® Postepy Hig Med Dosw (online), 2017; 71: 137-148
e-ISSN 1732-2693

www.phmd.pl
Review

Received: 2015.02.21
Accepted: 2016.08.30
Published: 2017.03.02

Ibudilast: nieselektywny inhibitor fosfodiesterazy w chorobach ośrodkowego układu nerwowego*

Ibudilast: a non-selective phosphodiesterase inhibitor in brain disorders

Joanna Schwenkgrub[1], Małgorzata Zaremba[1], Dagmara Mirowska-Guzel[1], Iwona Kurkowska-Jastrzębska[2]

[1] Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT), Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
[2] II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Streszczenie

Ibudilast (IBD) jest niewybiórczym inhibitorem fosfodiesterazy (PDE) typu 3, 4, 10, 11, stosowanym głównie jako lek bronchodilatacyjny w leczeniu chorych z astmą. PDE uczestnicząc w metabolizmie cyklicznych nukleotydów, odgrywa znaczącą rolę w procesach komórkowych (np. różnicowaniu, plastyczności synaptycznej, odpowiedzi zapalnej). Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań przedklinicznych i klinicznych wyraźnie wskazują na jego szerszy zakres działania, polegający na ograniczaniu reakcji zapalnej, hamowaniu wytwarzania cytokin prozapalnych (IL-1β, TNF-α, IL-6), blokowaniu receptora TLR4, hamowaniu czynnika ograniczającego migrację makrofagów (MIF), zwiększaniu wytwarzania cytokin przeciwzapalnych (IL-10) oraz czynników neurotroficznych (GDNF, NGF, NT-4). Skuteczność IBD prawdopodobnie nie zależy wyłącznie od hamowania aktywności PDE, ale raczej od ograniczania reaktywności gleju. Jego inne właściwości, takie jak zdolność przekraczania bariery krew-mózg, dobra tolerancja, aktywność po podaniu doustnym, sprawią, że być może będzie miał zastosowanie w leczeniu schorzeń neurologicznych, zwłaszcza przebiegających z udziałem komponenty zapalnej, w przypadku których dostępne leczenie jest mało skuteczne i/lub źle tolerowane. IBD nie wykazuje bezpośredniego powinowactwa do receptorów z wyjątkiem słabego wpływu na receptory adenozynowe, co sprawia, że pozbawiony jest zależnych od receptorów działań niepożądanych. W artykule przedstawiono profil farmakologiczny leku ze szczególnym uwzględnieniem badań przedklinicznych i klinicznych, potwierdzających potencjalne neuroprotekcyjne działanie IBD w zaburzeniach ośrodkowego układu nerwowego (m.in. stwardnieniu rozsianym, bólu neuropatycznym, polekowych bólach głowy, udarach, uzależnieniu od opioidów, alkoholu czy metamfetaminy).

Słowa kluczowe: **fosfodiesteraza • ibudilast • glej • zapalenie**

Summary

Ibudilast (IBD) is a non-selective (3, 4, 10, 11) phosphodiesterase (PDE) inhibitor, used mainly as a bronchodilator for the treatment of bronchial asthma. PDE play a central role in cellular function (e.g. differentiation, synaptic plasticity and inflammatory response) by metabolizing

*Temat badawczy realizowany z wykorzystaniem infrastruktury badawczej CePT, zakupionej ze środków Unii Europejskiej – Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, lata 2007-2013. Research subject implemented with CePT infrastructure financed by the European Union – the European Regional Development Fund within the Operational Programme "Innovative economy" for 2007-2013.

cyclic nucleotides. The results from preclinical and clinical studies indicate that IBD has a broader range of action through suppression of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-1β, TNF-α), toll-like receptor 4 blockade (TLR-4), inhibition of a macrophage migration inhibitory factor (MIF), up-regulation the anti-inflammatory cytokine (IL-10), and promotion of neurotrophic factors (GDNF, NGF, NT-4). Recent data indicate that the efficacy of IBD appears to be independent from PDE inhibition activity and rather linked to glial activity attenuation. Additional advantages of IBD, such as crossing the blood–brain barrier, good tolerance and activity by oral administration, makes it a promising therapeutic candidate for treating neuroinflammatory conditions, where the currently available treatment remains unsatisfying due to poor tolerability and/or sub-optimal efficacy. IBD has no direct receptor affinity with exemption of some undefined effect on adenosine receptors that makes the drug devoid of its receptors-mediated adverse effects. Current article provides an overview of the pharmacology of IBD with a focus on preclinical and clinical data supporting its potential neuroprotective benefits for neurological conditions, including multiple sclerosis, neuropathic pain, medication overuse headache, stroke, opioid, alcohol and methamphetamine abuse.

Keywords: **PDE • ibudilast • glia • inflammation**

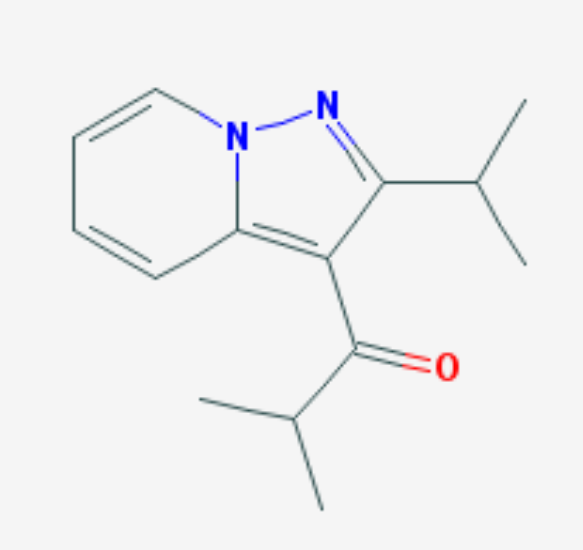
Full-text PDF: http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1232518
DOI: 10.5604/01.3001.0010.3798
Word count: 3886
Tables: 2
Figures: 1
References: 93

Adres autorki: dr n. med. Małgorzata Zaremba, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT), Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1b; 02-097 Warszawa; e-mail: mzaremba@wum.edu.pl

Wykaz skrótów: **AMP** – adenozynomonofosforan (adenosine monophosphate); **ATP** – adenozyno-5′-trifosforan (adenosine 5′-triphosphate); **A**β – β-amyloid (amyloid-beta); **Bcl-2, kaspaza-3, p65 –** białka regulatorowe; **BDNF** – czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego (brain derived neurotrophic factor); **cAMP** – cykliczny 3′,5′-adenozynomonofosforan (3′,5′-cyclic adenosine monophosphate); **cGMP** – cykliczny 3′,5′-guanozynomonofosforan (3′,5′-cyclic guanosine monophosphate); **CREB** – czynnik transkrypcyjny (cAMP response element-binding protein); **EAE** – autoimmunologiczne zapalenie mózgu (experimental autoimmune encephalomyelitis); **EDSS** – skala niewydolności ruchowej Kurtzkiego (expanded disability status scale); **GDNF –** glejopochodny czynnik neurotroficzny (glial cell line-derived neutrophic factor); **GMP** – guanozynomonofosforan (guanosine monophosphate); **HIV –** ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus); **IBD –** ibudilast (ibudilast); **IFN-**γ – interferon gamma (interferon gamma); **IL-1**β – interleukina 1 beta (interleukin 1 beta); **IL-6** – interleukina 6 (interleukin 6); **IL-8** – interleukina 8 (interleukin 8); **IL-10** – interleukina 10 (interleukin 10); **IL-12** – interleukina 12 (interleukin 12); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysacharide); **LTP** – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (long-term potentiation); **MIF** – czynnik hamujący migrację makrofagów (macrophage migration inhibitory factor); **NF-**κ**B** – jądrowy czynnik transkrypcyjny (nuclear factor κB); **NGF** – czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor); **NT-4** – neurotrofina 4 (neurotrophin-4); **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy (central nervous system); **PDE** – fosfodiesteraza (phosphodiesterase); **SM** – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis); **TLR4** – receptor 4 (Toll-like receptor 4); **TNF-**α – czynnik martwicy nowotworu alfa (tumor necrosis factor alfa);

Wstęp

Ibudilast (IBD) (3–izobutyryl-2-izopropylpyrazolo-[1,5-a] pirydyna) (ryc.1) jest nieselektywnym inhibitorem fosfodiesterazy (PDE) typ: 3, 4, 10, 11 (tab.1) [24]. Lek od ponad 20 lat jest stosowany w Japonii i Korei Południowej w postaci doustnej, w leczeniu astmy, a także zawrotów głowy pochodzenia naczyniowego. Od 2000 roku IBD jest dostępny także w postaci 0,01% roztworu w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek [27,58]. Lek charakteryzuje się niską masą cząsteczkową (230 Da) i wysoką biodostępnością po podaniu doustnym.



Ryc. 1. Struktura chemiczna ibudilastu (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

Mechanizm działania ibudilastu oraz fizjologiczna rola fosfodiesteraz

Punkt uchwytu IBD stanowią fosfodiesterazy (PDEs). Dotychczas zidentyfikowano u ssaków ponad 50 izoform tego enzymu, wśród których wydzielono 11 typów [24]. PDEs katalizują reakcję przekształcania (hydrolizy) cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cAMP) do adenozynomonofosforanu (AMP) i/lub cyklicznego 3',5'-guanozynomonofosforanu (cGMP) do guanozynomonofosforanu (GMP) [8,43].

Fosfodiesterazy różnią się swoistością substratową, powinowactwem oraz dystrybucją komórkową. Ta superrodzina enzymów, strukturalnie podobnych, ale funkcjonalnie różnych, może kontrolować wiele ścieżek sygnalizacji komórkowej, co czyni je bardzo atrakcyjnym punktem uchwytu, szczególnie dla leków działających w sposób wybiórczy. Natomiast IBD jako niewybiórczy inhibitor, zmniejsza szybkość reakcji katalizowanej przez kilka typów enzymów (PDE3,4,10,11) i powoduje zwiększenie poziomu drugorzędowych przekaźników komórkowych (cAMP, cGMP).

IBD hamuje aktywność enzymów zarówno obwodowych jak i ośrodkowych. Hamując aktywność PDE3 oraz PDE4, wykazuje działanie bronchodilatacyjne oraz wazodylatacyjne, czyli rozkurcza mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń krwionośnych, zwiększa przepływ krwi przez naczynia, a ponadto hamuje agregację płytek krwi, co wykorzystano w leczeniu chorób układu oddechowego oraz zaburzeń krążenia w naczyniach obwodowych [37,48,54,71].

Wśród PDEs, wykazujących ekspresję w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), najistotniejszą rolę przypisuje się PDE10A. W badaniach przeprowadzonych na zwierzęcych modelach chorób OUN, a także z obserwacji pośmiertnych u ludzi, wynika, że wysoka ekspresja tego enzymu dominuje na neuronach kolczystych prążkowia (medium spiny neurons), jądrze półleżącym, korze węchowej, hipokampie (w warstwie piramidowej i zakręcie zębatym) oraz rdzeniu kręgowym u myszy, szczurów, psów, małp oraz u ludzi [11,35,80]. Proponuje się zatem, aby zmiana ekspresji PDE10A była wczesnym markerem dysfunkcji neuronów w takich schorzeniach,

Tabela 1. Powinowactwo ibudilastu do poszczególnych izoform enzymu. Stała dysocjacji kompleksu: enzym (PDE)-inhibitor (IBD) u ludzi (wg [24] zmodyfikowano)

Enzym/podtyp	Substrat	IBD Ki [ɥM]
PDE1A3	cAMP	39,2 +/-4,6
PDE1A3	cGMP	93,5+/-5,3
PDE2A3	cAMP	92,8+/-5,4
PDE3A	**cAMP**	**9,5+/-0,63**
PDE3B	cAMP	77,6+/-9,9
PDE4A4	**cAMP**	**4,1+/-0,19**
PDE4B2	**cAMP**	**3,3+/-0,44**
PDE4C2	**cAMP**	**6,3+/-0,94**
PDE4D3	**cAMP**	**3,7+/-0,27**
PDE5A2	cGMP	51,6+/-1,8
PDE7A2	cAMP	57,8+/-11
PDE8A1	cAMP	49,7+/-5,8
PDE9A2	cGMP	>400
PDE10A1	**cAMP**	**2,22+/-0,28**
PDE10A1	**cGMP**	**1,27+/-0,2**
PDE11A1	**cAMP**	**8,9+/-1,56**
PDE11A1	cGMP	43,1+/-6,2

PDE - fosfodiesteraza, cAMP - cykliczny monofosforan adenozyny, cGMP – cykliczny monofosforan guanozyny, IBD - ibudilast, Ki – stała dysocjacji dla kompleksu enzym-inhibitor. W tabeli wyróżniono izoformy enzymu, do których lek wykazuje najwyższe powinowactwo

jak choroba Huntingtona, Parkinsona, schizofrenia czy zespół Tourette'a [44,79]. Ponadto zauważono, że ekspresja PDE10A pokrywa się równomiernie z rozmieszczeniem receptorów dopaminowych D2, a zahamowanie jego aktywności może działać przeciwpsychotycznie, porównywalnie do antagonistów receptora D2, ale bez typowych dla tych leków działań niepożądanych np. katalepsji [60,66,77]. Zaobserwowano, iż zahamowanie aktywności PDE10A powoduje wzrost stężenia cAMP, nasila fosforylację białka CREB i zwiększa poziom BDNF w neuronach kolczystych prążkowia oraz w korze u myszy w modelu choroby Huntingtona [23]. Ze względu na to, że ekspresja enzymu PDE10 jest stwierdzana w skorupie jądra soczewkowatego oraz jądrze ogoniastym, zahamowanie aktywności tego enzymu może mieć istotne znaczenie także w leczeniu objawów motorycznych choroby Parkinsona, chociaż wymaga to jeszcze ostatecznego potwierdzenia w badaniach klinicznych [21,69].

Innym enzymem, którego ekspresję obserwowano w korze mózgowej, hipokampie, podwzgórzu, prążkowiu, na neuronach dopaminergicznych istoty czarnej oraz komórkach gleju, jest enzym PDE4, a zwłaszcza jego podtypy: PDE4A, PDE4B, PDE4D.

Wyniki uzyskiwane na modelach przedklinicznych chorób, np. depresji, zespołu Rubinsteina-Taybiego, czy choroby Alzheimera potwierdzają skuteczność inhibitorów PDE4 [9,53,74,81,93]. Typowym przykładem inhibitora PDE4, najczęściej wykorzystywanym w badaniach przedklinicznych, jest rolipram. Wprowadzono go na rynek farmaceutyczny, jako lek przeciwdepresyjny, ale nie stosowany w klinice ze względu na zbyt wąski indeks terapeutyczny oraz nasilone działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty).

W badaniach na myszach pozbawionych genu dla PDE4, wykazano ograniczenie przeciwdepresyjnego działania rolipramu, czego nie stwierdzono dla leków przeciwdepresyjnych o innych punktach uchwytu. Obserwacja może wskazywać na istotną rolę tego enzymu w patogenezie depresji [26,93].

W modelu zespołu Rubinsteina-Taybiego u myszy z mutacją w obrębie genu CREBBP, kodującym białko CREB, rolipram wpływał na poprawę procesów pamięci długotrwałej zwierząt [9].

Pojawiły się również przesłanki płynące z badań *in vitro* przeprowadzanych na komórkach hipokampa, wskazujące na skuteczność rolipramu w odwracaniu dysfunkcji neuronów spowodowanej wpływem złogów β-amyloidu (Aβ). Inhibitor dodany do komórek hipokampa zwiększał poziom cAMP, nasilał aktywność kinazy proteinowej oraz fosforylację białka CREB, a przywracał zaburzony w komórkach proces długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) [81].

Uważa się również, że inhibitory PDE4 prawdopodobnie działają neuroprotekcyjnie. W modelu choroby Parkinsona wywołanym podaniem MPTP myszom szczepu C57BL/6 rolipram w niskich dawkach ograniczał spadek dopaminy i proces degeneracji neuronów dopaminergicznych w prążkowiu oraz w istocie czarnej [88].

W dalszym ciągu niewiele wiadomo na temat fizjologicznej roli PDE11, innego enzymu, do którego powinowactwo wykazuje IBD. Zaobserwowano, że u myszy aktywność PDE11A ogranicza się wyłącznie do części brzusznej hipokampa, a u zwierzęt pozbawionych genu kodującego PDE11 rozwijały się objawy psychotyczne [36,86].

Nie jest pewne, który z omówionych wyżej punktów uchwytu może odpowiadać za skuteczność IBD w schorzeniach OUN. Wydaje się, że nie zależy to wyłącznie od ograniczania aktywności PDE, ponieważ analogi IBD także z niższym powinowactwem do enzymu dają takie same efekty, co potwierdzono na modelach przedklinicznych bólu neuropatycznego czy zależności opioidowej [38,39].

Prowadzone w ostatnich latach badania przedkliniczne oraz wstępne badania kliniczne ujawniły dodatkowe działanie IBD w OUN, m.in. jego komponentę przeciwzapalną i immunomodulacyjną. Lek hamuje aktywność komórek glejowych przez ograniczanie wytwarzania cytokin prozapalnych (IL-6, IL-1β, TNF-α) oraz wolnych rodników tlenowych (m.in. tlenku azotu) [45,89]. Stymuluje również wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych (IL-10) oraz czynników neurotroficznych (GDNF, NGF, NT-4). Pojawiają się również hipotezy wskazujące na antagonistyczne oddziaływania analogów IBD w stosunku do receptora TLR4 oraz modulujący wpływ tego leku na czynnik hamujący migrację makrofagów (MIF). MIF jest magazynowany w cytosolu i wydzielany z komórek pod wpływem np. endotoksyn, egzotoksyn, cytokin czy glikokortykosteroidów [10,42]. Uwolniony MIF, oddziałując na receptory CD74, CD44, CXCR2 oraz CXCR4 inicjuje kaskadę wewnątrzkomórkowej ścieżki sygnalizacyjnej [7,64,87]. W związku z tym IBD hamując ten proces może ograniczać reakcję zapalną [12,56].

IBD szybko i skutecznie przekracza barierę krew-mózg, co po raz pierwszy wykazano w badaniach na szczurach. Stężenia leku godzinę po podaniu dootrzewnowym w dawce 5 mg/kg m.c. osiągały wartość w prążkowiu (~171 ng/g) oraz rdzeniu kręgowym (~215 ng/g) porównywalną do wartości, odnotowywanej w krążeniu obwodowym (~162 ng/ml), co stwarza nadzieję na potencjalne zastosowanie leku także w leczeniu chorób OUN [39,59,73].

Ibudilast nie wykazuje powinowactwa receptorowego, z wyjątkiem nieznacznego wpływu na receptory adenozynowe. Przeprowadzone dotychczas badania nie

potwierdziły wpływu leku na receptory dopaminowe (D1, D2, D3, D4), opioidowe (μ, κ, δ), serotoninowe (5-HT1A, 5-HT3) oraz kannabinoidowe (CB1, CB2). IBD nie wpływa również na transportery dopaminy i serotoniny (odpowiednio DAT, SERT) [38]. Brak receptorowego punktu uchwytu może być w tym przypadku zaletą IBD i zwiększać profil bezpieczeństwa leku w terapii.

Profil bezpieczeństwa leku

Pełen profil bezpieczeństwa IBD dla dawek, które miałyby być zalecane w farmakoterapii schorzeń OUN nie został jeszcze ostatecznie ustalony. Dowody potwierdzające bezpieczeństwo leku w schorzeniach neurologicznych pochodzą wyłącznie z badań przedklinicznych i wstępnych faz badań klinicznych.

W badaniach przeprowadzanych na różnych gatunkach zwierząt (np. króliki, koty, psy) obserwowano wpływ IBD na układ sercowo-naczyniowy [38]. Stwierdzono zależne od dawki zwiększenie przepływu mózgowego oraz niewielki wzrost częstości rytmu serca. W innym badaniu podawanie szczurom IBD w dawce 60 mg/kg m.c. przez 14 dni pozostawało bez wpływu na parametry hematologiczne i aktywność nerkowych/wątrobowych enzymów osoczowych [82].

U zwierząt po dootrzewnowym podaniu IBD w dawce 7,5 mg/kg m.c. obserwowano krótkotrwałe działanie sedatywne (około 30 min) oraz przemijającą biegunkę. W badaniu zwierząt testem motorycznym Rotarod, odnotowano zaburzenia ruchowe, które ustępowały po po upływie 3 dni [39].

Na podstawie wieloletnich doświadczeń z lekiem w leczeniu astmy czy zaburzenia krążenia mózgowego, wiemy, że IBD stosowany do 30 mg/dobę jest dobrze tolerowany przez pacjentów i odnotowuje się względnie mało działań niepożądanych [65]. Dominują głównie objawy ze strony przewodu pokarmowego: brak apetytu, nudności, wymioty, bóle brzucha, niestrawność, na które podobnie jak u zwierząt w ciągu 2-4 dni rozwijała się tolerancja [49]. Rzadziej obserwuje się objawy ze strony OUN (np. bezsenność, senność, apatię, zawroty, bóle głowy) oraz inne: podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, kołatanie serca, uderzenia gorąca, zwiększenie stężenia bilirubiny, małopłytkowość oraz reakcje skórne [58]. Częstość występowania objawów jest zależna od dawki. W niewielu badaniach oceniano profil bezpieczeństwa leku w zakresie większych dawek (> 60 mg/kg m.c.). Na podstawie trzech dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych, w których stosowano IBD w dawce 40 mg/dobę przez pół roku oraz 60 mg/dobę przez 14 i 30 dni, wiadomo, że lek nie powodował istotnych działań niepożądanych [19,30,57]. W obecnie prowadzonych badaniach klinicznych podjęto próby zastosowania IBD w dużo wyższych dawkach, nawet do 100 mg dziennie, lecz wyniki nie są jeszcze znane (tab. 2).

Skuteczność leku w badaniach przedklinicznych

Badania *in vitro*

Przeciwzapalne i neuroprotekcyjne działanie IBD potwierdzono w badaniach *in vitro*. Dodawanie IBD do hodowli mieszanej mysich neuronów i komórek glejowych, indukowanych uprzednio podaniem lipopolisacharydu (LPS) lub IFN-γ, powodowało proporcjonalny do dawki inhibitora spadek ekspresji prozapalnych cytokin (IL-6, IL-1β i TNF-α), zwiększało się natomiast wytwarzanie IL-10 oraz czynników neurotroficznych (NGF, GDNF, NT-4) [45]. W innym badaniu dodawanie IBD oraz inhibitorów PDE (winpocetyny i pentoksyfiliny) do hodowli mysich komórek mikrogleju aktywowanych LPS, prowadziło do uzyskania synergistycznego efektu supresji wytwarzania TNF-α, co wpłynęło na ograniczenie ilości dodawanych do hodowli leków i uzyskanie stężenia (1 μM) odpowiadającego dawkom terapeutycznym (30 mg IBD/dobę) [73]. W innym badaniu, wykorzystującym hodowlę szczurzych komórek glejowych, IBD (100 μM) zmniejszał indukowane cisplatyną uwalnianie prostaglandyny E_2 [52]. Suzumura i wsp. wykazali, że IBD może hamować ekspresję IL-12 i różnicowanie limfocytów T w kierunku Th1, co przemawiałoby za jego korzystnym działaniem także w chorobach o podłożu autoimmunologicznym, a zależnych od Th1 [72]. Wykazano również, że IBD wpływa ochronnie na neurony przez zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP. Ogranicza tym sposobem liczbę powstających kompleksów NF-κB (jednego z czynników transkrypcyjnych regulujących aktywność sekrecyjną mikrogleju) [38,45,73]. W innym badaniu IBD przez zwiększenie stężenia cAMP w neuronach hipokampa ogranicza napływ jonów Ca^{2+} do komórek, wywołany ekscytotoksycznością gutaminergiczną [78]. Ponadto w hodowli szczurzych oligodendrocytów IBD zmniejszał ekscytotoksyczność kwasu kainowego [90]. Natomiast w modelu *in vitro* reperfuzji IBD chronił astrocyty przed apoptozą indukowaną H_2O_2, prawdopodobnie przez zwiększenie stężenia cGMP [75].

Badania na modelach zwierzęcych

Udar niedokrwienny

Ibudilast podawany dootrzewnowo w dawce 10 mg/kg m.c. w modelu przejściowego niedokrwienia mózgu u szczurów zmniejszał stopień uszkodzenia i zwiększał o 36% gęstość neuronów w obszarze CA1 hipokampa. Leczenie stymulowało proces LTP i poprawiało wyniki zwierząt w teście biernego unikania [91]. W innym badaniu prowadzonym w oparciu o model przewlekłego niedokrwienia mózgu u szczurów, podanie IBD w średniej i wysokiej dawce doustnej (odpowiednio 30 i 60 mg/kg m.c.) zmniejszało aktywność komórek mikrogleju i ograniczało rozmiar uszkodzenia istoty białej. IBD podawany w dawce 10 mg/kg *p.o.* okazał się w tym przypadku nieskuteczny [82].

Tabela 2. Prowadzone badania kliniczne z ibudilastem (wg bazy ClinicalTrials.gov)

Badanie kliniczne	Kod badania	Rodzaj badania	Stopień zaawansowania	Schemat dawkowania *p.o*
Ocena skuteczności IBD w leczeniu objawów odstawiennych opioidów [51]	NCT00723177	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Faza IIa zakończona	wysoka i niska dawka/2 x dziennie/ przez 20 tygodni
Ocena skuteczności i tolerancji, parametrów farmakokinetycznych IBD w leczeniu bólu neuropatycznego [2]	NCT00576277	Prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepione	Faza II zakończona	brak danych
Ocena skuteczności IBD w leczeniu uzależnienia od oksykodonu [17]	NCT01740414	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Faza II w toku	50 mg/2 x dziennie/przez 20 dni
Ocena skuteczności IBD w leczeniu uzależnienia od metamfetaminy [50]	NCT01217970	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Faza I zakończona	20 mg/2 x dziennie/przez 7 dni 50 mg/2 x dziennie/przez 7 dni
Ocena skuteczności IBD w leczeniu uzależnienia od alkoholu [16]	NCT02025998	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Faza I w toku	50 mg/2 x dziennie/przez 7 dni
Ocena skuteczności IBD w leczeniu migreny [76]	NCT01389193	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Faza I w toku	40 mg/2 x dziennie/przez 8 tygodni
Ocena skuteczności IBD w leczeniu polekowych bólów głowy [30]	NCT01317992	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Faza I w toku	40 mg/2 x dziennie/przez 8 tygodni
Ocena skuteczności IBD w leczeniu stwardnienia rozsianego [1]	NCT01982942	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Faza II w toku	100 mg/24 h/przez 96 tygodni

Natomiast w ostrym okresie udaru niedokrwiennego uzyskano istotne zmniejszenie obszaru uszkodzenia w czasie podawania IBD dożylnie w dawce 10 mg/kg na 30 min przed uszkodzeniem lub w przedziale czasowym 0-2 godz. po reperfuzji. Lek znacząco zmniejszał tworzenie obrzęku, apoptozę komórek nerwowych i ograniczał śmiertelność zwierząt [40].

Stwardnienie rozsiane

W leczeniu stwardnienia rozsianego (SM) istotne znaczenie ma hamowanie ekspresji TNF-α oraz zmniejszenie odpowiedzi limfocytów Th1, co przesuwa równowagę w kierunku komórek Th2 [38,58,72]. W zwierzęcych modelach EAE uzyskiwano poprawę objawów neurologicznych, gdy podania IBD (10 mg/kg/dobę) rozpoczynano w dniu immunizacji. Natomiast IBD nie wpływał na przebieg choroby, gdy był stosowany już po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych.

Na podstawie badań immunohistochemicznych u zwierząt przyjmujących IBD, wykazano zmniejszenie nacieku komórkowych mediatorów reakcji zapalnej w odcinku lędźwiowym rdzenia kręgowego. IBD może zatem wpływać na poprawę objawów klinicznych w EAE przez hamowanie proliferacji limfocytów T oraz zmniejszanie wytwarzanych przez leukocyty czynników zapalnych, m.in. TNF-α i IFN-γ [20]. Jednak z powodu tego, że po podaniu leku już po immunizacji nie zaobserwowano efektów, nie można zakładać, że IBD okaże się skuteczny w leczeniu pacjentów ze stwierdzonym SM.

Ból neuropatyczny

IBD testowano także na różnych modelach bólu neuropatycznego ze względu na jego właściwości modulujące aktywność komórek glejowych. W reakcji bólowej pod wpływem substancji neuroprzekaźnikowych, tj. kwasu glutaminowego, substancji P, chemokin (fraktalkina), dochodzi do aktywacji gleju. Zwiększone wytwarzanie prozapalnych cytokin (IL-1β, IL-6 i TNF-α), NO, prostaglandyn, pobudzających aminokwasów i ATP, wzmacnia oraz podtrzymuje patologiczną reakcję [38].

Wprowadzenie terapii IBD z gabapentyną w modelach allodynii wywołanej uszkodzeniem nerwów obwodowych, zwiększało skuteczność terapii, co może wskazywać na addycyjne działania obydwu leków [38]. Natomiast w przypadku mechanicznej allodynii, wywołanej przewlekłym uciskiem nerwu kulszowego, udało się niemal przywrócić stan sprzed urazu [18]. Wyniki badań immunohistochemicznych materiału pozyskanego od szczurów wskazują, że zniesieniu allodynii towarzyszyło znaczące zmniejszenie aktywacji komórek gleju w rdzeniu przedłużonym [38,58].

Zmniejszenie doznań bólowych po zastosowaniu IBD uzyskano także w mysim modelu allodynii indukowanej dootrzewnowymi podaniami paklitakselu, gdzie pojedyncza iniekcja roztworu IBD przed podaniem chemioterapeutyku zapobiegała rozwojowi objawów neuropatii obwodowej na poziomie komórkowym i funkcjonalnym [25,46]. Na tym poziomie udowodniono również, że IBD hamuje indukowane przez chemioterapeutyki mechanizmy powodujące rozwój neuropatii. Dodanie IBD do chemioterapii zmniejszało ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, nie zmieniając przy tym skuteczności przeciwnowotworowej paklitakselu [6,46].

Nasilanie efektu analgezji i przeciwdziałanie tolerancji w terapii opioidami

Wiadomo, że dużym ograniczeniem podczas długotrwałej terapii lekami opioidowymi są: ryzyko rozwoju uzależnienia, objawy odstawienne oraz efekt tolerancji, który wymaga ciągłego zwiększania dawki leku opioidowego w celu uzyskania pożądanego działania, co nasila działania niepożądane. Pewnego rodzaju strategią w tym przypadku wydaje się potencjalizacja terapii, czyli nasilenie działania leku opioidowego bez podnoszenia jego dawki, a przez dodanie tzw. leku adiuwantowego. Jednak obecnie stosowane adiuwanty np. trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (amitryptylina), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (duloksetyna), leki przeciwpadaczkowe (gabapentyna, pregabalina, karbamazepina) lub leki miejscowo znieczulające (lidokaina), powodują wiele działań niepożądanych przy stosunkowo niewielkiej skuteczności, a ponadto większość z nich jest w dalszym ciągu stosowana poza zarejestrowanym wskazaniem (off-label use) [14,47]. W związku z tym badacze nie ustają w poszukiwaniu leków, które pozwoliłyby na skuteczne i bezpieczne wydłużanie czasu działania opioidów. IBD przez swój mechanizm i względnie dobry profil bezpieczeństwa stwarza taką nadzieję.

Działanie przeciwbólowe samego IBD, podawanego szczurom systemowo okazało się niewielkie i zależne od dawki. W dawce 22,5 mg leku/kg m.c. uzyskiwano 52% maksymalnego efektu w teście odpowiedzi bólowej – tail-flick [41]. Natomiast większą zaletę wykazuje IBD w terapii skojarzonej z morfiną lub oksykodonem, gdzie nasilał działanie przeciwbólowe opioidów 3-5 razy [28].

Badania wskazują, że IBD może przeciwdziałać również rozwojowi tolerancji na opioidy, będącej wynikiem uniewrażliwienia receptorów opioidowych na działanie leku [15,84,85]. Zastosowanie IBD u szczurów z tolerancją na morfinę umożliwiało częściowe przywrócenie działania przeciwbólowego opioidu [41]. IBD podawany doustnie w dawce 50 mg/kg m.c. w modelu ostrego bólu u szczurów wyraźnie nasilał i wydłużał czas działania morfiny podawanej podskórnie w dawce 1,2 mg/kg m.c. [38]. Podobnie w innym badaniu – w modelu mechanicznie wywoływanej allodynii u szczurów – podanie dootrzewnowe IBD zmniejszało rozwój tolerancji na morfinę [39].

Uzależnienie od opioidów (ograniczanie efektów odstawiennych)

Uważa się, że uzależnienie w terapii opioidowymi lekami przeciwbólowymi może być wynikiem nadmiernej aktywacji komórek glejowych [38]. Morfina pobudza mikroglej, łącząc się bezpośrednio z receptorem TLR4. Wykazano, że zastosowanie IBD w czasie leczenia opioidem zapobiega długotrwałemu zwiększeniu ekspresji receptora TRL4 w obszarze jądra półleżącego (nucleus accumbens), co przekłada się na zmniejszenie ryzyka rozwoju uzależnienia oraz powrotu do nałogu [61]. W modelu uzależnienia, po podaniu IBD szczurom obserwowano ponadto zmniejszenie indukowanego morfiną wydzielania dopaminy w nucleus accumbens [38].

W innym badaniu IBD podawany w okresie indukcji uzależnienia chronił szczury przed powrotem do zachowań związanych z gorączkowym poszukiwaniem substancji psychoaktywnej (tzw. craving), a obserwowanym już po jednorazowej ekspozycji na działanie morfiny i po upływie okresu abstynencji [62].

Zastosowanie IBD u zwierząt zmniejszało również spontaniczne, jak i wywołane przyjęciem naloksonu objawy zespołu abstynencji (m.in. nadaktywność i zmniejszenie masy ciała) [29].

Ponadto skuteczność IBD badano w modelach nagłego odstawienia morfiny po 5-dniowej eskalacji dawki i zahamowaniu działania przez podanie naloksonu. Prowadzone obserwacje behawioralne dowiodły, że szczury, którym podawano IBD dootrzewnowo w dawce 7,5 mg/kg m.c. na 2 dni przed włączeniem morfiny, miały mniej objawów odstawiennych (tj. skakanie, wyprężanie ciała). IBD nie znosił jednak wszystkich objawów, np. eksploracja i wspinanie utrzymywały się na niezmiennym poziomie, co wskazuje na brak sedatywnego wpływu leku [38].

Obserwowano również ograniczenie zmian, jakie zachodzą w hipokampie pod wpływem podawania IBD szczurom w modelu uzależnienia od morfiny. Lek podawany w dawce (7,5 mg/kg m.c.) przez 30 dni, obniżał stężenie IL-1β oraz hamował degenerację komórek ziarnistych hipokampa [92].

Uzależnienie od metamfetaminy

Pod wpływem podań metamfetaminy, podobnie jak opioidów, dochodzi do aktywacji komórek glejowych (astrocytów, mikrogleju) oraz zwiększonego wytwarzania cytokin prozapalnych [13]. Obecnie proponuje się również inny mechanizm prozapalnego oddziaływania metamfetaminy, polegający na translokacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego – NF-κB i łączeniu z DNA jądra komórkowego, co aktywuje transkrypcję czynników prozapalnych (TNF-α, IL-6, IL-8) [63]. Wykazano również, iż istnieje związek między pobudzeniem gleju a występowaniem zachowań

towarzyszących nadużywaniu substancji psychoaktywnych. Wyniki badań wskazują, że zachowania tego typu mogą ulegać ograniczaniu pod wpływem działania IBD. Badano zachowanie szczurów trenowanych do autoregulacji infuzji roztworu metamfetaminy. Zwierzęta, którym podawano IBD w dawce 10, 30 mg/kg m.c. uzyskały istotne statystycznie zmniejszenie liczby infuzji substancji psychoaktywnej [67]. Wykazano również, iż lek zmniejszał ryzyko powrotu do nałogu w sytuacji, gdy czynnikiem indukującym był stres lub pojedyncze przyjęcie metamfetaminy [4]. Ponadto w innym badaniu IBD hamował nadaktywność motoryczną myszy, która uległa zwiększeniu po podaniu metamfetaminy [68].

Uzależnienie od alkoholu

Reaktywność gleju również może mieć wpływ na rozwój reakcji uzależniania od alkoholu. Badano wpływ IBD na ograniczanie picia alkoholu i ryzyka nawrotu zależności na modelach uzależnienia u szczurów szczepu HAD1 oraz u myszy eksponowanych na opary etanolu. IBD podawany dwa razy dziennie w dawce 6 i 9 mg/kg m.c. zmniejszał o 50% częstość spożycia alkoholu u szczurów. Podobne wyniki uzyskano u myszy, u których zapotrzebowanie na alkohol uległo zmniejszeniu w grupach leczonych IBD w dawkach 12 i 18 mg/kg m.c. [5].

Choroba Alzheimera

Pojawiło się również badanie wskazujące na potencjalną skuteczność IBD w mysim modelu choroby Alzheimera, indukowanym domózgowo podawanym Aβ. Zaobserwowano, że myszy, którym wcześniej podawano dootrzewnowo IBD w dawce 4-12 mg/kg m.c. znacznie lepiej wykonywały zadania związane z orientacją przestrzenną i zapamiętywaniem w teście labiryntu wodnego (Morris water maze). IBD skracał czas do odnalezienia ukrytej platformy i zwiększał aktywność eksploracyjną zwierząt. Podobnie w teście Y-maze, lek zwiększał liczbę poprawnie dokonywanych wyborów przez zwierzęta. Dalsze badania, przeprowadzane już na poziomie molekularnym, wykazały, że IBD hamuje w komórkach hipokampa i kory wytwarzanie czynników prozapalnych (m.in. NF-κB, p65, TNF-α) oraz czynników promujących apoptozę (tj. kaspaza-3, białko Bcl-2) [83].

Choroba Krabbego

Mechanizm działania IBD testowano również w mysim modelu rzadkiej, uwarunkowanej genetycznie choroby Krabbego. Zaobserwowano, że pod wpływem IBD zmniejsza się stopień demielinizacji oraz apoptozy w oligodendrocytach. Z badań eksperymentalnych wynika, że TNF-α jest silnym induktorem apoptozy oligodendrocytów, a wzrost jego ekspresji obserwuje się szczególnie w obszarach mózgu objętych procesem demielinizacji. IBD przez ograniczenie wytwarzania TNF-α mógł spowalniać postęp choroby [34].

Objawy lęku pourazowego

IBD testowany był również jako lek o potencjalnym działaniu anksjolitycznym na modelach pourazowego uszkodzenia mózgu. IBD podany miesiąc po uszkodzeniu zapobiegał długotrwałemu nasilaniu reakcji gleju w obszarach mózgu związanych z lękiem (np. ciele migdałowatym, korze płata czołowego, hipokampie) oraz ograniczał zachowania lękowe zwierząt. Efekty utrzymywały się do 6 miesięcy od zakończenia podawania leku [55].

Skuteczność leku w badaniach klinicznych

Zaburzenia krążenia

Ze względu na swój mechanizm działania IBD, tak jak inne inhibitory PDE był stosowany w chorobach małych naczyń np. w nefropatii cukrzycowej oraz w chorobach naczyń obwodowych [70]. Wykazano, że poprawiał przepływ działając jako lek rozszerzający naczynia i przeciwpłytkowy, choć nie ma wystarczająco udokumentowanych badań wskazujących na jego skuteczność.

W badaniach przeprowadzonych na małej liczbie pacjentów (odpowiednio 11 i 5) wykazano zwiększony przepływ mózgowy u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu po zastosowaniu IBD. Wzrost przepływu był dokumentowany za pomocą badania dopplerowskiego naczyń mózgowych lub pozytronowej tomografii emisyjnej [22,32].

W innym badaniu przeprowadzonym z udziałem 9 pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem mózgu Inoue i wsp. wykazali, iż stosowanie IBD w dawce 30 mg/dobę przez 3 miesiące zwiększało przepływ krwi w lewym płacie potylicznym i ograniczało zawroty głowy [31].

Stwardnienie rozsiane

W 2004 r. opublikowano wyniki badania klinicznego, na podstawie którego stwierdzono, że w grupie pacjentów z SM, IBD hamuje ekspresję mRNA cytokin prozapalnych (TNF-α, IFN-γ), wydzielanych przez limfocyty $CD4^+$ oraz powoduje wzrost poziomu cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-10) [19].

Natomiast w 2010 r., na łamach *Neurology* opublikowano wstępne wyniki II fazy badań z IBD jako lekiem modyfikującym przebieg stwardnienia rozsianego. W badaniu wzięło udział 297 pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną choroby, randomizowanych do grup placebo oraz dwóch dawek IBD (30 i 60 mg) podawanych jeden raz dziennie. Podczas 12-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono różnicy w liczbie aktywnych ognisk widocznych w badaniu rezonansem magnetycznym ani w liczbie rzutów choroby. Po dwóch latach obserwacji stwierdzono spowolnienie progresji niesprawności, mierzoną skalą EDSS (Expanded Disability Status Scale) w grupach leczonych IBD. Lek byłby więc jednym z pierwszych, który

wykazał wpływ na postęp niesprawności w stwardnieniu rozsianym [3].

Pod koniec 2013 r. rozpoczęła się rekrutacja pacjentów do II fazy badania klinicznego z IBD w pierwotnie i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Termin zakończenia badania przewidziano na 2016 r. (tab.2) [1].

Ból neuropatyczny

Bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność IBD oceniano we wstępnym badaniu, przeprowadzonym u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową. W bólu neuropatycznym jednym z mechanizmów działania IBD może być blokowanie receptora TLR4, którego pobudzenie na mikrogleju powoduje wytwarzanie cytokin prozapalnych, zaangażowanych w inicjowanie i podtrzymywanie bólu neuropatycznego [38]. Pacjenci otrzymywali jednocześnie z dotychczasowym leczeniem przeciwbólowym placebo lub różne dawki IBD (10-40 mg). W grupie pacjentów leczonych IBD odnotowano nieznaczne zmniejszenie nasilenia bólu mierzonego skalą dziesięciopunktową oraz zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy [58]. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w grupie leczonej były nudności, biegunka i zmęczenie. Obecnie prowadzona jest II faza badania (tab.2) [2].

Polekowe, przewlekłe bóle głowy

IBD oceniany jest także w pilotażowym badaniu klinicznym z randomizacją, jako lek mający ograniczać przewlekłe, polekowe bóle głowy (tab.2) [30]. Powszechnie wiadomo, że nadużywanie leków przeciwbólowych, w tym opioidowych, może paradoksalnie powodować efekty z odbicia w postaci wtórnych, przewlekłych bólów głowy. Mechanizm powstawania reakcji nie jest znany, brakuje również swoistego leczenia tego typu objawów. Uważa się, że aktywacja gleju, indukowana podawaniem opioidu, może być przyczyną tego rodzaju hiperalgezji, zaś IBD jako immunomodulator może ograniczać wytwarzanie czynników prozapalnych, hamując w ten sposób objawy bólowe. Jednak wyniki badania opublikowanego w 2015 r. przez Johnson i wsp., przeprowadzonego u 34 pacjentów przyjmujących opioidy, nie wykazały, by IBD stosowany dwa razy dziennie w dawce 40 mg/kg m.c. wpływał na ograniczenie doznań bólowych lub zmniejszenie zapotrzebowania na leki przeciwbólowe [33].

Uzależnienie od opioidów

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych podjęto próby kliniczne zastosowania IBD w leczeniu uzależnienia od metamfetaminy (tab.2) [50,51]. Obecnie w trakcie II fazy badań klinicznych oceniana jest skuteczność IBD w leczeniu uzależnienia od jednego z najczęściej przepisywanych w Stanach Zjednoczonych leków opioidowych – oksykodonu (tab.2). IBD hamuje aktywację komórek glejowych oraz zależne od opioidu wydzielanie dopaminy w neuronach umiejscowionych w śródmózgowiu, które regulują czynności motywacyjne oraz emocje. Układ dopaminergiczny jest zaangażowany w pozytywnie wzmacniające (nagradzające) działanie opioidów, IBD może prawdopodobnie osłabiać działanie oksykodonu [17].

Ponadto osoby uzależnione często przypadkowo zakażają się wirusem HIV. Sugeruje się, że IBD może hamować także zależną od wirusa aktywację mikrogleju, wydzielanie TNF-α i rozwój reakcji zapalnej w mózgu [1]. Prowadzona jest rekrutacja pacjentów zakażonych wirusem HIV do II fazy badania klinicznego, w którym zostanie dokonana ocena wpływu IBD na liczbę limfocytów CD4 i rozwój infekcji.

Uzależnienie od alkoholu

Obecnie zakończono I fazę badania klinicznego, w którym oceniano wpływ IBD w dawce 100 mg/dobę na ograniczenie spożycia alkoholu (tab.2). Mechanizm działania, który w tym przypadku brano pod uwagę, to nasilenie wytwarzania czynnika GDNF pod wpływem badanego leku[16]. Wyniki tego badania nie zostały jeszcze opublikowane.

Podsumowanie

Trwają intensywne poszukiwania leków o działaniu neuroprotekcyjnym w różnych schorzeniach neurologicznych, w których dotychczasowe interwencje nie przynoszą zakładanych rezultatów lub są źle tolerowane przez pacjentów. IBD postrzegany jest obecnie jako cząsteczka, która stwarza nadzieję w leczeniu m.in. stwardnienia rozsianego, bólu neuropatycznego, polekowych bólów głowy, zaburzeń poudarowych, uzależnienia od opioidów, alkoholu czy metamfetaminy. Lek ma wiele istotnych cech farmakologicznych, które mogą wpłynąć na powodzenie procesu badawczo-rozwojowego, a są to m.in.: ułatwione pokonywanie bariery krew-mózg, szeroki profil działania, uwzględniający zarówno hamowanie aktywności komórek glejowych w OUN, jak i wspomaganie wytwarzania czynników neurotroficznych. Dużą zaletą leku jest jego korzystny profil bezpieczeństwa. Wyniki następnych faz badań klinicznych potwierdzą, czy IBD podawany w dawkach ponad dwukrotnie wyższych niż stosowane dotychczas u ludzi wykaże podobny profil farmakologiczny. Niezbędne będą również długoterminowe obserwacje, które pozwolą określić, czy lek działa objawowo, czy może daje długotrwałe efekty i pozwala kontrolować przebieg schorzeń neurologicznych.

Piśmiennictwo

[1] A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Activity of Ibudilast (MN-166) in Subjects With Progressive Multiple Sclerosis. www.ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01982942 (27.08.2014)

[2] A Prospective, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of AV411to Assess Its Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy in the Treatment of Neuropathic Pain. www.ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT00576277 (27.08.2014)

[3] Barkhof F., Hulst H.E., Drulovic J., Uitdehaag B.M., Matsuda K., Landin r., MN166-001 Investigators: Ibudilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: a neuroprotectant? Neurology, 2010; 74: 1033-1040

[4] Beardsley P.M., Shelton K.L., Hendrick E., Johnson K.W.: The glial cell modulator and phosphodiesterase inhibitor, AV411 (ibudilast), attenuates prime – and stress-induced methamphetamine relapse. Eur. J. Pharmacol., 2010; 637: 102-108

[5] Bell r.L., Lopez M.F., Cui C., Egli M., Johnson K.W., Franklin K.M., Becker H.C.: Ibudilast reduces alcohol drinking in multiple animal models of alcohol dependence. Addict. Biol., 2015; 20: 38-42

[6] Benbow J.H., Mann T., Keeler C., Fan C., Hodsdon M.E., Lolis E., DeGray B., Ehrlich B.E.: Inhibition of paclitaxel-induced decreases in calcium signaling. J. Biol. Chem., 2012; 287: 37907-37916

[7] Bernhagen J., Krohn r., Lue H., Gregory J.L., Zernecke A., Koenen r.R., Dewor M., Georgiev I., Schober A., Leng L., Kooistra T., Fingerle-Rowson G., Ghezzi P., Kleemann r., McColl S.R., Bucala r., Hickey M.J., Weber C.: MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. Nat. Med., 2007; 13: 587-596

[8] Bora r.S., Gupta D., Malik r., Chachra S., Sharma P., Saini K.S.: Development of a cell-based assay for screening of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors using a stable recombinant HEK-293 cell line expressing high levels of PDE10A. Biotechnol. Appl. Biochem., 2008; 49: 129-134

[9] Bourtchouladze r., Lidge r., Catapano r., Stanley J., Gossweiler S., Romashko D., Scott r., Tully T.: A mouse model of Rubinstein-Taybi syndrome: defective long-term memory is ameliorated by inhibitors of phosphodiesterase 4. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003; 100: 10518-10522

[10] Calandra T., Roger T.: Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. Nat. Rev. Immunol., 2003; 3: 791-800

[11] Chappie T., Humphrey J., Menniti F., Schmidt C.: PDE10A inhibitors: an assessment of the current CNS drug discovery landscape. Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 2009; 12: 458-467

[12] Cho Y., Crichlow G.V., Vermeire J.J., Leng L., Du X., Hodsdon M.E., Bucala r., Cappello M., Gross M., Gaeta F., Johnson K., Lolis E.J.: Allosteric inhibition of macrophage migration inhibitory factor revealed by ibudilast. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010; 107: 11313-11318

[13] Clark K.H., Wiley C.A., Bradberry C.W.: Psychostimulant abuse and neuroinflammation: emerging evidence of their interconnection. Neurotox. Res., 2013; 23: 174-188

[14] Collins S.D., Chessell I.P.: Emerging therapies for neuropathic pain. Expert Opin. Emerg. Drugs, 2005; 10: 95-108

[15] Deleo J.A., Tanga F.Y., Tawfik V.L.: Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hyperalgesia. Neuroscientist, 2004; 10: 40-52

[16] Development of Ibudilast as a Novel Treatment for Alcohol Dependence.www.ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT02025998 (19.02.2016)

[17] Effects of Ibudilast (MN-166, Formerly AV411), a Glial Activation Inhibitor, on Oxycodone Self-administration in Opioid Abusers. www.ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01740414 (27.08.2014)

[18] Ellis A., Wieseler J., Favret J., Johnson K.W., Rice K.C., Maier S.F., Falci S., Watkins L.R.: Systemic administration of propentofylline, ibudilast, and (+)-naltrexone each reverses mechanical allodynia in a novel rat model of central neuropathic pain. J. Pain, 2014; 15: 407-421

[19] Feng J., Misu T., Fujihara K., Sakoda S., Nakatsuji Y., Fukaura H., Kikuchi S., Tashiro K., Suzumura A., Ishii N., Sugamura K., Nakashima I., Itoyama Y.: Ibudilast, a nonselective phosphodiesterase inhibitor, regulates TH1/TH2 balance and NKT cell subset in multiple sclerosis. Mult. Scler., 2004; 10: 494-498

[20] Fujimoto T., Sakoda S., Fujimura H., Yanagihara T.: Ibudilast, a phosphodiesterase inhibitor, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in Dark August rats. J. Neuroimmunol., 1999; 95: 35-42

[21] Fujishige K., Kotera J., Omori K.: Striatum – and testis-specific phosphodiesterase PDE10A isolation and characterization of a rat PDE10A. Eur. J. Biochem., 1999; 266, 1118-1127

[22] Fukuyama H., Kimura J., Yamaguchi S., Yamauchi H., Ogawa M., Doi T., Yonekura Y., Konishi J.: Pharmacological effects of ibudilast on cerebral circulation: a PET study. Neurol. Res., 1993; 15: 169-173

[23] Giampa C., Laurenti D., Anzilotti S., Bernardi G., Menniti F.S., Fusco F.R.: Inhibition of the striatal specific phosphodiesterase PDE10A ameliorates striatal and cortical pathology in R6/2 mouse model of Huntington's disease. PLoS One, 2010; 5: 13417

[24] Gibson L.C., Hastings S.F., McPhee I., Clayton r.A., Darroch C.E., Mackenzie A., Mackenzie F.L., Nagasawa M., Stevens P.A., Mackenzie S.J.: The inhibitory profile of Ibudilast against the human phosphodiesterase enzyme family. Eur. J. Pharmacol., 2006; 538: 39-42

[25] Hameed H., Hameed M., Christo P.J.: The effect of morphine on glial cells as a potential therapeutic target for pharmacological development of analgesic drugs. Curr. Pain Headache Rep., 2010; 14: 96-104

[26] Houslay M.D., Schafer P., Zhang K.Y.: Phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. Drug Discov. Today, 2005; 10: 1503-1519

[27] Huang Z., Liu S., Zhang L., Salem M., Greig G.M., Chan C.C., Natsumeda Y., Noguchi K.: Preferential inhibition of human phosphodiesterase 4 by ibudilast. Life Sci., 2006; 78: 2663-2668

[28] Hutchinson M.R., Lewis S.S., Coats B.D., Skyba D.A., Crysdale N.Y., Berkelhammer D.L., Brzeski A., Northcutt A., Vietz C.M., Judd C.M., Maier S.F., Watkins L.R., Johnson K.W.: Reduction of opioid withdrawal and potentiation of acute opioid analgesia by systemic AV411 (ibudilast). Brain Behav. Immun., 2009; 23: 240-250

[29] Hutchinson M.R., Zhang Y., Shridhar M., Evans J.H., Buchanan M.M., Zhao T.X., Slivka P.F., Coats B.D., Rezvani N., Wieseler J., Hughes T.S., Landgraf K.E, Chan S., Fong S., Phipps S. i wsp.: Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects. Brain Behav. Immun., 2010; 24: 83-95

[30] Ibudilast in the Treatment of Medication Overuse Headache: A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Pilot Study. www.ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01317992 (07.09.2014)

[31] Inoue N., Fukuda S., Inada T., Sameshima E., Tokushima Y., Harada M.: Effect of ibudilast on the reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction closely related to dizziness after cerebral ischemia. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2014; 23: 51-55

[32] Inoue N., Harada M.: Effect of ibudilast on non-specific symptoms in patients with chronic cerebral ischemia. Analysis of cerebral blood flow. Arzneimittelforschung, 2008; 58: 277-282

[33] Johnson J.L., Kwok Y.H., Sumracki N.M., Swift J.E., Hutchinson M.R., Johnson K., Williams D.B., Tuke J., Rolan P.E.: Glial attenuation with ibudilast in the treatment of medication overuse headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial of efficacy and safety. Headache, 2015; 55: 1192-1208

[34] Kagitani-Shimono K., Mohri I., Fujitani Y., Suzuki K., Ozono K., Urade Y., Taniike M.: Anti-inflammatory therapy by ibudilast, a phosphodiesterase inhibitor, in demyelination of twitcher, a genetic demyelination model. J. Neuroinflammation, 2005; 2: 10

[35] Kehler J., Kilburn J.P.: Patented PDE10A inhibitors: novel compounds since 2007. Expert Opin. Ther. Pat., 2009; 19: 1715-1725

[36] Kelly M.P., Logue S.F., Brennan J., Day J.P., Lakkaraju S., Jiang L., Zhong X., Tam M., Sukoff Rizzo S.J., Platt B.J., Dwyer J.M., Neal S., Pulito V.L., Agostino M.J., Grauer S.M. i wsp.: Phosphodiesterase 11A in brain is enriched in ventral hippocampus and deletion causes psychiatric disease-related phenotypes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010; 107: 8457-8462

[37] Kishi Y., Ohta S., Kasuya N., Tatsumi M., Sawada M., Sakita S., Ashikaga T., Numano F.: Ibudilast modulates platelet-endothelium interaction mainly through cyclic GMP-dependent mechanism. J. Cardiovasc. Pharmacol., 2000; 36: 65-70

[38] Ledeboer A., Hutchinson M.R., Watkins L.R., Johnson K.W.: Ibudilast (AV-411). A new class therapeutic candidate for neuropathic pain and opioid withdrawal syndromes. Expert Opin. Investig. Drugs, 2007; 16: 935-950

[39] Ledeboer A., Liu T., Shumilla J.A., Mahoney J.H., Vijay S., Gross M.I., Vargas J.A., Sultzbaugh L., Claypool M.D., Sanftner L.M., Watkins L.R., Johnson K.W.: The glial modulatory drug AV411 attenuates mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain. Neuron Glia Biol., 2006; 2: 279-291

[40] Lee J.Y., Cho E., Ko Y.E., Kim I., Lee K.J., Kwon S.U., Kang D.W., Kim J.S.: Ibudilast, a phosphodiesterase inhibitor with anti-inflammatory activity, protects against ischemic brain injury in rats. Brain Res., 2012; 1431: 97-106

[41] Lilius T.O., Rauhala P.V., Kambur O., Kalso E.A.: Modulation of morphine-induced antinociception in acute and chronic opioid treatment by ibudilast. Anesthesiology, 2009; 111: 1356-1364

[42] Lolis E.: Glucocorticoid counter regulation: macrophage migration inhibitory factor as a target for drug discovery. Curr. Opin. Pharmacol., 2001; 1: 662-668

[43] Loughney K., Snyder P.B., Uher L., Rosman G.J., Ferguson K., Florio V.A.: Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase. Gene, 1999; 234: 109-117

[44] Maurice H.D., Ke H., Ahmad F., Wang Y., Chung J., Manganiello V.C.: Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. Nat. Rev. Drug Discov., 2014; 13: 290-314

[45] Mizuno T., Kurotani T., Komatsu Y., Kawanokuchi J., Kato H., Mitsuma N., Suzumura A.: Neuroprotective role of phosphodiesterase inhibitor ibudilast on neuronal cell death induced by activated microglia. Neuropharmacology, 2004; 46: 404-411

[46] Mo M., Erdelyi I., Szigeti-Buck K., Benbow J.H., Ehrlich B.E.: Prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy by lithium pretreatment. FASEB J., 2012; 26: 4696-4709

[47] Nitu A.N., Wallihan r., Skljarevski V., Ramadan N.M.: Emerging trends in the pharmacotherapy of chronic pain. Expert Opin. Investig. Drugs, 2003; 12: 545-559

[48] Ohashi M., Ohkubo H., Kito J., Nishino K.: A new vasodilator 3-isobutyryl-2-isopropylpyrazolo[1,5-a] pyridine (KC-404) has a dual mechanizm of action on platelet aggregation. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1986; 283: 321-334

[49] Ohtomo H.: Effect of ibudilast (Ketas) in preventing the recurrence of cerebral infarction. Yakuri to Rinsho (Jpn. Pharmacol. Ther.), 1995; 23: 139-157

[50] Phase I Safety Interaction Trial of Ibudilast With Methamphetamine. www.ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01217970 (27.08.2014)

[51] Phase IIa Study of AV411, a Glial Activation Inhibitor, for Opioid Withdrawal. www.ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT00723177 (11.11.2016)

[52] Poulsen J.N., Larsen F., Duroux M., Gazerani P.: Primary culture of trigeminal satellite glial cells: a cell-based platform to study morphology and function of peripheral glia. Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol., 2014; 6: 1-12

[53] Ramirez A.D., Smith S.M.: Regulation of dopamine signaling in the striatum by phosphodiesterase inhibitors: novel therapeutics to treat neurological and psychiatric disorders. Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem., 2014; 14: 72-82

[54] Rile G., Yatomi Y., Qi r., Satoh K., Ozaki Y.: Potentiation of ibudilast inhibition of platelet aggregation in the presence of endothelial cells. Thromb. Res., 2001; 102: 239-246

[55] Rodgers K.M., Bercum F.M., McCallum D.L., Rudy J.W., Frey L.C., Johnson K.W., Watkins L.R., Barth D.S.: Acute neuroimmune modulation attenuates the development of anxiety-like freezing behavior in an animal model of traumatic brain injury. J. Neurotrauma, 2012; 29: 1886-1897

[56] Roger T., David J., Glauser M.P., Calandra T.: MIF regulates innate immune responses through modulation of Toll-like receptor 4. Nature, 2001; 414: 920-924

[57] Rolan P., Gibbons J.A., He L., Chang E., Jones D., Gross M.I., Davidson J.B., Sanftner L.M., Johnson K.W.: Ibudilast in healthy volunteers: safety, tolerability and pharmacokinetics with single and multiple doses. Br. J. Clin. Pharmacol., 2008; 66: 792-801

[58] Rolan P., Hutchinson M., Johnson K.: Ibudilast: a review of its pharmacology, efficacy and safety in respiratory and neurological disease. Expert Opin. Pharmacother., 2009; 10: 2897-2904

[59] Sanftner L.M., Gibbons J.A., Gross M.I., Suzuki B.M., Gaeta F.C., Johnson K.W.: Cross-species comparisons of the pharmacokinetics of ibudilast. Xenobiotica, 2009; 39: 964-977

[60] Schmidt C.J., Chapin D.S., Cianfrogna J., Corman M.L., Hajos M., Harms J.F., Hoffman W.E., Lebel L.A., McCarthy S.A., Nelson F.R., Proulx-LaFrance C., Majchrzak M.J., Ramirez A.D., Schmidt K., Seymour P.A. i wsp.: Preclinical characterization of selective phosphodiesterase 10A inhibitors: a new therapeutic approach to the treatment of schizophrenia. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2008; 325: 681-690

[61] Schwarz J.M., Hutchinson M.R., Bilbo S.D.: Early-life experience decreases drug-induced reinstatement of morphine CPP in adulthood via microglial-specific epigenetic programming of anti-inflammatory IL-10 expression. J. Neurosci., 2011; 31: 17835-17847

[62] Schwarz J.M., Smith S.H., Bilbo S.D.: FACS analysis of neuronal-glial interactions in the nucleus accumbens following morphine administration. Psychopharmacology, 2013; 230: 525-535

[63] Shah A., Silverstein P.S., Singh D.P., Kumar A.: Involvement of metabotropic glutamate receptor 5, AKT/PI3K signaling and NF-κB pathway in methamphetamine-mediated increase in IL-6 and IL-8 expression in astrocytes. J. Neuroinflammation, 2012; 9: 52

[64] Shi X., Leng L., Wang T., Wang W., Du X., Li J., McDonald C., Chen Z., Murphy J.W., Lolis E., Noble P., Knudson W., Bucala r.: CD44 is the signaling component of the macrophage migration inhibitory factor-CD74 receptor complex. Immunity, 2006; 25: 595-606

[65] Shinohara Y., Kusunoki T., Nakashima M.: Clinical efficacy of ibudilast on vertigo and dizziness observed in patients with cerebral infarction in the chronic stage – a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with a run-in period. Neurol. Ther., 2002; 19: 177-187

[66] Siuciak J.A., Chapin D.S., Harms J.F., Lebel L.A., McCarthy S.A., Chambers L., Shrikhande A., Wong S., Menniti F.S., Schmidt C.J.: Inhibition of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: a novel approach to the treatment of psychosis. Neuropharmacology, 2006; 51: 386-396

[67] Snider S.E., Hendrick E.S., Beardsley P.M.: Glial cell modulators attenuate methamphetamine self-administration in the rat. Eur. J. Pharmacol., 2013; 701: 124-130

[68] Snider S.E., Vunck S.A., van den Oord E.J., Adkins D.E., McClay J.L., Beardsley P.M.: The glial cell modulators, ibudilast and its amino analog, AV1013, attenuate methamphetamine locomotor activity and its sensitization in mice. Eur. J. Pharmacol., 2012; 679: 75-80

[69] Soderling S.H., Bayuga S.J., Beavo J.A.: Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999; 96, 7071-7076

[70] Sone H., Okuda Y., Asakura Y., Asano M., Mizutani M., Bannai C., Yamashita K.: Efficacy of Ibudilast on lower limb circulation of diabetic patients with minimally impaired baseline flow: a study using color Doppler ultrasonography and laser Doppler flowmetry. Angiology, 1995; 46: 699-703

[71] Souness J.E., Villamil M.E., Scott L.C., Tomkinson A., Giembycz M.A., Raeburn D.: Possible role of cyclic AMP phosphodiesterases in the actions of ibudilast on eosinophil thromboxane generation and airways smooth muscle tone. Br. J. Pharmacol., 1994; 111: 1081-1088

[72] Suzumura A., Ito A., Mizuno T.: Phosphodiesterase inhibitors suppress IL-12 production with microglia and T helper 1 development. Mult. Scler., 2003; 9: 574-578

[73] Suzumura A., Ito A., Yoshikawa M., Sawada M.: Ibudilast suppresses TNFα production by glial cells functioning mainly as type III phosphodiesterase inhibitor in the CNS. Brain Res., 1999; 837: 203-212

[74] Takahashi M., Terwilliger r., Lane C., Mezes P.S., Conti M., Duman r.S.: Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP-specific phosphodiesterase 4A and 4B isoforms. J. Neurosci., 1999; 19: 610-618

[75] Takuma K., Lee E., Enomoto r., Mori K., Baba A., Matsuda T.: Ibudilast attenuates astrocyte apoptosis via cyclic GMP signalling pathway in an in vitro reperfusion model. Br. J. Pharmacol., 2001; 133: 841-848

[76] Targeting Glial Inhibition to Attenuate Chronic Migraine: An international double – blind, randomized, placebo-controlled trial of ibudilast. www.ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01389193 (28.12.2015)

[77] Threlfell S., Sammut S., Menniti F.S., Schmidt C.J., West A.R.: Inhibition of phosphodiesterase 10A increases the responsiveness of striatal projection neurons to cortical stimulation. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2009; 328: 785-795

[78] Tominaga Y., Nakamura Y., Tsuji K., Shibata T., Kataoka K.: Ibudilast protects against neuronal damage induced by glutamate in cultured hippocampal neurons. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996; 23: 519-523

[79] Tu Z., Fan J., Li S., Jones L.A., Cui J., Padakanti P.K., Xu J., Zeng D., Shoghi K.I., Perlmutter J.S., Mach r.H.: Radiosynthesis and *in vivo* evaluation of [^{11}C]MP-10 as a PET probe for imaging PDE10A in rodent and non-human primate brain. Bioorg. Med. Chem., 2011; 19: 1666-1673

[80] Verhoest P.R., Chapin D.S., Corman M., Fonseca K., Harms J.F., Hou X., Marr E.S., Menniti F.S., Nelson F., O'Connor r., Pandit J., Proulx-Lafrance C., Schmidt A.W., Schmidt C.J., Suiciak J.A., Liras S.: Discovery of a novel class of phosphodiesterase 10A inhibitors and identification of clinical candidate 2-[4-(1-methyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-quinoline (PF-2545920) for the treatment of schizophrenia. J. Med. Chem., 2009; 52: 7946-7949

[81] Vitolo O.V., Sant'Angelo A., Costanzo V., Battaglia F., Arancio O., Shelanski M.: Amyloid beta-peptide inhibition of the PKA/CREB pathway and long-term potentiation: reversibility by drugs that enhance cAMP signaling. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002; 99: 13217-13221

[82] Wakita H., Tomimoto H., Akiguchi I., Lin J.X., Ihara M., Ohtani r., Shibata M.: Ibudilast, a phosphodiesterase inhibitor, protects against white matter damage under chronic cerebral hypoperfusion in the rat. Brain Res., 2003; 992: 53-59

[83] Wang H., Mei Z.I., Zhong K.L., Hu M., Long Y., Miao M.X., Li N., Yan T.H., Hong H.: Pretreatment with antiasthmatic drug ibudilast ameliorates Aβ1-42-induced memory impairment and neurotoxicity in mice. Pharmacol. Biochem. Behav., 2014; 124: 373-379

[84] Watkins L.R., Hutchinson M.R., Johnston I.N., Maier S.F.: Glia: novel counter-regulators of opioid analgesia. Trends Neurosci., 2005; 28: 661-669

[85] Watkins L.R., Hutchinson M.R., Ledeboer A., Wieseler-Frank J., Milligan E.D., Maier S.F.: Glia as the "bad guys": implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. Brain Behav. Immunol., 2007; 21: 131-146

[86] Wayman C., Phillips S., Lunny C., Webb T., Fawcett L., Baxendale r., Burgess G.: Phosphodiesterase 11 (PDE11) regulation of spermatozoa physiology. Int. J. Impot. Res., 2005; 17: 216-223

[87] Weber C., Kraemer S., Drechsler M., Lue H., Koenen r.R., Kapurniotu A., Zernecke A., Bernhagen J.: Structural determinants of MIF functions in CXCR2-mediated inflammatory and atherogenic leukocyte recruitment. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2008; 105: 16278-16283

[88] Yang L., Calingasan N.Y., Lorenzo B.J., Beal M.F.: Attenuation of MPTP neurotoxicity by rolipram, a specific inhibitor of phosphodiesterase IV. Exp. Neurol., 2008; 211: 311-314

[89] Yoshikawa M., Suzumura A., Ito A., Tamaru T., Takayanagi T.: Effect of phosphodiesterase inhibitors on nitric oxide production by glial cells. Tohoku J. Exp. Med., 2002; 196: 167-177

[90] Yoshioka A., Shimizu Y., Hirose G., Kitasato H., Pleasure D.: Cyclic AMP-elevating agents prevent oligodendroglial excitotoxicity. J. Neurochem., 1998; 70: 2416-2423

[91] Yoshioka M., Suda N., Mori K., Ueno K., Itoh Y., Togashi H., Matsumoto M.: Effects of ibudilast on hippocampal long-term potentiation and passive avoidance responses in rats with transient cerebral ischemia. Pharmacol. Res., 2002; 45: 305-311

[92] Zhaleh M., Panahi M., Ghafurian Broujerdnia M., Ghorbani r., Ahmadi Angali K., Saki G.: Role of phosphodiesterase inhibitor Ibudilast in morphine-induced hippocampal injury. J. Inj. Violence Res., 2014; 6: 72-78

[93] Zhang H.T., Huang Y., Jin S.L., Frith S.A., Suvarna N., Conti M., O'Donnell J.M.: Antidepressant-like profile and reduced sensitivity to rolipram in mice deficient in the PDE4D phosphodiesterase enzyme. Neuropsychopharmacology, 2002; 27: 587-595

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.