

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۳، شماره ۴، تابستان ۱۳۹۲

نقش ممانتین آنتاگونیست NMDA در درد حاد و مزمن

یوپک رحیمزاده^۱، سیدحمیدرضا فیض^{۱*}

۱- استادیار بیهوشی، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران

آنتاگونیست‌های متعدد گیرنده NMDA به شرح زیر هستند: کتامین، متادون، ممانتین، آماتادین و دکسترومتورفان. کتامین آنتاگونیست قوی این گیرنده می‌باشد. شدت و تواتر بروز علائم جانبی بستگی به تمایل به گیرنده NMDA دارد و این علائم در بالغین عمدتاً در سیستم اعصاب مرکزی به صورت توهم، سبکی سر، خستگی، گیجی، کابوس، سردرد و تغییرات حسی است که در کتامین این عوارض شدید تر است. از آنجا که گیرنده یونوتروپیک N-متیل-D-اسپارتیک اسید (NMDA) نقش مهمی را در درد نوروپاتیکی دارا می‌باشد، می‌توان امیدوار بود که آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA به صورت بالینی در بیماران مبتلا به درد نوروپاتیکی موثر خواهند بود. البته این داروها در کنترل دردهای فانتوم و انواع دردهای مزمن نیز استفاده می‌شوند. با این حال، رایج‌ترین داروی مورد استفاده این گروه یعنی کتامین، با عوارض جانبی سایکومیمتیک، مانند خواب‌آلودگی یا توهم همراه است. لازم به ذکر است که در مصرف وریدی این دارو اثرات مفید درمانی آن معمولاً ظاهر می‌شود که متأسفانه این روش مصرف آن نیز عارضه دار است.^(۴-۵)

ممانتین یک آنتاگونیست غیررقابتی NMDA با تمایل پایین تا متوسط به این گیرنده و با اثر مستقیم بر مکان فن سیکلیدین بر روی کانال گیرنده NMDA است. ممانتین برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ سنتز شد و پس از آزمایش بالینی در آلمان در اواخر دهه ۱۹۸۰ برای

NMDA گیرنده‌ای برای نوروترانسمیتر تحریکی گلوتامات است که متعاقب تحریک دردناک محیطی آزاد می‌شود. گیرنده گلوتامات NMDA در حقیقت یکی از گیرنده‌های مهم کانال دار است که واسطه انتقالات عصبی تحریکی سریع در سیستم اعصاب مرکزی بوده و نقش مهمی را در پدیده حساس شدگی مرکزی (central sensitization) ایفا می‌کند.^(۱)

همچنین فعال شدن گیرنده‌های NMDA با ایجاد هایپرالژزی، درد نوروپاتیکی و کاهش عملکرد گیرنده‌های مخدري همراه است. هایپرالژزی و درد نوروپاتیکی ناشی از افزایش حساسیت در اعصاب نخاعی است که به بالاتر رفتن سطح درد می‌انجامد. کاهش فعالیت گیرنده‌های مخدري ناشی از کاهش حساسیت گیرنده‌های مخدري است. این کاهش حساسیت تحت عنوان تحمل (tolerance) مخدري شناخته می‌شود. یعنی نیاز به دوز بالاتر مخدري جهت رسیدن به اثرات درمانی وجود دارد. لذا آنتاگونیستهای مخدري در این بخش از اداره درد می‌توانند نقش داشته باشند. سایت‌های متعدد برای اتصال آنتاگونیست‌های NMDA وجود دارد، و تفاوت در اثرات دارویی هر دارو به تفاوت‌ها در محل‌های اتصال و میل گیرنده نسبت داده شده است. گیرنده NMDA نیاز به اتصال به هر دو زیر واحد گلیسین (NR1 زیر واحد) و گلوتامات (NR2 زیر واحد) را برای فعال‌سازی کانال یونی دارند.^(۳،۲)

نویسنده مسئول: سید حمیدرضا فیض، تهران، بیمارستان حضرت رسول اکرم، بخش بیهوشی و درد

ایمیل: hrfaiz@hotmail.com

بیش از حد گیرنده NMDA را متوقف می‌کند، بدون آن که اثری بر عملکرد طبیعی بگذارد، همچنین این دارو در پایان مدت اثر براحتی از کانال جدا شده و در کانال تجمع پیدا نمی‌کند. تفاوت‌های فوق‌الذکر ممانتین را بالقوه به انتخاب موفقیت‌آمیزی برای دردهای مزمن که افزایش فعالیت گیرنده NMDA وجود دارد، تبدیل کرده است. ممانتین با پروفایل عوارض جانبی کمتر همراه با یک شروع سریع عمل می‌کند.^(۶-۹)

با این حال، در یک مطالعه تصادفی دو سو کور، متقاطع که در آن ممانتین به یک گروه از ۱۹ بیمار مبتلا به درد مزمن به علت آسیب عصبی پس از عمل جراحی تجویز شد، در کاهش درد بین گروه ممانتین و پلاسبو تفاوتی وجود نداشت. علاوه بر این، مطالعه با ممانتین در بیماران مبتلا به نوروپاتی حسی مرتبط با HIV نتایج مثبت را نشان نداد، ولی در موش‌های دچار آلودینی لمسی ناشی از آسیب عصبی، تزریق داخل نخاعی ممانتین در مقایسه با دکسترومتورفان و کتامین بیشترین قدرت را در کاهش آلودینی همراه با حداقل اختلال در سیستم موتور داشته است. هرچند درباره اثرات این دارو در کنترل دردهای حاد پس از عمل و میزان تأثیر آن نتایج بسیار اندک و محدودی وجود دارد، ولی در کنترل دردهای نوروپاتیک، فانتوم و پس از آمپوتاسیون اثرات قابل توجهی داشته است. این دارو باید با احتیاط در بیماران با نارسایی شدید کبدی استفاده شود.^(۱۱،۱۰)

دیگر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA نتایج ضد و نقیضی را در کنترل درد نوروپاتیک نشان داده‌اند. بطور مثال آمانتادین داروی دیگری از این رده دارویی است که نتایج متفاوتی را در مطالعات بالینی نشان داده است. در یک مطالعه تصادفی دو سوکور کنترل شده با پلاسبو در بیماران مبتلا به سرطان که درد نوروپاتیک و جراحی داشتند، این دارو مصرف شد. به طور متوسط، ۸۵٪ کاهش درد با آمانتادین در مقابل ۴۵٪ با دارونما مشاهده گردید.

درمان دمانس، بیماری‌های مغزی و پارکینسون مورد استفاده قرار گرفت و پس از دریافت تأیید اداره غذا و دارو در سال ۲۰۰۳ برای درمان بیماری آلزایمر، به طور گسترده‌ای جهت این بیماری تجویز می‌شود. اما استفاده از آن در درمان درد مزمن نسبتاً جدید است. مکانیزم اصلی عمل، بلوک جریان از طریق کانال‌های گیرنده‌های NMDA است. این دارو با نسل اول آنتاگونیست گیرنده NMDA (نظیر کتامین) متفاوت است، چرا که بیمار تحمل بهتر و عوارض توهم زای کمتری را دارد. اگر چه هردو داروی ممانتین و کتامین اتصال به کانال‌های NMDA، ایجاد انسداد و روند رفع انسداد و آنتاگونیسم وابسته به ولتاژ مشابهی دارند، چندین تفاوت ممکن است توضیح دهد که چرا این دو دارو به طور قابل توجهی در عوارض بالینی متفاوت هستند. اول اینکه، نیمه عمر حذفی ممانتین خوراکی ۶۰-۸۰ ساعت است در مقایسه با نیمه عمر ۲/۵ ساعت برای کتامین خوراکی یا وریدی؛ فارماکوکینتیک سریع تر کتامین ممکن است منجر به افزایش شدید غلظت سرمی دارو و احتمالاً بروز اثرات مهم سایکومیمتیک شود. دوم، برخلاف کتامین، ممانتین میزان بلوک کانال‌های NMDA را با افزایش غلظت آگونیست گلوتامات و گلیسین افزایش می‌دهد. این پدیده "انسداد متوالی" به این معنیست که غلظت آگونیست بالا در حضور ممانتین اجازه برای بلوک تقریباً تمام گیرنده‌های NMDA می‌دهد، درحالی که غلظت آگونیست کم در حضور ممانتین اجازه می‌دهد تعدادی از گیرنده‌های NMDA مسدود شده و احتمالاً اثرات سایکومیمتیک کمتری بروز پیدا کند. در نهایت، ممانتین است که توانایی اتصال به هر دو محل اتصال سطحی و عمیق در گیرنده NMDA را داراست، در حالی که کتامین فقط به سایت عمیق متصل می‌شود، این تنوع در محل اتصال ممکن است منجر به تفاوت در اثرات مهارتی میان دو دارو شود. همچنین ممانتین بطور انتخابی فعالیت

هنگام است، زیرا کانال های NMDA با انتقال درد حد پس از عمل ممکن است دچار ازدیاد فعال شده و درد نوروپاتیک ایجاد کنند. در بررسی ها مطرح شده است که یک بار ایجاد "خاطرات درد" در قشر مغز در تاسیس و ایجاد درد مداوم نقش دارد. بهمین منظور است که در حال حاضر در بیماران دچار قطع عضو اخیر که احتمال ابتلا به درد مزمن اندام فانتوم وجود دارد و تغییرات ساختاری و عملکردی مداوم در القای گیرنده های درد در مغز در حال شکل گیری می باشد، درمان پیشگیرانه ضد درد با یک آنتاگونیست NMDA توصیه می شود. با این حال هنوز در حیطه استفاده از این داروها خصوصا ممانتین در کنترل درد حاد مطالعات بیشتری مورد نیاز می باشد.^(۱۲،۱۳)

References

1. Kew JN, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179:4-29.
2. Flor H, Birbaumer N. Phantom limb pain: cortical plasticity and novel therapeutic approaches. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13:561-4.
3. Arnstein PM. The neuroplastic phenomenon: a physiologic link between chronic pain and learning. *J Neurosci Nurs* 1997; 29:179-86.
4. Lipton SA. 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. *Neuro Rx* 2004; 1:101-10.
5. Muir KW. Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:53-60.
6. Witt A, Macdonald N, Kirkpatrick P. Memantine hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:109-10.
7. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:61-7.
8. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain—results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 103:277-83.
9. Schwenkreis P, Maier C, Pleger B, Mansourian N, Dertwinkel R, Malin JP, et al. NMDA-mediated mechanisms in cortical excitability changes after limb amputation. *Acta Neurol Scand*

دریک مطالعه دیگر آمانتادین را در ۱۹ بیمار که موفق به پاسخ به درمان های معمول برای درد نوروپاتیک، از جمله داروهای ضد تشنج، داروهای ضد افسردگی، و بلوک های عصبی نشده بودند بررسی کردند. نتایج نشان داد کاهش درد تنها در ۲ نفر (۱۰/۵٪) از ۱۹ بیمار اتفاق افتاد. عوارض جانبی در تعداد زیادی از بیماران، بصورت خشکی دهان، خواب آلودگی، توهم، تحریک، سوزش، سرگیجه، دیسکینزی و از دست دادن مو تجربه شد.^(۱۲-۱۶) از یافته های بدست آمده از مطالعات به نظر می رسد که ممانتین ممکن است در تولید بی دردی موثر باشد، به همین دلیل اوایل به بیماران در معرض ابتلا به درد نوروپاتیک پس از جراحی تجویز شد. این از مزایای بالقوه درمان زود

2003;108:179-84.

10. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AGD, Jensen TS. Memantine (a N-methyl-d-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg* 2001; 91:960-7.
11. Grande LA, O'Donnell BR, Fitzgibbon DR, Terman GW. Ultra-low dose ketamine and memantine treatment for pain in an opioid-tolerant oncology patient. *Anesth Analg* 2008; 107(4):1380-3.
12. 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.
13. Sinis N, Birbaumer N, Gustin S, Schwarz A, Bredanger S, Becker ST, et al. Memantine treatment of complex regional pain syndrome: a preliminary report of six cases. *Clin J Pain* 2007; 23:237-43.
14. Zhou HY, Chen SR, Pan HL. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011 1; 4(3): 379-88.
15. Shao-Rui Chen, Gary Samoriski, Hui-Lin Pan. Antinociceptive Effects of Chronic Administration of Uncompetitive NMDA Receptor Antagonists in a Rat Model of Diabetic Neuropathic Pain. *Neuropharmacology* 2009; 57(2): 121-6.
16. Galbraith, A W. Treatment of Acute Herpes Zoster with Amantadine Hydrochloride (Symmetrel) Br Med J 1973 22; 4(5894): 693-5.