

Ligandy receptora NMDA w leczeniu zaburzeń depresyjnych

Weronika Stasiuk¹, Joanna Warchulińska¹, Anna Olszewska¹, Ewa Poleszak²

¹ Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Stasiuk W, Warchulińska J, Olszewska A, Poleszak E. Ligandy receptora NMDA w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Med Og Nauk Zdr. 2016; 22(3): 176–180. doi: 10.5604/20834543.1220517

Streszczenie

Wprowadzenie. Nowy kierunek badań nad zaburzeniami depresyjnymi koncentruje się na hamowaniu aktywności receptora NMDA, co stwarza nowe możliwości leczenia chorób wywołanych nadmierną aktywacją układu glutaminianergicznego.

Cel pracy. Celem prezentowanej pracy jest przegląd ligandów (w szczególności antagonistów) receptora NMDA działających na jego ekspresję i funkcje oraz ich wpływ na działanie klasycznych leków przeciwdepresyjnych.

Opis stanu wiedzy. Skuteczność obecnie stosowanych metod leczenia zaburzeń depresyjnych jest niezadowalająca i obarczona wieloma skutkami ubocznymi. Niepokojący jest również fakt, iż u wielu pacjentów rozwija się lekooporność. Dlatego też opracowuje się nowsze, skuteczniejsze metody leczenia. Wykazano, że jednym z istotnych mechanizmów działania przeciwdepresyjnego jest blokowanie receptora NMDA.

Podsumowanie. Wprowadzenie do lecznictwa antagonistów receptora NMDA stwarza nowe możliwości terapeutyczne zaburzeń depresyjnych, a także wydaje się być interesującą alternatywą w leczeniu depresji lekoopornych.

Słowa kluczowe

depresja, receptor NMDA, terapia przeciwdepresyjna

WPROWADZENIE

Zaburzenia depresyjne należą do najczęściej występujących zaburzeń psychicznych, a liczba zachorowań wykazuje stałą tendencję wzrostową. Zaburzenia te charakteryzują się długotrwałym obniżeniem nastroju, często są przewlekłe i nawracające, prowadzące do upośledzenia funkcjonowania człowieka i pogorszenia jakości życia [1]. Przyczyny powstawania zaburzeń depresyjnych nadal nie są w pełni poznane. Duża liczba czynników zaangażowanych w ich patomechanizm jest przyczyną pojawiania się coraz to nowych kierunków poszukiwań potencjalnych leków przeciwdepresyjnych, m.in. wśród związków wpływających na transmisję glutaminianergiczną [2, 3]. W wielu badaniach wykazano działanie przeciwdepresyjne ligandów receptora NMDA oraz wpływ tych związków na skuteczność innych leków przeciwdepresyjnych, co zwraca uwagę na nowe możliwości terapeutyczne zaburzeń depresyjnych.

ETIOPATOGENEZA I TERAPIA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH

Rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych we wszystkich krajach rozwiniętych przybrało już rozmiar epidemii, stanowiąc przyczynę ograniczenia zdolności do pracy i niesprawności w społeczeństwie. Zjawiskiem niepokojącym jest wzrost liczby zachorowań osób młodych oraz rozwijająca się lekooporność. Jednak najpoważniejszym problemem klinicznym są próby samobójcze, które podejmuje aż 15–20% osób z ciężką depresją. Dlatego też poszukiwanie skutecznych strategii terapeutycznych stanowi wyzwanie ogromnej wagi.

Zaburzenia depresyjne zaliczane są do chorób o etiologii wieloczynnikowej. Czynniki determinującymi pojawienie się zaburzeń depresyjnych mogą być czynniki genetyczne (stanowiące 40–50% przypadków), biologiczne, neuroanatomiczne, osobowościowe i środowiskowe.

Patogeneza choroby ma charakter kompleksowy i łączy ze sobą różne systemy neuroprzebieżnikowe. Powszechnie uważa się, że mechanizm powstawania zaburzeń depresyjnych związany jest z zaburzeniami amin biogennych (noradrenaliny, serotoniny, dopaminy) oraz osłabieniem czynności neuronów noradrenergicznych i serotoniner-gicznych w ośrodkowym układzie nerwowym [4]. Duże znaczenie w etiologii depresji mają również zaburzenia w czynności układu hormonalnego podwzgórze-przysadka-nadnercza [5]. Depresja powoduje także zmiany neurodegeneracyjne. Jest ona rodzajem przewlekłego stresu, prowadzącego do chronicznej hiperkortyzolemii i zmniejszenia wydzielania neurotrofin, z których szczególne znaczenie przypisuje się mózgowemu czynnikowi neurotroficznemu (BDNF – *Brain Derived Neurotrophic Factor*) [6]. U chorych na depresję zaobserwowano również dużą podatność na zakażenia, co zwróciło uwagę badaczy na rolę układu immunologicznego. Jak wskazuje rosnąca liczba doniesień, w patofizjologii zaburzeń depresyjnych dużą rolę odgrywa również neurotransmisja glutaminianergiczna [2, 3, 7, 8].

Powyższe teorie dotyczące przyczyn powstawania depresji nie wyczerpują tematu dotyczącego patomechanizmów jej powstawania, wskazując na wieloczynnikowy charakter zaburzeń. Należy również zaznaczyć, że teorie te nie wykluczają się, lecz stanowią wzajemne uzupełnienie.

Faktem jest, iż leczenie zaburzeń depresyjnych jest konieczne, a celem postępowania terapeutycznego jest usunięcie dolegliwości, uzyskanie szybkiej i pełnej remisji oraz zapobieganie nawrotom. Leczenie przeciwdepresyjne obejmuje zarówno farmakoterapię, jak i leczenie nefarmakologiczne.

Adres do korespondencji: Weronika Stasiuk, Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin
e-mail: weronika.stasiuk@umlub.pl

Nadesłano: 10 lutego 2016; zaakceptowano do druku: 16 sierpnia 2016

Ze względu na to, że u jednego chorego mogą współwystępować w tym samym czasie dwa lub trzy czynniki przyczynowe, pomoc w wielu wypadkach powinna być wielokierunkowa i obejmować farmakoterapię, psychoterapię oraz eliminowanie somatycznych przyczyn depresji [9].

Od wielu lat w leczeniu zaburzeń depresyjnych stosuje się związki farmakologiczne. Zaznaczyć jednak należy, że skuteczność obecnie stosowanych leków oceniana jest na ok. 60–70%, a terapii towarzyszą liczne działania niepożądane, co znacznie ogranicza ich stosowanie [10]. Bardzo poważną wadą współczesnej farmakoterapii depresji jest również opóźniony, pojawiający się po 2–4 tygodniach początek działania leków. Niezadowalająca skuteczność leczenia depresji przejawia się również w nawrotowości dotyczącej 80–85% pacjentów. Uzyskanie tylko częściowej remisji wiąże się ze wzrostem ryzyka wczesnego nawrotu, większym nasileniem objawów oraz częstszym występowaniem myśli i zachowań samobójczych [11].

Leczenie zaburzeń depresyjnych jest znacznie utrudnione z powodu złożonej patogenezy choroby, dużej zmienności czynników psychologicznych, a także rozwijającej się lekooporności. Lekooporność definiowana jest najczęściej jako nieskuteczność przynajmniej dwóch prób terapii lekami przeciwdepresyjnymi, należącymi do różnych grup, z zastosowaniem optymalnych dawek i wykorzystaniem zalecanego czasu trwania kuracji. Liczba depresji lekoopornych wzrasta z wiekiem i jest zjawiskiem dość powszechnym u osób z poważnymi chorobami somatycznymi. Według statystyk około 30% osób leczonych z powodu depresji to pacjenci spełniający kryteria lekooporności [12].

Efektywne leczenie depresji ma na celu zapobiegać rozwojowi lekooporności, skracać czas trwania choroby i prowadzić do osiągnięcia pełnej remisji. Osiągnięcie remisji w depresji lekoopornej jest o wiele trudniejsze niż podczas pierwszej kuracji lekiem przeciwdepresyjnym. Z każdą kolejną kuracją zwiększa się oporność na leczenie, a tym samym maleje szansa na uzyskanie pełnej poprawy.

Wśród licznych koncepcji farmakoterapii lekoopornych epizodów depresyjnych na szczególną uwagę zasługuje potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego. Definiowana jest ona jako łączne stosowanie leku przeciwdepresyjnego wraz z substancją potencjalizującą jego działanie antydepresyjne [13]. Potencjalizatory to związki, które wykazują samodzielne działanie przeciwdepresyjne lub mogą być tego działania pozbawione.

Do najczęściej stosowanych należą np.: lit, karbamazepina czy kwas walproinowy. Istnieje duża szansa, że takimi potencjalizatorami staną się w niedalekiej przyszłości modulatory aktywności receptora NMDA.

UKŁAD GLUTAMINIANERGICZNY I RECEPTOR NMDA

Układ glutaminianergiczny, zwany również układem aminokwasów pobudzających, jest jednym z podstawowych układów neuroprzebieżnikowych w mózgu. Pozostaje on w równowadze z antagonistycznym systemem kontrolującym – układem GABA-ergicznym (hamującym), co zapewnia utrzymanie homeostazy w ośrodkowym układzie nerwowym. Kwas glutaminowy, który jest głównym neuroprzebieżnikiem pobudzającym, jest agonistą wszystkich typów receptorów glutaminianergicznych, zarówno jono- jak i metabotropowych.

Receptor NMDA to jeden z receptorów jonotropowych układu glutaminianergicznego. Nazwa receptora NMDA pochodzi od związku będącego jego selektywnym agonistą – kwasu N-metylo-D-asparaginowego. W skład receptora NMDA wchodzi 4 podjednostki białkowe tworzące kanał jonowy przepuszczalny dla jonów potasowych, sodowych i wapniowych. Funkcjonalne receptory NMDA składają się zarówno z podjednostek NR1 jak i NR2, przy czym skład podjednostkowy decyduje o właściwościach receptora [14]. Receptor NMDA do aktywacji oprócz glutaminianu wymaga przyłączenia glicyny lub seryny. Dodatkowym warunkiem jest również depolaryzacja komórki, ponieważ przy potencjale spoczynkowym jest on blokowany przez jon magnezowy [15].

Kompleks receptora NMDA obfituje w miejsca wiążące ligandy, co sprzyja wytwarzaniu licznych agonistów, antagonistów i modulatorów tych miejsc. Liczne miejsca modulatorowe biorące udział w regulacji częstotliwości otwierania kanału jonowego są potencjalnymi punktami uchwytu dla leków. Należą do nich m.in.: na podjednostce NR1 – miejsce glicynowe, miejsce wiązania jonów magnezu, miejsce wiązania jonów cynku; na podjednostce NR2 – miejsce wiązania endogennych neuroprzebieżników (glutaminianu, asparaginianu, kwasu NMDA), miejsce wiązania poliamin oraz miejsce wiążące fencyklidynę (PCP), które znajduje się w obrębie kanału jonowego i odpowiada za blokadę tego kanału. Inne miejsca tego receptora to: miejsce wrażliwe na potencjał oksydacyjno-redukcyjny, miejsce wrażliwe na zmianę pH, miejsce wiążące araksyny (jad pająka), miejsce wiążące steroidy [16]. Badania nad nowymi lekami koncentrują się więc na znalezieniu substancji chemicznych blokujących lub pobudzających receptory.

Receptory NMDA odgrywają istotne znaczenie w fizjologii mózgu. Biorą udział w szybkim przekazywaniu synaptycznym, w rozwoju i dojrzewaniu centralnego układu nerwowego, w synaptycznych procesach adaptacyjnych, odgrywają ważną rolę w neuroplastyczności mózgu, procesach poznawczych, powstawaniu lęku i przewodzeniu czucia bólu [15, 16].

W warunkach wysokich stężeń agonisty może dojść do zaburzenia neurotransmisji glutaminianergicznej. Zjawisko to, określane mianem ekscytotoksyczności, występuje wówczas, gdy na skutek długotrwałej ekspozycji komórek nerwowych na glutaminian dochodzi do nadmiernego pobudzenia receptorów NMDA. Wynikiem tego jest silny wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego i w efekcie śmierć komórki. Ma to duże znaczenie w przypadku wynaczynienia krwi i hipoksji mózgu. Blokada receptora NMDA może zmniejszyć niekontrolowany napływ jonów wapnia do neuronów i wywołaną przez to martwicę [17].

Nadmierna aktywacja receptorów NMDA prawdopodobnie jest jednym z czynników warunkujących rozwój wielu chorób psychicznych i neurologicznych, takich jak: depresja, schizofrenia, zaburzenia lękowe, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, udary niedokrwienne mózgu czy uzależnienie od alkoholu [7, 18, 19, 20, 21]. Wydaje się również być przyczyną zaniku neuronów oraz zahamowania neurogenezy w hipokampie. Dlatego hamowanie aktywności receptorów NMDA może być jednym ze sposobów leczenia chorób wywołanych nadmierną aktywacją układu glutaminianergicznego.

ZASTOSOWANIE LIGANDÓW RECEPTORA NMDA W LECZENIU ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH

Do chwili obecnej opublikowano wiele danych z badań, zarówno przedklinicznych, jak i klinicznych, które wskazują na udział układu glutaminianergicznego w mechanizmie powstawania zaburzeń depresyjnych oraz właściwości przeciwdepresyjne antagonistów receptora NMDA [22, 23, 24]. Badania przedkliniczne dowiodły, że ligandy poszczególnych miejsc modulujących receptora NMDA wykazują działanie przeciwdepresyjne zarówno w testach, jak i modelach depresji u zwierząt. MK-801 – bloker kanału receptora NMDA, posiada zarówno działanie przeciwdepresyjne, jak i przeciwlękowe [25], jak również nasila działanie leków przeciwdepresyjnych: imipraminy, citalopramu i fluoksetyny [26]. O istotnym potencjale przeciwdepresyjnym MK-801 może również świadczyć fakt, iż długotrwałe podawanie tego związku wywołuje β -down regulację, będącą typowym zjawiskiem obserwowanym w przypadku wielokrotnych podań większości stosowanych obecnie leków przeciwdepresyjnych [27].

Działanie przeciwdepresyjne obserwowano również po podaniu L-701,324 (antagonisty miejsca glicynowego GLYB). Związek ten skracał czas bezruchu u myszy w teście wymuszonego pływania oraz nasilał działanie imipraminy, fluoksetyny i tianeptyny [28, 29]. Aktywność przeciwdepresyjną wykazano także dla innych ligandów miejsca glicynowego: D-cycloseryny i GLYX-13. U ludzi wykazano skuteczność D-cycloseryny w leczeniu depresji endogennej [30]. Natomiast GLYX-13 (Rapastinel) wykazuje szybkie działanie antydepresyjne bez efektów psychomimetycznych [31]. Antagoniści miejsca glicynowego wykazują stosunkowo niewiele objawów ubocznych, jednak ich użyteczność kliniczna jest ograniczona obserwowanym w teście Porsolta rozwojem tolerancji, pojawiającym się przy długotrwałym stosowaniu.

W licznych badaniach przedklinicznych wykazano także działanie przeciwdepresyjne kompetencyjnych antagonistów receptora NMDA (CGP 37849 i CGP 39551), które porównywalne było do działania imipraminy [26, 28, 32].

Wśród antagonistów miejsca wiązania poliamin najdokładniej przebadane zostały ifenprodil i eliprodil, charakteryzujące się wysokim powinowactwem do podjednostki NR2B. Wykazano, że ligandy te posiadają działanie przeciwdepresyjne, a ifenprodil nasila działanie niektórych leków przeciwdepresyjnych (imipraminy i fluoksetyny) [33, 34]. Kolejny ligand – traksoprodil (CP-101,606) – jest pochodną ifenprodilu i antagonistą receptora NMDA o działaniu selektywnym w odniesieniu do podjednostki NR2B [35].

Jego działanie polega na hamowaniu aktywności kanału NR1/NR2B poprzez skrócenie czasu i częstotliwości jego otwierania. Mechanizm ten zapobiega przed negatywnym wpływem jonów wapnia napływających do neuronów w następstwie uwalniania dużych ilości kwasu glutaminowego. Lek ten znalazł zastosowanie w neuroprotekcji ran głowy, uszkodzeniach i niedokrwienu mózgu po udarach. Dzięki dobremu przenikaniu przez barierę krew-mózg zmniejsza obrzęk, przywraca przepływ mózgowy i zapobiega niedokrwiennemu uszkodzeniu neuronów [21]. Przeprowadzone próby kliniczne wykazały również jego działanie neuroprotektoryjne w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona [36]. Ostatnio zachęcające wyniki przyniosły badania nad zastosowaniem traksoprodilu w leczeniu depresji, w których wykazano jego szybki efekt

antydepresyjny podobny do działania ketaminy. Traksoprodil wykazywał większą redukcję objawów depresyjnych w porównaniu z placebo oraz powodował szybką poprawę u chorych niereagujących na leczenie SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*), a cechy remisji utrzymywały się do tygodnia po infuzji leku [37]. Przeprowadzone doświadczenia na myszach wykazały, że ifenprodil i traksoprodil wykazują działanie przeciwdepresyjne oraz pozwalają na obniżenie dawek leków antydepresyjnych z grupy SSRI [34, 35].

Działanie przeciwdepresyjne wykazują też biometale, jak cynk i magnez, mające właściwości antagonizowania receptora NMDA. Są one ważnymi modulatorami przekazywania glutaminianergicznego, a ich niedobory wiążą się z występowaniem licznych objawów typowych dla zaburzeń depresyjnych. Dotychczasowe badania wykazały zmniejszony poziom tych jonów w surowicy krwi u pacjentów z depresją, który ulegał normalizacji po leczeniu przeciwdepresyjnym [38, 39]. Wykazano, także, że jony cynku i magnezu nasilają działanie leków przeciwdepresyjnych (imipraminy, fluoksetyny, citalopramu, tianeptyny) [40, 41].

W badaniach klinicznych wykazano, że dodatek cynku do leków przeciwdepresyjnych powoduje potencjalizację leczenia u pacjentów leczonych klomipraminą, amitryptyliną, citalopramem i fluoksetyną [40]. Stwierdzono także, że suplementacja tym pierwiastkiem wywiera działanie potencjalizujące terapeutyczny efekt imipraminy w depresji lekoopornej [42].

W badaniach klinicznych wykazano przeciwdepresyjne działanie ketaminy i laniceminy. Stwierdzono, że zastosowanie ketaminy powoduje szybką i znaczną poprawę stanu psychicznego u pacjentów z depresją lekooporną [43, 44]. Ketamina jest lekiem zarejestrowanym w Polsce i służy do znieczulania przy krótkich zabiegach diagnostycznych i chirurgicznych oraz jako wprowadzenie do znieczulenia ogólnego przed zastosowaniem innych środków znieczulających. Hipotezy tłumaczące występowanie szybkiej reakcji zmniejszenia się objawów depresji po podaniu ketaminy dotyczą jej wpływu hamującego na funkcję receptorów NMDA, indukcję czynnika transkrypcyjnego CREB (*c-AMP response element-binding*), a także wzmacniania czynności receptorów AMPA [45]. Coraz więcej wyników potwierdza także, że podanie ketaminy zmniejsza nasilenie objawów zespołu depresyjnego [43, 44, 45]. Zarate i wsp. wykazali, że jednorazowe wstrzyknięcie ketaminy w dawce 0,5 mg/kg masy ciała powoduje szybki efekt przeciwdepresyjny utrzymujący się czasem przez tydzień [47]. W kolejnych badaniach wykazano redukcję myśli i zamiarów samobójczych po wlewie dożylnym ketaminy w dawce 0,2 mg/kg [44, 46]. W innych badaniach, w których zastosowano wlew ketaminy będący dodatkiem do leków normotymicznych u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, również obserwowano pozytywny efekt terapeutyczny [7]. Wykazano także, że u pacjentów, którzy osiągnęli remisję po 7 dniach od wlewu ketaminy nastąpił istotny wzrost poziomu BDNF w surowicy [8]. Lanicemina (AZD6765), antagonistą receptora NMDA niskiego wychwytu, charakteryzuje się szerszym spektrum działania terapeutycznego w porównaniu do klasycznych antagonistów receptora NMDA. W badaniach stwierdzono jej działanie antydepresyjne z mniejszą liczbą efektów ubocznych w porównaniu do ketaminy [48].

Amantadyna również wykazywała działanie przeciwdepresyjne u ludzi. Związek ten poza blokowaniem funkcji

receptora NMDA posiada aktywność przeciwwirusową oraz pośrednią aktywność dopaminergiczną. W przypadku pacjentów z depresją lekooporną dodanie amantadyny do leczenia spowodowało potencjalizację działania imipraminy [49]. Natomiast pochodna amantadyny – memantyna wykazała skuteczność zarówno u pacjentów z objawami depresji, jak i manii [47, 50].

PODSUMOWANIE

Receptor NMDA ma obecnie mocno ugruntowaną pozycję w patofizjologii depresji. Wykazanie działania przeciwdepresyjnego antagonistów receptora NMDA w testach i modelach depresji u zwierząt oraz wpływu tych związków na skuteczność innych leków przeciwdepresyjnych wyznaczyło nowe kierunki poszukiwań i zwróciło uwagę na inne możliwości terapeutyczne zaburzeń afektywnych. Wyniki przeprowadzonych doświadczeń wskazują, że antagoniści receptora NMDA wpływają na działanie większości badanych leków przeciwdepresyjnych. Obserwowany synergizm wynika prawdopodobnie z ich wpływu na układy neuroprzekaznikowe zaangażowane w mechanizmy powstawania zaburzeń depresyjnych.

Wykazano, że stosowanie ligandów receptora NMDA pozwala na obniżenie dawki stosowanych leków przeciwdepresyjnych, co może przyczynić się do prowadzenia skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii przeciwdepresyjnych. Stwierdzono również, że łączne podawanie konwencjonalnego leku przeciwdepresyjnego z antagonistą receptora NMDA jest o wiele korzystniejsze niż monoterapia. Może być to szczególnie użyteczne w przypadku pacjentów z depresją lekooporną.

Próby oddziaływania na receptor NMDA mogą w przyszłości prowadzić do tworzenia nowych grup leków, a tym samym do prowadzenia bezpieczniejszych i skuteczniejszych terapii wielu chorób, w tym zaburzeń depresyjnych.

PIŚMIENICTWO

- Renaud J, Bedard E. Depression in the elderly with visual impairment and its association with quality of life. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 931–943.
- Hashimoto K. The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35: 1558–1568.
- Pilc A, Wieronska JM, Skolnick P. Glutamate-based antidepressants: preclinical psychopharmacology. *Biol Psychiatry*. 2013; 73: 1125–32.
- Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic target. *Science*. 2012; 338: 68–72.
- Gupta D, Radhakrishnan M, Bhatt S, Kurhe Y. Role of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in affective disorders: anti-depressant and anxiolytic activity of partial 5-HT_{1A} agonist in adrenalectomised rats. *Indian J Psychol Med*. 2013; 35: 290–298.
- Hashimoto K. BDNF and proBDNF as biomarkers for bipolar disorder. *Bri J Psychiatry*. 2014; 205: 410.
- Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvatore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67: 793–802.
- Permoda-Osip A, Rybakowski J. Glutamatergic Conception of Mood Disorders. *Psychiatr Pol*. 2011; 45: 875–888.
- Saveanu R, Etkin A, Duchemin AM, et al. The International Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*. 2015; 61: 1–12.
- Sokół-Szawłowska M. Objawy niepożądane po lekach przeciwdepresyjnych. *Side effects of antidepressants. Terapia*. 2011; 19 (1): 37–42.
- Mauskopf JA, Simon GE, Kalsekar A, et al. Nonresponse, partial response, and failure to achieve remission: humanistic and cost burden in major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2009; 26: 83–97.
- Levinstein MR, Samuels BA. Mechanisms underlying the antidepressant response and treatment resistance. *Front Behav Neurosci*. 2014; 8: 208.
- Łoza B, Czernikiewicz A, Patejuk-Mazurek I. Politerapia zaburzeń depresyjnych. Preferencje polskich psychiatrów. *Psychiatria*. 2007; 4: 97–104.
- Glasgow NG, Siegler RB, Johnson JW. Molecular bases of NMDA receptor subtype-dependent properties. *J Physiol*. 2015; 593: 83–95.
- Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010; 62: 405–496.
- Chaffey H, Chazot PL. NMDA receptor subtypes: structure, function and therapeutics. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008; 19: 183–201.
- Zhou X, Chen Z, Yun W, et al. Extrasynaptic NMDA receptor in excitotoxicity: function revisited. *Neuroscientist*. 2015; 21: 337–344.
- Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 2010; 19: 12–20.
- Martucci L, Wong AH, De LV, Likhodi O, Wong GW, King N, Kennedy JL. N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA Levels. *Schizophr Res*. 2006; 84: 214–221.
- Phelps LE, Brutsche N, Moral JR, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate CA Jr. Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Biol Psychiatry*. 2009; 65: 181–184.
- Yurkewicz L, Weaver J, Bullock MR, Marshall LF. The effect of the selective NMDA receptor antagonist traxoprodil in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2005; 22: 1428–1443.
- Ghasemi M, Philips C, Trillo L, De Miguel Z, Das D, Salehi A. The role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 47: 336–58.
- Tokita K, Yamaji T, Hashimoto K. Roles of glutamate signaling in preclinical and/or mechanistic models of depression. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012; 100: 688–704.
- Williams NR, Schatzberg AF. NMDA antagonist treatment of depression. *Curr Opin Neurobiol*. 2016; 36: 112–7.
- Steciuk M, Kram M, Kramer GL et al. Immobilization-induced glutamate efflux in medial prefrontal cortex: blockade by MK-801, a selective NMDA receptor antagonist. *Stress*. 2000; 3: 195–199.
- Papp M, Moryl E. Similar effect of chronic treatment with imipramine and the NMDA antagonists CGP 37849 and MK-801 in a chronic mild stress model of depression in rats. *Eur J Neuropsychopharmacol*. 1993; 3: 348–349.
- Klimek V, Papp M. The effect of MK-801 and imipramine on beta-adrenergic and 5-HT₂ receptors in the chronic 18. mild stress model of depression in rats. *Pol J Pharmacol*. 1994; 46: 67–69.
- Poleszak E, Właż P, Wróbel A, Dybała M, Sowa M, Fidecka S, Pilc A, Nowak G. Activation of the NMDA/glutamate receptor complex antagonizes the NMDA antagonist-induced antidepressant-like effects in the forced swim test. *Pharmacol Rep*. 2007; 59: 595–600.
- Właż P, Kasperek R, Właż A, Szumilo M, Wróbel A, Nowak G, Poleszak E. NMDA and AMPA receptors are involved in the antidepressant-like activity of tianeptine in the forced swim test in mice. *Pharmacol Rep*. 2011; 63: 1526–1532.
- Heresco-Levy U, Gelfin G, Bloch B, Levin R, Edelman S, Javitt DC, Kremer I. A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. *Int. J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16: 501–506.
- Moskal JR, Burch R, Burgdorf JS et al. GLYX-13, an NMDA receptor glycine site functional partial agonist enhances cognition and produces antidepressant effects without the psychotomimetic side effects of NMDA receptor antagonists. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014; 23: 243–254.
- Dybała M, Siwek A, Poleszak E, Pilc A, Nowak G. Lack of NMDA-AMPA interaction in antidepressant-like effect of CGP 37849, an antagonist of NMDA receptor, in the forced swim test. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008; 115: 1519–20.
- Poleszak E, Wośko S, Serefko A, Szopa A, Właż A, Szewczyk B, Nowak G, Właż P. Effects of ifenprodil on the antidepressant-like activity of NMDA ligands in the forced swim test in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 46: 29–35.

34. Poleszak E, Wośko S, Serefko A, Właż A, Kasparek R, Dudka J, Wróbel A, Nowak G, Właż P. The effects of ifenprodil on the activity of antidepressant drugs in the forced swim test in mice. *Pharmacol Rep.* 2014; 66: 1031–1036.
35. Poleszak E, Stasiuk W, Szopa A, Wyska E, Serefko A, Oniszczuk A, Wośko S, Świąder K, Właż P. Traxoprodil, a selective antagonist of the NR2B subunit of the NMDA receptor, potentiates the antidepressant-like effects of certain antidepressant drugs in the forced swim test in mice. *Metab Brain Dis.* 2016; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26924124>.
36. Nutt JG, Gunzler SA, Kirchoff T, Hogarth P, Weaver JL, Krams M, Jamerson B, Menniti FS, Landen JW. Effects of a NR2B selective NMDA glutamate antagonist, CP-101,606, on dyskinesia and parkinsonism. *Mov Disord.* 2008; 23: 1860–1866.
37. Preskorn SH, Baker B, Kolluri S, Menniti FS, Krams M, Landen JW. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28: 631–637.
38. Pochwat B, Szewczyk B, Sowa-Kućma M et al. Antidepressant-like activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 17: 393–405.
39. Swardfager W, Herrmann N, McIntyre RS, Mazereeuw G, Goldberger K, Cha DS et al. Potential roles of zinc in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37: 911–29.
40. Cunha MP, Machado DG, Bettio LEB, Capra JC, Rodrigues ALS. Interaction of zinc with antidepressants in the tail suspension test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32: 1913–1920.
41. Szewczyk B, Poleszak E, Właż P, Wróbel A, Blicharska E, Cichy A, Dybała M, Siwek A, Pomierny-Chamioło L, Piotrowska A, Brański P, Pilc A, Nowak G. The involvement of serotonergic system in the antidepressant effect of zinc in the forced swim test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33: 323–329.
42. Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kućma M, Zięba A, Popik P, Pilc A, Nowak G. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2009; 118: 187–195.
43. Gosek P, Chojnacka M, Bienkowski P, Świącicki L. Antidepressant effect of ketamine, a N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonist, in the therapy of treatment-resistant depression. *Psychiatr Pol.* 2012; 46: 283–294.
44. Ballard ED, Ionescu DF, Vande Voort JL, et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety. *J Psychiatr Res.* 2014; 58: 161–166.
45. Sanacora G, Schatzberg AF. Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders? *Neuropsychopharmacology.* 2015; 40: 259–267.
46. Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14: 1127–1131.
47. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63: 856–64.
48. Sanacora G, Smith MA, Pathak S et al. Lanicemine: a low-trapping NMDA channel blocker produces sustained antidepressant efficacy with minimal psychomimetic adverse effects. *Mol Psychiatry.* 2014; 19: 978–985.
49. Rogóź Z, Skuza G, Daniel WA, Wójcikowski J, Dudek D, Wróbel A. Amantadine as an additive treatment in patients suffering from drug-resistant unipolar depression. *Pharmacol Rep.* 2007; 59: 778–784.
50. Smith EG, Deligiannidis KM, Ulbricht CM, et al. Antidepressant augmentation using the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74: 966–973.

The NMDA receptor ligands in anti-depressant therapy

Abstract

A new direction in research on depressive disorders focuses on reducing the activity of the NMDA receptor, which opens up new possibilities for the treatment of diseases caused by the excessive activity of the glutamatergic system.

The aim of this work is the study of ligands (especially antagonists) of the NMDA receptor, which influence its expression and function as well as their impact on the action of classic anti-depressant medications.

The effectiveness of currently utilized depressive disorder treatment methods is unsatisfactory and linked to many side-effects. It is also a worrying fact that many patients develop drug resistance. This is why there is a continued effort for the development of newer, more effective treatment methods. It has been shown that one of the key anti-depressant mechanisms of action is through the blockage of the NMDA receptor.

The introduction into the treatment regime of antagonists of the NMDA receptor opens new therapeutic possibilities in the treatment of depressive disorders, as well as being a potential alternative in the treatment of drug resistant forms of the disease.

Key words

depression, NMDA receptor, anti-depressant therapy