

Review article

**NMDA RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN NÖROPATİK
AĞRIDAKİ ROLLERİ**

ROLES OF NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS IN NEUROPATHIC PAIN

Sakine ATILA, Zeynep ATEŞ ALAGÖZ *

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan,
Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Nöropatik ağrı “sinir sisteminde bir lezyon veya fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan ağrı” olarak tanımlanmaktadır. Eksitator amino asitler ve çeşitli peptidler nosisepsiyonda önemli rol oynamaktadır. Eksitator amino asitlerden birisi olan glutamatın nöropatik ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda glutamat reseptörlerinin bir alt tipi olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri nosiseptif modülasyona katılımları nedeniyle özel ilgi görmektedir. Bu nedenle NMDA reseptör antagonistlerinin nöropatik ağrı tedavisi için etkili olabilecekleri düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Glutamat, NMDA Reseptör Antagonistleri, Nöropatik Ağrı, NR2B-Selektif Nonkompetitif reseptör antagonistleri, Ketamin.*

ABSTRACT

Neuropathic pain is defined as “pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system”. The excitatory amino acids and several kinds of peptides play a major role in nociception. The excitatory amino acid glutamate was shown to play a role in neuropathic pain. Recently, N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs), subtype of glutamate receptors have attracted particular attention because of their involvement in nociceptive modulation. Antagonists of the NMDA receptor have been hypothesized to be effective for the treatment of the neuropathic pain.

Key words: *Glutamat, NMDA Receptor Antagonists, Neuropathic Pain, NR2B-Specific Noncompetitive receptor antagonists, Ketamine.*

***Correspondence**

GİRİŞ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı'na göre ağrı; “vücudun herhangi bir yerinde başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili hoş olmayan bir duydur”. Ağrı mekanizmalarına göre nosiseptif ağrı ve nöropatik ağrı şeklinde sınıflandırılır. Nosiseptif ağrı, sinir terminallerindeki ağrı reseptörlerinin aktivasyonu sonucu gelişen ve ağrılı uyarana karşı korunma mekanizması oluşturan bir alarm sistemidir. Nöropatik ağrı ise; somatosensoryel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrıdır (1). Sorun, ağrının anormal olarak iletilmesine bağlıdır ve genellikle nörolojik hasarı olan hastalarda görülür.

Nöropatik ağrıda periferik veya santral mekanizmalar rol oynayabilir. Ağrı duyusu spontan veya uyarılan ağrı şeklinde olabilir. Ayrıca, karıncalanma, iğnelenme gibi ağrılı olmayan spontan veya uyarılmış fenomenler de oluşabilir (2). Görülme sıklığı epidemiyolojik çalışma yetersizliği nedeniyle tam bilinmese de yaklaşık % 0,6-1,5 oranında olduğu tahmin edilmektedir (2).

Nöropatik ağrı çeşitleri; diyabetik nöropati, küçük-lif nöropatisi, HIV-ilişkili nöropatik ağrı, nöropatik bel ağrısı, inme sonrası görülen nöropatik ağrı, post herpetik nevralji, nöropatik kanser ağrısı, fibromiyalji sendromu, kompleks bölgesel ağrı sendromu, radikülopati, spinal kord hasarlı hastada nöropatik ağrı, trigeminal nevralji ve tuzak nöropatileridir (1,3).

Nöropatik ağrı, tedavisi en güç ağrı sendromlarından birisidir ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Toplumda sık görülmesi, işe devamsızlığa yol açması, iş üretkenliğini azaltması ve ilaç maliyeti nedeniyle önemli bir toplum sağlığı sorununu oluşturmaktadır. Günümüzde uygulanan tedavi stratejileri; fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, bilişsel ve davranışsal tedavi, farmakolojik tedavi ve invaziv yöntemler şeklinde sınıflandırılabilir. Ağrı rutin olarak kullanılan analjeziklere yanıt vermemektedir. Trisiklik antidepressanlar (amitriptilin, desipramin, nortriptilin, imipramin), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (fluoksetin, paroksetin, sitalopram), benzodiazepinler (klonazepam, midazolam, alprazolam), antiepileptikler (karbamazepin, fenitoin, lamotrijin, gabapentin) lokal anestezi (lidokain), opioidler, alfa-2 adrenerejik agonistler (klonidin ve tizanidin) günümüzde nöropatik ağrı tedavisi için kullanılan ilaçlardır (4). İlaç yanıtları hastalara göre değişkenlik göstermekte ve çoğunda tam bir iyileşme sağlamamaktadır. Bu nedenle nöropatik ağrının tedavisi için yapılan araştırmalar hala devam etmektedir.

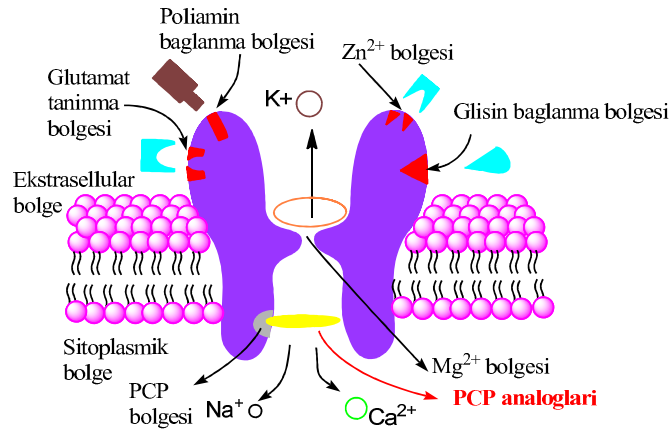
Günümüzde özellikle ağrı oluşumunda rol oynayan etkenleri hedefleyen ilaçlar araştırılmaktadır. Glutamatın nöropatik ağrıda rol oynadığı bilinmektedir. L-glutamat merkezi sinir sisteminde çok yaygın olarak bulunan uyarıcı bir nörotransmitterdir, etkisini metabotropik ve iyonotropik reseptörleri uyararak göstermektedir (5). Bu nedenle iyonik glutamat reseptörlerinin bir

tipi olan N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerini içeren çalışmalar yoğun olarak sürdürülmektedir. Bu reseptörler sinapslarda uzun süreli değişimleri tetikleyerek, öğrenme ve hafıza gibi fizyolojik işlevlerde önemli rol oynamaktadır. Ancak, bu reseptörlerin aşırı uyarılması; iskemik felç; Alzheimer, Parkinson, Huntington hastalığı, amiotropik lateral sklerozis ve kronik ağrı gibi istenmeyen patolojik durumlara da yol açmaktadır. Bu nedenle kronik ağrı tedavisi için NMDA reseptör antagonistlerinin etkili olabileceği düşünülmektedir (6).

NMDA Reseptörleri

Merkezi sinir sisteminde yer alan NMDA reseptörü (Formül 1), eksitator L-glutamat reseptörünün büyük bir alt sınıfını oluşturur. NMDA reseptörleri esansiyel ve modülatör alt birimlerin heterolog kompleksidir. Reseptör kompleksinde herbiri spesifik etki sağlayan yedi NMDA reseptör alt birimi tanımlanmıştır (5). Önce NR1 alt birimi klonlanmıştır (7) ve bunu dört tane NR2 alt birimi (NR2A, NR2B, NR2C, NR2D) (5, 8) ve iki tane NR3 alt biriminin (NR3A ve NR3B) tanımlanması ve klonlanması takip etmiştir (5).

NR1 alt birimi reseptör işlevi için gereklidir ve bu nedenle en az bir NR1 alt biriminin reseptör kompleksine dahil olması zorunludur. NR1 en azından bir NR2 (A-D) alt birimi ve daha seyrek olarak bir NR3 (A,B) alt birimi ile birleşir. Bu benzersiz heterolog yapı, bireysel biyolojik ve farmakolojik özellikler gösteren farklı heteromerlerle sinir sisteminin esnek modülasyonuna büyük bir potansiyel sağlamaktadır (5).



Formül 1. NMDA Reseptörünün Yapısı

NMDA reseptör aktivitesini değiştiren birçok farmakolojik ajan bulunmuştur. Glutamat bağlanma bölgesi ve birçok modülatör bölge için selektif ve potent ligandlar, son 25 yıl içerisinde tanımlanmış ve bu bileşiklerin birçoğunun kronik ağrıya karşı etkinliği hayvan modelleri üzerinde ve klinik ortamda denenmiştir (9).

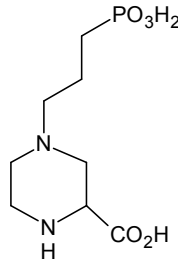
NMDA Reseptör Antagonistleri

NMDA reseptör antagonistlerini 4 grupta incelemek mümkündür.

1. Kompetitif Reseptör Antagonistleri
2. Nonkompetitif İyon Kanal Blokerleri
3. Glisin-B Bağlanma Bölgesi Antagonistleri
4. NR2B-Selektif Nonkompetitif Reseptör Antagonistleri

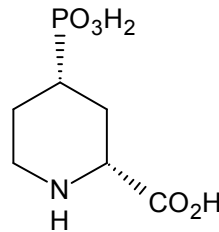
Kompetitif Reseptör Antagonistleri

Birçok selektif ve potent kompetitif NMDA reseptör antagonisti olan (NR2 alt birimindeki glutamat tanıma bölgesine bağlanan) bileşik tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. Preklinik veriler kompetitif NMDA reseptör antagonistlerinin, nöropatik ağrının bazı semptomlarını (özellikle “windup” fenomeni ile ilişkili olanları) rahatlattığını göstermiştir (9).



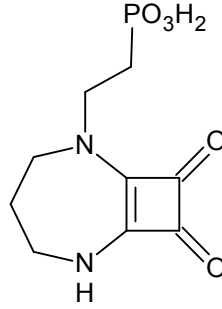
Formül 2. CPP

CPP'nin (3-(2-karboksipiperazin-4-il)propil-1-fosfonik asit) (Formül 2) intratekal uygulanması, cerrahi sonrası nöron hasarına bağlı temel ağrıyı ve allodiniyi rahatlatmamış; fakat hasarlı sinir bölgesi dışındaki ağrının deşarj sonrası ve radyasyonu ile ilişkili “windup”ı engellemiştir. Psikomimetik yan etkilerin varlığı çalışmaların sonlanmasına neden olmuştur (9).



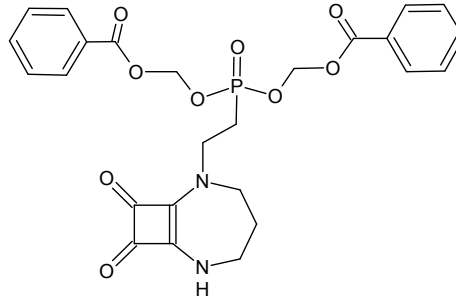
Formül 3. Selfotel

Selfotel (Formül 3) ve türevleri inme için klinik çalışmalara girmiş ancak hayvan modellerinde, nöroprotektif etkinlik sağlayan dozlarda kabul edilemez psikomimetik yan etkilere neden olduğu için terk edilmiştir (9).



Formül 4. Perzinfotel

Günümüzde perzinfotel (EAA-090) (Formül 4) psikomimetik yan etkilerine rağmen potent, selektif bir NMDA reseptör antagonisti olarak tanımlanmıştır (9). NR2A alt birimine sahip NMDA reseptörleri için daha selektif olduğu bildirilmiştir (10). Perzinfotel inflamatuvar ağrılı hayvan modellerinde hem intraperitoneal hem de oral uygulandığında etkinlik göstermiştir (11). Bileşiğin aynı zamanda nöropatik ağrı modellerinde etkin olduğu bildirilmiştir (9).

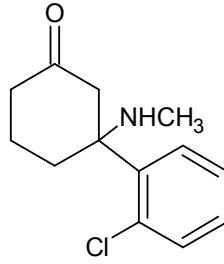


Formül 5. WAY-129

Perzinfotel türevi olan WAY-129 (Formül 5) inflamatuvar ve nöropatik ağrı modellerinde oral etkinlik göstermiştir (5-10 mg/kg po EAA-129 ve 30 mg/kg po perzinfotele karşı) (9).

Nonkompetitif İyon Kanal Blokerleri

Tipik nonkompetitif iyon kanal blokerlerinin yapısı, kompetitif antagonistlerin genelde zwitteriyonik olan yapılarının tersine, liyofilik grupları ve temel amin fonksiyonel grupları ile karakterizedir (9). Bunun sonucu olarak, iyon kanal blokerleri merkezi sinir sistemine penetre olma eğilimindedir.



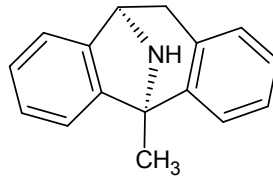
Formül 6. Ketamin

Ketamin (Formül 6) yaygın olarak kullanılan anesteziik bir ajan olmasına rağmen, subanestetik dozları ile yapılan tedavinin bazı hastalarda kronik ağrıyı azalttığına dair veriler mevcuttur (12). Bu kapsamda ketamin; postherpetik nevralkji, omurilik hasarı-kaynaklı nöropatik ağrı ve periferik nöropatiyi de içeren bir takım patolojik ağrı sendromlarında; ağrı şiddetini, “windup”ı ve allodiniyi rahatlattığından; klinik ortamda en çok çalışılan NMDA reseptör antagonistidir (9, 13).

Potent NMDA iyon kanal blokerlerinin terapötik potansiyeli, yan etkilerinin fazlalığı nedeni ile sınırlanmıştır (9). İntramusküler, intraventriküler veya subkutan uygulanmasını takiben; sedasyon ve baş dönmesi gibi etkilerin yanı sıra gerçek dışı duygular, bulanık görme, işitme değişiklikleri ve halüsinasyon gibi psikomimetik yan etkilere de sebep olmaktadır (12). İlacın spinal bir katater ile intratekal olarak uygulanması daha az yan etkiye sebep olmuştur (12). Ketaminin kontrollü intravenöz uygulanması, davranışsal yan etkiler ortaya çıkarmadan nöropatik ağrıya karşı etkinlik sağlayabileceğini göstermiştir (14). Haloperidol, midazolam ve diğer maddeler ketaminin psikomimetik etkilerinin önlenmesi veya azaltılması için kullanılmaktadır (12).

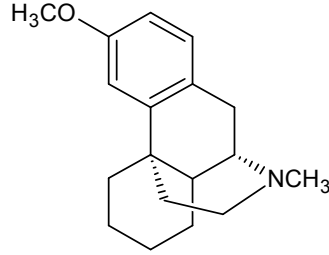
Oral ketaminin analjezik etkinliğini ve yan etkilerini araştıran çalışmalar azdır ancak yapılan çalışmalarda ketaminin oral kullanımının da etkili olduğu bildirilmiştir (15,16). Ketaminin oral ve parenteral kullanımını doğrudan kıyaslayan bir çalışma bulunmamasına rağmen, oral olarak daha az dozda etkin olduğu bildirilmiştir (15). Böylece daha az ve tolere edilebilir bir yan etki profili gözlenmiştir.

Ketaminin topikal etkinliğini inceleyen bir çalışma, % 2 amitriptilin ve %1 ketamin içeren topikal kremin nöropatik ağrılı hastalarda etkili olduğunu ve minimal yan etkiler gözlendiğini bildirmiştir (17).



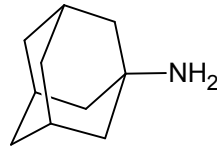
Formül 7. Dizosilpin

Dizosilpin (MK-801,7) (Formül 7) de bir takım prelinik inflamatuvar ve nöropatik ağrı modellerinde olumlu aktivite göstermiştir (9). Klinik öncesi çalışmalar düşük afiniteli kanal blokerinin yan etkileri indüklemeden, nöropatik ağrıya sebep olan sürekli spinal sinir iletimini azalttığını yönündeydi. Fakat klinik veriler bu düşünceyi desteklememiştir (9).



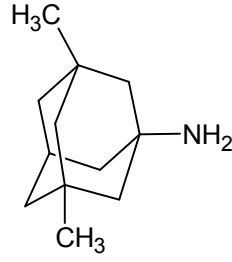
Formül 8. Dekstrometorfan

Dekstrometorfanın (Formül 8) yüksek dozları diyabetik nöropati hastalarında olumlu etkiler göstermiş (ağrı şiddetinde %24 azalma); fakat postherpetik nevraljide hiçbir etki göstermemiştir (9). Nöropatik kanser ağrısı çeken hastalarda yapılan kontrollü bir çalışmada bir grup hastaya dekstrometorfan uygulanırken, bir grup hastaya geleneksel ağrı tedavisi uygulanmıştır. Dekstrometorfanla ağrı kontrolü sağlanamamış ve bu gruba da geleneksel tedavi uygulanmaya devam edilmiştir (18).



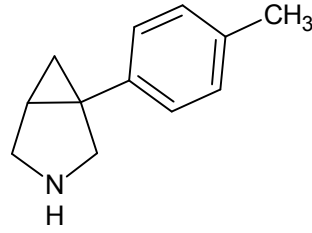
Formül 9. Amantadin

Amantadinin (Formül 9) yüksek dozunun plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, amantadinin kanser hastalarındaki cerrahi sonrası sürekli nöropatik ağrının şiddetini %81 oranında azalttığı bildirilmiştir (plasebo ile %45 rahatlama sağlanmış) (19). Başka bir çalışmada ise farklı nedenlerden nöropatik ağrı çeken 3 hastaya, tek doz amantadin infüzyonu uygulanması sonucu tamamen rahatlama gözlenmiştir (20). Ağrıdaki azalmanın büyük olasılıkla “windup” fenomenini rahatlatması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.



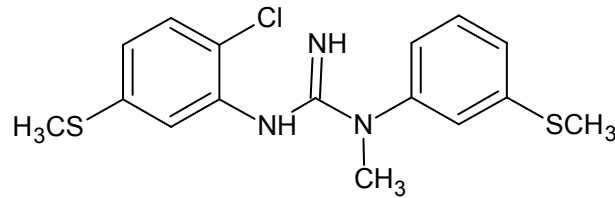
Formül 10. Memantin

Ancak amantadin analogu memantin (Formül 10), hayvan modellerindeki olumlu etkisinin tersine diyabetik nöropati ve postherpetik nevralji sendromlarını inceleyen klinik çalışmalarda kuşkulu sonuçlar göstermiştir (9, 21,22). Fantom limb ağrısında da hiçbir etkisi olmadığı gözlenmiştir (21, 23). Analjezik tedavide başarılı olmasa da opiyat toleransı olan kişilerde ameliyat sonrasında veya fantom limb ağrısının ilk evrelerinde ek tedavi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (24). Yapılan bir çalışmada yüksek doz opiyat kullanan fantom limb ağrılı hastaların tedavisine memantin ilavesi yapılması anlamlı bir ağrı azalmasına neden olmuştur (25).



Formül 11. Bisifadin

Bisifadin (Formül 11) nörepinefrin ve serotonin geri alım inhibitörüdür. Bileşik akut ve kronik ağrı tedavisi için DOV Firması tarafından geliştirilmiştir (9). Bileşiğin nöropatik ağrı tedavisinde suistimal potansiyeli olmaksızın etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca kronik bel ağrısı tedavisinde de standard tedavi kadar etkili olduğu rapor edilmiştir (26).

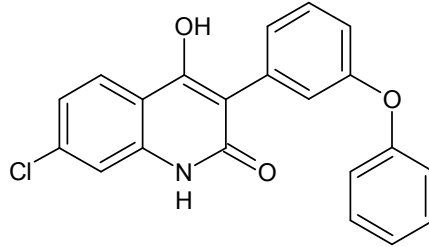


Formül 12. CNS-5161

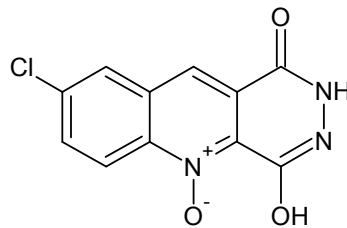
Guanidin türevi olan CNS-5161 (Formül 12) için faz II klinik çalışmaları Cambridge Neuroscience Enstitüsü tarafından yapılmıştır (9). Bileşiğin intravenöz uygulanması, çeşitli patolojik etiolojilerle ilişkili ağrı seviyelerinde iyileşme sağlamış ve hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Özellikle diyabetik nöropati hastalarında etkili olduğu düşünülmektedir. Preklinik ve klinik çalışmalarda hiçbir psikometrik yan etki gözlenmemiştir. Yüksek dozlarda en çok gözlenen yan etkisi kan basıncında artış olup, diğer yan etkiler ise baş ağrısı ve hafif görme bozukluğudur (27).

Glisin-B Bağlanma Bölgesi Antagonistleri

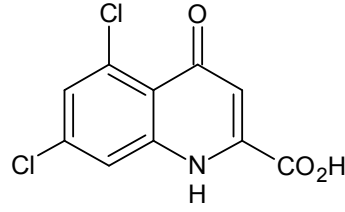
Glisin, NR1 alt biriminde glisin-B bağlanma bölgesi olarak adlandırılan tanınma bölgesine bağlanarak NMDA reseptöründe koagonist olarak görev yapar (28). Glisinin glisin-B bölgesine bağlanması, reseptörün desensitizasyon oranını azaltarak, NMDA reseptör yanıtlarını potansiyelize eder. Bu nedenle, glisin-B antagonistleri, normal fizyolojik süreçleri önemli ölçüde etkilemeksizin, NMDA reseptör aktivasyonunun sürekli etkilerine hedeflendirilebilir. Ancak glisin-B antagonistlerinin geliştirilmesi kolay değildir. İyi anlaşılmayan nedenlerden dolayı, farklı glisin-B antagonistleri NMDA sensitizasyon kinetiği üzerinde farklı etkiler göstermişlerdir. Ayrıca, kompetitif NMDA reseptör antagonistleri ve potent nonkompetitif iyon kanal blokerleri ile görülen rahatsız edici psikometrik yan etkiler görülmezken, zayıf beyin penetrasyonu ve renal toksisiteyi indüklemenin yanısıra ataksik/sedatif yan etkiler görülmüştür (29).



Formül 13. L-701,324



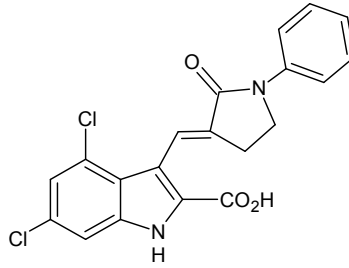
Formül 14. MRZ2/576



Formül 15. 5,7-DCK

Bununla birlikte, L-701,324, MRZ2/576 ve 5,7- diklorokinurenik asit (5,7-DCK) (Formül 13-15) gibi glisin-B antagonistleri; hayvan nöropatik ağrı modellerinde etkinlik göstermişlerdir (28).

L-701,324 hayvan deneylerinde mekanik allodiniyi ve hiperaljeziyi tersine çevirmiş ve “wind-up”ı inhibe etmiştir. Ancak antinosiseptif dozlarda gözlenen motor bozukluklar ilacın kullanımının sınırlı olacağını düşündürmektedir (30). Aslında periferik etkili 5,7-DCK ile görülen antinosiseptif etkinlik ve ataksik yan etkilerin olmayışı; nöropatik ağrı tedavisi için periferik etkili NMDA reseptör antagonistlerinin kullanılabilceğini göstermiştir (31).

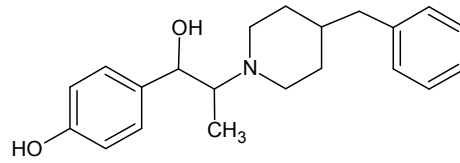


Formül 16. GV196771

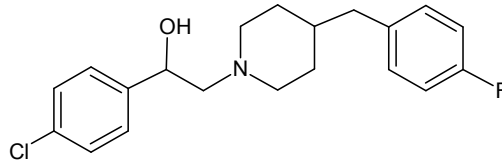
Bir glisin-B antagonisti olan GV196771'nin (Formül 16) oral uygulanması, ağrı şiddetinde herhangi bir iyileşme yapmamasına rağmen, mekanik allodini alanlarını azaltmıştır (32). Daha sonra yapılan bir çalışma ise; bileşiğin prelinik nöropatik ağrı ve inflamasyon ağrı modellerinde etkili olmasına rağmen, nöropatik ağrılı hastalarda etkili olmadığını göstermiştir (31). GV196771'nin bu zayıf performansının nedeni, hayvan modellerindeki zayıf tahmini değer ve yetersiz merkezi sinir sistemi penetrasyonu olarak bildirilmiştir. GV196771'nin merkezi sinir sistemi penetrasyonunu arttırmak için ön ilaçları yapılmış ama bu girişim de başarısızlıkla sonuçlanmıştır (33).

NR2B-Selektif Nonkompetitif Reseptör Antagonistleri (Poliamin Antagonistleri)

NR1 alt birimi merkezi sinir sisteminde geniş çapta dağılmasına rağmen, NR2B alt biriminin dağılımı, sıçan ve insan beyinde, öncelikle korteks, hipokampus, striatum, talamus ve koku almaçları ile sınırlıdır (34). Ayrıca arka kök ganglion hücrelerinde ve arka omurilik boynuzunun yüzeysel katmanlarında da bulunur. Bu bölgeler ağrı sinyallerinin iletiminde ve merkezi sensitizasyon gelişiminde önemlidir. Psikomimetik yan etkileri azaltılmış NMDA reseptör antagonistleri tanımlama çabasının bir sonucu olarak, poliaminlerin pozitif modülatör etkisini antagonize eden bileşikler (spermin ve spermidin gibi) keşfedilmiştir.

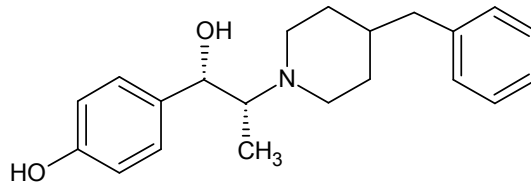


Formül 17. İfenprodil

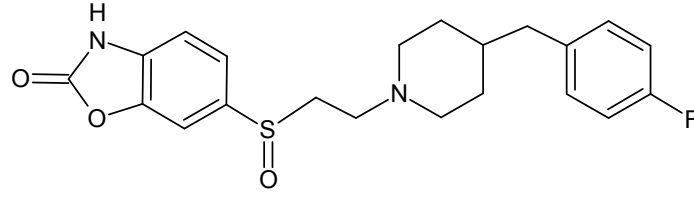


Formül 18. Eliprodil

İfenprodil (Formül 17) ve eliprodil (Formül 18) literatürde bu Formülde tanımlanan ilk bileşiklerdir. Başta NMDA iyon kanal kompleksine bağlanan poliaminin kompetitif antagonistleri oldukları düşünülmüş ve "poliamin antagonistleri" olarak isimlendirilmişlerdir. Daha sonraki çalışmalar ise, NR2B alt birimine sahip NMDA reseptörlerinin seçici blokerleri olduklarını göstermiştir (28, 29). İnhibitör etkileri, poliaminler için reseptör afinitesinde azalma, NR2B alt biriminde nonkompetitif bir allosterik etkileşim olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bileşiklerin en önemli özelliği psikomimetik yan etki yokluğudur. Ancak ilk bileşikler; serotonin reseptörleri, R1-adrenerjik reseptörleri ve kardiyak iyon kanal hERG için afiniteye sahiptir. Bu da ilk bileşiklerin insanlarda kullanımını sınırlamıştır (28, 29).

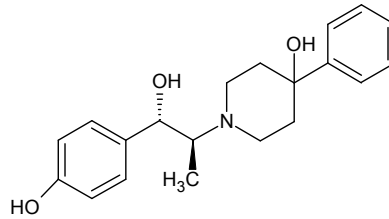


Formül 19. Ro 25-6981



Formül 20. CI-1041

İfenprodilden sonra daha selektif NR2B antagonistleri ortaya çıkmıştır. Bu “ikinci-nesil” bileşikler (örneğin Ro 25-6981, CI-1041 (Formül 19-20)) bir takım hayvan ağrı modellerinde etkinlik göstermiştir ve önceki analogları ile karşılaştırıldığında daha iyi yan etki profillerine sahip oldukları gözlenmiştir (28, 34).



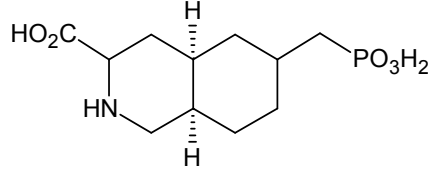
Formül 21. CP-101,606 (traksoprodil)

Traksoprodil (CP-101,606) (Formül 21) isimli bileşik ile faz II klinik çalışmaları yapılmıştır. İlaç spinal kord hasarlı hastalarda çok, periferel nöropatik ağrı çeken hastalarda az etkili bulunmuştur. İntravenöz uygulanması ise patolojik ağrıda rahatlatma sağlamıştır (35). Bu hastalarda tipik psikomimetik yan etkiler gözlenmemiş; ancak baş dönmesi, depresyon ve duyu kaybı gibi merkezi yan etkiler gözlenmiştir. Traksoprodil kullanılarak yapılan lokalize dozlama deneylerinin yanı sıra, NR2B aşırı uyarılan farelerden elde edilen veriler; NR2B antagonistlerinin antinosiseptif etkinliklerini supraspinal bölgede gösterdiklerini düşündürmektedir (36, 37). Ancak, bu bileşiklerin etki bölgelerini tanımlayabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

NMDA Reseptör Antagonistleri ve Opiyatlar

Opiyatlar, şiddetli ağrı için birincil tedavi olmasına rağmen, uzun süreli kullanımlarında yan etkiler eşlik etmektedir. Akut opiyat uygulanmasına bağlı tipik yan etkilere (kabızlık, mide bulantısı, baş dönmesi ve zihinsel uyanıklık kaybı) ilave olarak, uzun süreli opiyat maruziyeti paradoksal hiperaljezik ağrıyı indükleyebilir (38). Preklinik veriler, morfin ve NMDA reseptör antagonisti kombinasyonlarının nöropatik ağrı modellerinde sinerjik etki gösterebileceğini ileri sürmektedir ve bu konuda çeşitli klinik çalışmalar bildirilmiştir (39, 40). Ketamin kanser ve

postherpetik nevralji hastalarında morfinle birlikte sinerjik etki göstermiştir; fakat tek kullanımı psikomimetik yan etkileri nedeniyle sınırlanmıştır (28). Klinik olarak tolere edilebilen NMDA reseptör antagonistleri dekstrometorfan ve amantadindir (41). Bileşiklerin ikisi de postoperatif hastalarda ağrı seviyesini anlamlı olarak azaltmamıştır (41- 42).



Formül 22. LY 235959

Kompetitif NMDA reseptör antagonisti olan LY 235959'un (Formül 22) hayvan modellerinde birkaç opiyat analjeziğinin antinöroseptik etkisini potensiyalize ettiği gözlenmiştir; ancak kompetitif antagonistlerle ilgili hiçbir klinik bilgi bildirilmemiştir (43).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Nöropatik ağrıyı tamamen ortadan kaldıracak bir ilaç henüz bulunamamıştır. Yapılan çalışmalar birçok NMDA reseptör antagonisinin nöropatik ağrıya etkili olduğunu, tam iyileşme sağlamasalar bile ağrının "windup", allodini, hiperaljezi gibi bazı semptomlarında önemli seviyede azalma sağladıklarını göstermektedir.

NMDA reseptörleri arasında ağrıyı tamamen ortadan kaldıran en etkili bileşikler ketamin ve benzeri bileşikler olmuştur. Bu bileşikler potent NMDA reseptör blokajı sağlamakta ve merkezi sinir sistemine geçebilmektedir. Ancak psikomimetik yan etkileri, bu bileşiklerin kullanımını sınırlamıştır. Zayıf reseptör afinitesi, sınırlı merkezi sinir sistemi penetrasyonu veya alt birim seçiciliği olan bileşikler, bu davranışsal sorunlara yol açmamış ancak sınırlı ve belirsiz klinik etkiler göstermiştir.

Periferik NMDA reseptörleri antinöroseptif aktivitede rol oynasa da en etkili sonuçlar spinal korda (veya beyne) geçebilen veya buralara tatbik edilebilen moleküllerle gözlenmiştir. Bu bilgi yeni bileşikler geliştirilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

NMDA reseptör antagonistlerinin opiyatlarla birlikte sinerjik etkilerinin olduğunu gösteren prelinik veriler mevcuttur. Bu etkinin nedeni NMDA reseptör antagonistlerinin opiyatların antinöroseptif etkisini artırması veya analjezik toleransını bloke etmelerinden kaynaklanıyor

olabilir. Bu doğrultuda NMDA reseptör antagonistlerinin tek kullanılamasa bile opiyatlarla kombine edilmesi yararlı olabilir.

NR2B-selektif reseptör antagonistlerinin nöropatik ağrı tedavisinde daha az yan etkili olduklarına dair veriler artmaktadır. Bu nedenle bu tip moleküller üzerine çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. Birçok NR2B-selektif bileşiğin klinik çalışmada olduğu bilinmektedir. Daha selektif ve daha etkili bileşiklerin bulunması için çalışmalar sürmektedir.

20 yılı aşkın süredir araştırılmasına rağmen nöropatik ağrıyı tedavi edebilecek etkili bir NMDA reseptör antagonisti hala bulunamamıştır. Yeni ilaçların geliştirilmesi için çalışmalara devam edilmeli; nöropatik ağrı moleküler, hücresel, sistemik ve davranışsal düzeylerde incelenmelidir. Nöropatik ağrının oluşumu, NMDA reseptörlerinin lokalizasyonu ve etki mekanizmaları tam anlaşılmadan yeni ve etkili ilaçların bulunması çok zordur.

KAYNAKLAR

1. Tan E, Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu in Tan, E. (Ed.), Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Nöropatik Ağrı Platformu, İstanbul, 12-65, 2009.
2. Davis MP, What is new in neuropathic pain?, Support Care Cancer, 15, 363-372, 2007.
3. Jay GW, Neuropathic Pain in Jay GW, (Ed.), Chronic Pain, Informa Healthcare, New York, 145-192, 2007.
4. Ay S, Evcik D, Nöropatik Ağrı ve Tedavisi, Yeni Tıp Dergisi, 24(2), 70-74, 2007.
5. Chaffey H, Chazot PL, NMDA receptor subtypes: Structure, function and therapeutics, Current Anaesthesia & Critical Care, 19, 183-201, 2008.
6. Wu LJ, Zhuo M, Targeting the NMDA Receptor Subunit NR2B for the Treatment of Neuropathic Pain, NeuroTherapeutics, 6 (4), 693-702, 2009.
7. Moriyoshi K, Masu M, Ishii T, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S, Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor, Nature, 354 (6348), 31-7, 1991.
8. Ishii T, Moriyoshi K, Sugihara H, Sakurada K, Kadotani H, Yokoi M, Akazawa C, Shigemoto R, Mizuno N, Masu M, Nakanishi S, Molecular characterization of the family of the N-methyl-D-aspartate receptor subunits, The Journal of Biological Chemistry, 268(4), 2836-2843, 1993.
9. Childers WE Jr, Baudy RB, N-Methyl-D-Aspartate Antagonists and Neuropathic Pain: The Search for Relief, Journal of Medicinal Chemistry, 50, 2557-2562, 2007.
10. Sun L, Chiu D, Kowal D, Simon R, Smeyne M, Zukin RS, Olney J, Baudy R, Lin S, Characterization of two novel N-methyl-D-aspartate antagonists: EAA-090 (2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]- ethyl-phosphonic acid) and EAB-318 (R-R-amino-5-chloro-1-(phosphonomethyl)-1H-benzimidazole-2-propanoic acid hydrochloride), The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 310 (2), 563-570, 2004.

11. Brandt MR, Cummons TA, Potestio L, Sukoff SJ, Rosenzweig-Lipson S, Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist perzinfotel (EAA-090; 2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]-non-1(7)-en-2-yl]-ethyl]phosphonic acid) on chemically induced thermal hypersensitivity, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313 (3), 1379-1386, 2005.
12. Fisher K, Hagen NA, Analgesic Effect of Oral Ketamine in Chronic Neuropathic Pain of Spinal Origin: A Case Report, *Journal of Pain and Symptom Management*, 18(1), 61-66, 1999.
13. Hocking G, Cousins MJ, Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review, *Anesthesia & Analgesia*, 97 (6), 1730-1739, 2003.
14. Leung A, Wallace MS, Ridgeway B, Yaksh T, Concentration-effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain, *Pain*, 91, 177-187, 2001.
15. Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C, Seely J, Viola R, Low Dose Ketamine as an Analgesic Adjuvant in Difficult Pain Syndromes: A Strategy for Conversion from Parenteral to Oral Ketamine, *Journal of Pain and Symptom Management*, 23(2), 165-170, 2002.
16. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A, Oral Ketamine as an Adjuvant to Oral Morphine for Neuropathic Pain in Cancer Patients, *Journal of Pain and Symptom Management*, 23(1), 60-65, 2002.
17. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ, Topical Amitriptyline and Ketamine in Neuropathic Pain Syndromes: An Open-Label Study, *The Journal of Pain*, 6(10), 644-649, 2005.
18. Mercadante S, Casuccio A, Genovese G. Ineffectiveness of Dextromethorphan in Cancer Pain, *Journal of Pain and Symptom Management*, 16(5), 317-322, 1998.
19. 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*, 75, 349-354, 1998.
20. Eisenberg E, Pud D, Can patients with chronic neuropathic pain be cured by acute administration of the NMDA receptor antagonist amantadine?, *Pain*, 74, 337-339, 1998.
21. Wiech K, Kiefer RT, Töpfer S, Preissl H, Braun C, Unertl K, Flor H, Birbaumer N, A Placebo-Controlled Randomized Crossover Trial of the N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Antagonist, Memantine, in Patients with Chronic Phantom Limb Pain, *Anesthesia & Analgesia*, 98, 408-13, 2004.
22. Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada SL, Max, MB, Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials, *Anesthesiology*, 96, 1053-1061, 2002.
23. Finnerup NB, Otto M, Mcquay HJ, Jensen TS, Sindrup SH, Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal, *Pain*, 118, 289-305, 2005.
24. Buvanendran A, Kroin JS, Early Use of Memantine for Neuropathic Pain, *Anesthesia & Analgesia*, 107(4), 1093-1094, 2008.

25. Hackworth RJ, Tokarz KA, Fowler IM, Wallace SC, Stedje-Larsen ET, Profound Pain Reduction After Induction of Memantine Treatment in Two Patients with Severe Phantom Limb Pain, *Anesthesia & Analgesia*, 107(4), 1377-1379, 2008.
26. Basile AS, Janowsky A, Golembiowska K, Kowalska M, Tam E, Benveniste M, Popik P, Nikiforuk A, Krawczyk M, Nowak G, Krieter PA, Lippa AS, Skolnick P, Koustova E, Characterization of the Antinociceptive Actions of Bicifadine in Models of Acute, Persistent, and Chronic Pain, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 321(3), 1208-1225, 2007.
27. Forst T, Smith T, Schütte K, Marcus P, Pfützner A, Dose escalating safety study of CNS 5161 HCl, a new neuronal glutamate receptor antagonist (NMDA) for the treatment of neuropathic pain, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 64(1), 75-82, 2007.
28. Chizh BA, Headley PM, NMDA antagonists and neuropathic pain multiple drug targets and multiple uses, *Current Pharmaceutical Design*, 11, 2977-2994, 2005.
29. Parsons CG, Danysz W, Quack G, Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update, *Drug News Perspectives*, 11, 523-569, 1998.
30. Boyce S, Wyatt A, Webb JK, O'donnell R, Mason G, Rigby M, Sirinathsinghji D, Hill RG, Rupniak NMJ, Selective NMDA NR2B antagonists induce antinociception without motor dysfunction: correlation with restricted localisation of NR2B subunit in dorsal horn, *Neuropharmacology*, 38, 611-623, 1999.
31. Christoph T, Reissmuller E, Schiene K, Englberger W, Chizh BA, Antiallodynic effects of NMDA glycine B antagonists in neuropathic pain: possible peripheral mechanisms, *Brain Research*, 1048, 218-227, 2005.
32. Wallace MS, Rowbotham MC, Katz NP, Dworkin RH, Dotson RM, Galer BS, Rauck RL, Backonja MM, Quessy SN, Meisner PD, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a glycine antagonist in neuropathic pain, *Neurology*, 59, 1694-1700, 2002.
33. Angusti A, Durini E, Vertuani S, Dalpiaz A, Ruffo A, Fabio RD, Donati D, Pentassuglia G, Vitulli G, Barnaby RJ, Manfredini S, Synthesis and biological evaluation of pro-drugs of GW196771, a potent glycine antagonist acting at the NMDA receptor, *Farmaco*, 60, 393-397, 2005.
34. Parsons CG, NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain, *European Journal of Pharmacology*, 429, 71-78, 2001.
35. Sang CN, Weaver JJ, Jinga I, Wouden J, Saltarelli MD, The NR2B Subunit-Selective NMDA Receptor Antagonist, CP-101,606, Reduces Spontaneous Pain Intensity in Patients with Central and Peripheral Neuropathic Pain. Presented at the 33rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, LA, 2003; Abstract 814.9.
36. Wei F, Wang GD, Kerchner GA, Kim SJ, Xu HM, Chen ZF, Zhuo M, Genetic enhancement of inflammatory pain by forebrain NR2B overexpression, *Nature Neuroscience*, 4 (2), 164-169, 2001.
37. Nakazato E, Kato A, Watanabe S, Brain but not spinal NR2B receptor is responsible for the anti-allodynic effect of an NR2B subunit-selective antagonist CP-101,606 in a rat chronic constriction injury model, *Pharmacology*, 73, 8-14, 2005.

38. King T, Ossipov MH, Vanderah TW, Porreca F, Lai J, Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid tolerance?, *Neurosignals*, 14, 194-205, 2005.
39. Kozela E, Danysz W, Popik P, Uncompetitive NMDA receptor antagonists potentiate morphine antinociception recorded from the tail but not from the hind paw in rats, *European Journal of Pharmacology*, 423, 17- 26, 2001.
40. Kozela E, Popik P, The effects of NMDA receptor antagonists on acute morphine antinociception in mice, *Amino Acids*, 23, 163-168, 2002.
41. Habib AS, Gan TJ, Role of analgesic adjuncts in postoperative pain management, *Anesthesiology Clinics of North America*, 23, 85-107, 2005.
42. Duedahl TH, Roemsing J, Moeiniche S, Dahl JB, A qualitative systematic review of peri-operative dextromethorphan in postoperative pain, *Acta Anesthesiologica Scandinavica*, 50, 1-13, 2006.
43. Allen RM, Granger AL, Dykstra LA, The competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (-)-6-phosphonomethyldeca- hydroisoquinoline-3-carboxylic acid (LY 235959) potentiates the antinociceptive effects of opioids that vary in efficacy at the μ -opioid receptor, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307 (2), 785-792, 2003.

Received: 01.11.2012

Accepted: 30.01.2013

