничка искуства постоје и са декстрометорфаном. На пример, у једној контролисаној студији испитивана су његова аналгетска својства у сузбијању акутног бола који прати тоталну абдоминалну хистеректомију. У поређењу са плацебом показало се да декстрометорфан није био ефикаснији (58). Међутим, у двоструко слепој, плацебом контролисаној студији на 24 здрава добровољца он је довео до извесног смањења секундарне хипералгезије која је пратила опекутине, али на примарну хипералгезију није имао утицаја (59).

И у терапији неуропатског бола чини се све више покушаја са применом антагониста NMDA рецепторског комплекса. У том смислу бројна су истраживања са мемантином. Метааналитичке студије (60), међутим, указују да се на основу броја лечених болесника не могу да изведу поуздани закључци о његовим аналгетским ефектима. Иако у терапији болне неуропатије нешто више података има за декстрометорфан, то још није довољно за заузимање дефинитивног става о његовој ефикасности.

Све је више студија и о примени кетамина у третману неуропатског бола. Показало се да су очекивања настала на бази експерименталних истраживања оправдана. У третману неуропатског бола насталог после ампултације ноге кетамин примењен орално био је врло ефикасан у његовом сузбијању (61). Друго испити-

вање односи се на болесника са неуропатским болом насталим услед повреде исхијадике (62). Овај бол био је резистентан на стандардну терапију (НСАИЛ, антидепресиви, антиепилептици и друго). Међутим, он је потпуно елиминисан континуалном десетодневном епидуралном применом малих доза кетамина. Аналгетски ефекти постојали су, како током примене кетамина, тако и током следећих осам месеци од прекида терапије, а да нису регистрована било каква нежељена дејства кетамина. У третману пострауматског хроничног бола (осам болесника), Макс и сарадници (63) нашли су да је кетамин био супериоран у односу на алфентанил и плацебо, а код алодиније само према плацебу.

### Перспективе антагониста рецептора за ЕАК у терапији бола

Великим бројем експериментних и клиничких истраживања недвосмислено је утврђено да су рецептори за ЕАК укључени у патофизиолошки механизам бола. На темељу оваквих сазнања антагонисти ових рецептора, пре свега јонотропних, сугеришу извесна нова решења и пружају обећавајуће могућности у терапији бола са перспективом да током времена прерасту у јединствену класу аналгетика. Појединачне клиничке студије указују да је усмерење исправно. Међутим, да би једињења са оваквим основним карактеристикама коначно нашла своје место у терапији бола и да би се прешло на њихову евентуалну широку клиничку примену, потребне су додатне потврде њихових аналгетичких ефеката, како експерименталне, тако и оне у проспективним контролисаним клиничким испитивањем. Један од основних предуслова је методолошко усаглашавање испитивања.

За сада изгледа најреалније да се у терапији бола примењују некомпетитивни антагонисти NMDA рецептора. Неки од њих већ дуго се налазе у клиничкој примени (кетамин, декстрометорфан, амантадин и други), али за индикације невезане за бол. Примењени у малим дозама заједно са аналгетикима из групе опиоида или НСАИЛ имали би улогу адјувантних средстава. Примена већих доза неминовно би била праћена нежељеним ефектима који се испољавају психичким, моторним и другим поремећајима различитог интензитета и неједнаког трајања. Истовремено, антагонисти NMDA рецептора омогућили би смањивање дозе аналгетика, а тиме и избегавање нежељених дејстава аналгетика, а могли би да нађу своје место и у постојању резистенције на аналгетике.

Антагонисти јонотропних рецептора примењени заједно са опиоидима довели би, у првом реду, до појачања аналгетских ефеката опиоида. Осим тога, омогућили би да се дозе опиоида смање, успорили би развој толеранције и онемогућили појаву хипералгезије. Тиме би се повећала ефикасност опиоида у појединим типовима бола и олакшало лечење болесника, посебно оних у којих постоји опиоидна адикција.

Како ефикасност антагониста рецептора за ЕАК зависи од типа бола, то се његовим јасним дефинисањем повећава терапијски успех.

Са клиничког аспекта, предност потенцијалних аналгетика из групе антагониста глутаматних рецептора лежи и у њиховој ефикасности при различитим

путевима примене, укључујући локалну, оралну и парентералну. За кетамин већ постоји евидентан напредак у фармацеутској формулацији јер се он у свету налази у обичу за парентералну, оралну, назалну и ректалну примену.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *McCleane G.* Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 1999; 89: 985–8.
2. *McQuay H, Carroll D, Jadad A, Wiffen P, Moore A.* Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1074–52.
3. *Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR, Jacobson LO, Kassotakis L, Thompson J, et al.* The effects of novel anti-epileptic drugs in rat experimental model of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 1997; 324 (2-3): 153–60.
4. *Bošković B.* Carbamazepine and etodolac-new combination with highly potent analgesic efficacy. *Medical and Biological Science* 1996; 17-18: 139–61.
5. *Michaelis E.* Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Progr Neurobiol* 1998; 54: 569–415.
6. *Laughlin TM, Kitto KF, Wilcox GL.* Redox manipulation of NMDA receptors in vivo: alteration of acute pain transmission and dynorphin-induced allodynia. *Pain* 1999; 80: 37–43.
7. *Wei H, Petrovaara A.* MK-801, an NMDA receptor antagonist, in the rostroventromedial medulla attenuates development of neuropathic symptoms in the rat. *Neuroreport* 1999; 10: 2933–7.
8. *Davidson EM, Carlton SM.* Intraplantar injection of dextropropofol, ketamine or memantine attenuates formalin-induced behaviours. *Brain Res* 1998; 785: 136–42.
9. *Zhou S, Bonasera L, Carlton SM.* Peripheral administration of NMDA, AMPA or KA results in pain behaviors in rats. *Neuroreport* 1996; 7: 895–900.
10. *Jackson DL, Hargreaves KM.* Activation of excitatory amino acid receptors in bovine dental pulp evokes the release of iCGRP. *J Dent Res* 1999; 78: 54–60.
11. *Takeda M, Tanimoto T, Matsumoto S.* Effects of N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists on excitation of the tooth-pulp-evoked C1 spinal neurons in the rat. *Exp Brain Res* 1999; 128: 303–8.
12. *Yamamoto T, Sakashita Y.* COX-2 inhibitor prevents the development of hyperalgesia induced by intrathecal NMDA or AMPA. *Neuroreport* 1998; 9: 3869–73.
13. *Takano Y, Kuno Y, Sato E, Takano M, Sato I.* [The enhancement of formalin induced agitation behavior by intrathecal administration of prostaglandin E1]. *Masui* 1999; 48: 841–6.
14. *Yaksh T, Hua X, Kalcheva I, Nozaki-Taguchi N, Marsala M.* The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7680–6.
15. *Traub R.* The spinal cord contribution of substance P to generation and maintenance of inflammatory hyperalgesia in the rat. *Pain* 1996; 67: 151–61.
16. *Liu H, Wang H, Sheng M, Jan LY, Jan YN, Basbaum AI.* Evidence for presynaptic N-methyl-D-aspartate autoreceptors in the spinal cord dorsal horn. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8383–7.
17. *Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI.* NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. *Nature* 1997; 386: 721–4.
18. *Shibuta S, Mashimoto T, Zhang P, Ohara A, Yoshiya I.* A new nitric oxide donor, NOC-18, exhibits a nociceptive effects in the rat formalin model. *J Neurosci* 1996; 14: 1–5.
19. *Haley JE.* Gases as neurotransmitters. *Essays Biochem* 1998; 33: 79–91.
20. *Bjorkman R, Hallman K, Hedner J, Hedner T, Henning M.* Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 1994; 57: 259–64.
21. *Sotgiu ML, Biella G, Formaglio F, Marchettini P.* Central effect of ketorolac involving NMDA receptor activity. *Brain Res* 1998; 813: 223–6.
22. *Markenson JA.* Mechanisms of chronic pain. *Am J Med* 1996; 101(1A): 6S–18S.
23. *Urban M, Gebhart G.* Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7687–92.
24. *Countinho SV, Urban MD, Gebhart GF.* Role of glutamate receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in visceral hyperalgesia. *Pain* 1998; 78: 59–69.
25. *Urban MD, Coutinho SV, Gebhart GF.* Involvement of excitatory amino acid receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in modulating secondary hyperalgesia produced by mustard oil. *Pain* 1999; 81: 45–55.



26. Zahn PK, Umali E, Brennan TJ. Intrathecal nonNMDA receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain. *Pain* 1998; 74: : 213–24.
27. Chaplan SR, Malmberg AB, Yaksh TL. Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked allodynia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 829–38.
28. Quartaroli M, Carignani C, Del Forno G, Mugnaini M, Ugolini A, Arban R, et al. Potent antihyperalgesic activity without tolerance by glycine site antagonist N-methyl-D-aspartate receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 158–69.
29. Dolan S, Nolan AM. N-methyl-D-aspartate induced mechanical allodynia is blocked by nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2-inhibitors. *Neuroreport* 1999; 10: 449–52.
30. Kiefer G, Fischer W, Feuerstein TJ. Effects of amitriptyline, amitriptylinoxide, doxepine and clozapine on N-methyl-D-aspartate-evoked release of [3H]-acetylcholine in rat caudoputamen. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 820–3.
31. Ta LE, Dionne RA, Fricton JR, Hodges JS, Kajander KO. SYM-2081 a kainate receptor antagonist reduces allodynia and hyperalgesia in freeze injury model of neuropathic pain. *Brain Res* 2000; 858: 106–20.
32. Carlton SM, Hargrett GL. Treatment with the NMDA antagonist memantine attenuates nociceptive responses to mechanical stimulation in neuropathic rats. *Neurosci Lett* 1995; 198: 115–8.
33. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (1 Suppl): : S2–6.
34. Forman LJ. NMDA receptor antagonism produces antinociception which is partially mediated by brain opioids and dopamine. *Life Sci* 1999; 64: 1877–87.
35. Ebert B, Thorkildsen C, Andersen S, Christrup LL, Hjeds H. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 553–9.
36. Commons KG, van Bockstaele EJ, Pfaff DW. Frequent colocalization of mu and NMDA-type glutamate receptors at postsynaptic sites in periaqueductal gray neurons. *J Comp Neurol* 1999; 408: 549–59.
37. Davis AM, Inturrisi CE. d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exper Ther* 1999; 289: 1048–53.
38. Popik P, Kozela E. Clinically available NMDA antagonist, memantine, attenuates tolerance to analgesic effects of morphine in a mouse tail flick test. *Pol J Pharmacol* 1999; 51: 223–31.
39. Christensen D, Guilbaud G, Kayser V. Complete prevention but stimulus-dependent reversion on morphine tolerance by glycine/NMDA receptor antagonist (+)-HA966 in neuropathic rats. *Anesthesiology* 2000; 92: : 786–94.
40. Kolesnikov Y, Pasternak GW. Topical opioids in mice: analgesia and reversal of tolerance by a topical N-methyl-D-aspartate antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 247–52.
41. Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin J, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effects of ketamine. *Anesthesiology* 2000; 92: 465–72.
42. Celerier E, Laulin J, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. *Brain Res* 1999; 847: : 18–25.
43. Dunbar SA, Pulai JJ. Repetitive opioid abstinence causes progressive hyperalgesia sensitive to N-methyl-D-aspartate receptor blockade in the rat. *J Pharmacol Exper Ther* 1998; 284: 678–86.
44. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1996; 64: 283–91.
45. Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain* 1989; 36: 37–41.
46. Stannad CF, Porter GE. Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain* 1993; 54: 227–30.
47. Humpries Y, Melson M, Gore D. Superiority of oral ketamine as analgesic and sedative for wound care procedures in the pediatric patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18: 34–6.
48. Mikkelsen S, Ilkjaer S, Brennum J, Borgbjerg FM, Dahl JB. The effects of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans. *Anesthesiology* 1999; 90: 1539–45.
49. Klepstad P, Borchgrevink P. Four years' treatment with ketamine and a trial of dextromethorphan in a patient with severe post-herpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 422–6.
50. Enarson MC, Hays H, Woodroffe MA. Clinical experience with oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 384–6.
51. Rabben T, Skjelbered P, Oye I. Prolonged analgesic effect of ketamine, an N-methyl-d-aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 1060–6.
52. Wiesenfeld-Hallin Z. Combined opioid-NMDA antagonist therapies. What advantages do they offer for the control of pain syndromes? *Drugs* 1998; 55: 1–4.
53. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaenssens HF. Postoperative analgesia with i.v.

- patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999; 83: 393–6.
54. *Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI*, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 98–103.
55. *Mercadante S, Lodi F, Sapio M, Calligara M, Serretta R*. Long-term ketamine subcutaneous continuous infusion in neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 564–8.
56. *Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, Haim T, Yarnitsky D*. The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 1998; 2: 321–7.
57. *Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G, Yarnitsky D*. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain* 1998; 75: 349–54.
58. *McConaghy P, McSorley P, McCaughey W, Campbell I*. Dextromethorphan and pain after total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1998; 81: 731–6.
59. *Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB*. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1997; 79: 600–5
60. *Sindrup SH, Jensen TS*. Efficacy of pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389–400.
61. *Nikolajsen L, Hansen PO, Jensen TS*. Oral ketamine therapy in the treatment of postamputation stump pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 427–9.
62. *Takahashi H, Miyazaki M, Nanbu T, Yanagida H, Morita S*. The NMDA-receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain* 1998; 75: 391–4.
63. *Max MB, Byas-Smith MG, Gracely RH, Bennett GJ*. Intravenous infusion of the NMDA antagonists, ketamine, in chronic posttraumatic pain with allodynia: a double-blind comparison to alfentanil and placebo. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 360–8.

Рад је примљен 26. XII 2000. год.