

Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Nörolojide Kullanımı

Ö. Faruk TURAN*
Nihat BALKIR*

ÖZET

Klinik çalışmalar kalsiyum kanal blokerinin (KKB) anevrizmal subaraknoid kanamaya sekonder vazospazma bağlı kötü nörolojik gidişi azalttığı ve önlediğini düşündürmektedir. KKB nin akut serebral iskemik infarktta nörolojik gidişi düzeltmedeki terapötik rolü için halen ilave bilgilerin desteği gereklidir. Flunarizin ve nifedipinin intraktıbl epilepsili hastaların tedavisinde faydalı ilaç olduğu belirtilmektedir. KBB leri migren profilaksisi ve küme baş ağrısı tedavisinde etkilidirler. Son olarak, Flunarizinin vertigoda etkili olduğu gösterilmiştir.

SUMMARY

The Application of Calcium Channel Blockers in Neurology

Clinical trials have suggested the efficacy of calcium channel blockers (CCB) for prevention or reduction of poor neurologic outcome due to vasospasm secondary to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Additional information is still required to support a therapeutic role of CCB to improve neurologic outcome in acute ischemic cerebral infarction. Flunarizine and nifedipine have been reported as useful drugs in the

* U.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı.

management of patients with intractable epilepsy. CCB are effective in prophylaxis of migraine and cluster headache treatment. Finally, flunarizine showed to be effective in vertigo.

GİRİŞ

İntraselular kalsiyum homeostazı 3 büyük bağımsız sistem tarafından module edilirler. Bunlar 1- voltaja bağlı kalsiyum kanalları (VBKK), 2- Reseptöre veya nörotransmittere bağlı kalsiyum kanalları (RBKK), 3- İntrensek mekanizmalardır. VBKK ve RBKK arasındaki ayırım kesin değildir. Bu iki sistem birbirini etkileyebilmektedir. Çeşitli hücrelerde voltaja bağlı üç subtip kanal tanımlanmıştır. Bunlar geçici (T), ara (N) tip voltaja bağlı kanallardır. Bu kanallar kalsiyum kanal blokerlerine (KKB) duyarlı değildirler¹. Uzun etkili (L) VBKK ları, dihidropridin agonist ve antagonistleri tarafından module edilirler². KKB Tablo: I'de gösterilmiştir.

Tablo: I - Kalsiyum Kanal Blokerleri³

Dihidropiridinler	Nifedipin, nimodipin, nikardipin, nizoldipin, isradipin, felodipin, nitrendipin
Fenil alkilaminler	Verapamil
Benzotiazepinler	Diltiazem
Diifenil alkilaminler	Prenilamin, lidoflazin
Piperazin derivelere	Flunarizin, Sınnarizin

İskemi durumunda VBKK, eksitör aminoasitlerin stimüle ettiği RBKK ve nonspesifik membran sızmaları sonucu kalsiyumun aşırı miktarda nörona girişi irrversibl değişikliklerde kritik rol oynayabilir. Artmış serbest intraseluler kalsiyum nedeniyle, kalsiyum homeostazı bozulmakta, yüksek enerji fosfat boşalımı ile fosfolipaz ve proteinaz aktivasyonu sonucu nöronal hücre membran parçalanması ile lökotiren, prostaglandin ve sitostatik serbest radikaller oluşur. Artmış serbest intrasellüler kalsiyum oksidatif fosforilasyonun engellenmesi, hücre solunum inhibisyonu sonunda, irrversibl hücre disfonksiyonu ve nöronal ölüm oluşur.

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN NÖROLOJİDE KULLANIMI

1- Akut İskemik Serebral İnfarkt:

Gelmers ilk defa 1984'de tek-kör plasebo kontrollu yaptığı çalışmada, nimodipinin akut iskemik serebral infarktlı 60 hastanın, disability skorunu azalttığını bildirdi⁴. Yine aynı araştırmacı akut iskemik stroklu 186 hastada yaptığı pros-

pektif, plasebo kontrollu randomize çalışmada ilk 24 saat içinde 120 mgr/gün nimodipin başlayarak 4 hafta sonunda yaptığı değerlendirmede mortalitenin belirgin azaldığını ve iyileşmenin erkeklerde daha iyi olduğunu belirtmişlerdir⁵. Yine aynı araştırmacı grubun, 5 merkezden gelen verilerle yaptıkları çift kör plasebo kontrollu çalışmada 120 mgr/gün nimodipin 4 hafta olan 781 hastanın, değerlendirilmesinde nimodipin alan grupta % 7.9, kontrol grubunda % 12.3 oranında eksitus olduğu ve mortaliteyi % 36 oranında sınırladığını bildirmişlerdir⁶. Holthoff ve ark., stroktan sonra 48 saat içinde başvuran CT de orta serebral arter infarktı olan 27 hastaya 5 gün süreyle 2 mgr/saat sürekli infüzyon, takiben 120 mgr/gün oral olarak 16 gün nimodipin ve plasebo vererek tedavi öncesi ve sonrası PET le değerlendirdi. Nimodipin alan grupta morfolojik olarak sağlam olan iki taraflı serebral ve serebellar yapılar içine alan bölgelerde glukozun bölgesel serebral metabolizma oranlarında artma izlendi⁷. Nimodipin alan ve SPECT le takip edilen 39 akut iskemik serebral infarktli hastanın, 1. hafta sonunda iskemik zonun periferinde (iskemik penumbra) serebral kan akımında belirgin artma görülmüştür⁸.

2- Subaraknoid Kanamalar:

Allen ve ark. 1983'de 125 anevrizmal kanamayı kapsayan multisentrik çalışmada nimodipin alan hastaların % 1.8'i, plasebo alan hastaların % 13.3 eksitus olduğunu ve nimodipin yan etkisinin olmadığını bildirmişlerdir⁹. Philippon ve ark. 81 hastaya 3 hafta süreyle 120 mgr/gün nimodipinle tedavi vererek vazospazma bağlı mortalite ve morbiditede belirgin azalma olduğunu gösterdiler¹⁰. Diğer bir çalışmada nimodipin alan 75 hastanın 3 aylık takiplerinde, plasebo alan 6 hastanın, nimodipin alan 1 hastanın öldüğünü, sadece vazospazma bağlı ölüm plasebo alanda % 14, nimodipin alan grupta ise ölüm olmadığı bildirilmiştir¹¹. 1988 Petruk ve ark. grade yüksek SAK'lı hastalara yüksek doz (540 mgr/gün) nimodipin alan 188 hastanın sonuçlarını bildirdiler. Sürekli iskemik nörolojik defisit nimodipin alan grupta (% 7) kontrol grubuna göre (% 2.4) belirgin azaldı. Anjiyografik olarak gösterilen vazospazmın şiddetinde ve insidansında bir fark bulunamadı¹².

Yakın tarihte Piccard ve ark. Brant'ın (British Aneurysm Nimodipine Trial) bulgularını yayınladılar. Bütün gradelerde, 21 gün 360 mgr/gün nimodipin ve plasebo alan 554 hastanın analizinde kötü gidişin nimodipin alan grupta % 40 belirgin olarak azaldığını belirttiler. Tedavi alan grupta serebral infarkt insidansı (% 34) belirgin düşmüş olarak bulundu¹³.

Öhman ve Heiskanen (1988) İ.V. nimodipin uygulamasını takiben oral tedavi verdiği ve cerrahiye verilen 215 hastanın sonuçlarını bildirdiler. Nimodipin alan grupta (% 1) plasebo alan grupta % 8 iskemik bozulma sonucu exitus görüldü. Erken anevrizma cerrahisi ve nimodipin alan grupta en iyi sonuç alındığı bildirilmiştir¹⁴.

Nimodipinden sonra vazospazm tedavisinde nicardipin büyük ilgi odağı olmuştur. Dozla ilgili yapılan bir çalışmada anevrizma SAK lı 67 hastaya 10 mgr/saat verildiğinde semptomatik vazospazm (% 3) daha düşük dozlarda (% 27) olduğu belirtilmiştir¹⁵. Nicardipinle yapılan bir başka çalışmada nicardipinle birlikte aminokaproik asit kullanıldığında vazospazm ve serebral iskeminin daha az görüldüğü belirtilmektedir¹⁶.

3- Epilepsi:

KKB yapılan klinik çalışmalarda, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetleri olan intraktıbl epilepsili 12 hastaya ilave ilaç olarak Nifedipin verildiğinde 3 ayın sonunda nöbet sıklığında, kontrol grubuna göre anlamlı düşme olduğu gösterilmiştir¹⁷. Sonder ve ark. yine refrakter epilepsili 20 hastaya ilave ilaç olarak nifedin verildiğinde bir değişiklik olmadığını belirtmiştir¹⁸. Overveg ve ark. çift-kör, plasebo kontrollu, parsiyel kompleks ve sekonder jeneralize nöbetleri olan 30 hastaya monoterapiye ilave ilaç olarak flunarizin vererek nöbet sıklığında anlamlı düşme bulduklarını kaydettiler¹⁹.

4- Migren

KKB leri migren profilaksisinde ve küme baş ağrısının tedavisinde etkilirdir ve iyi tolere edilirler. Birçok baş ağrısı uzmanı KKB ni ikinci veya üçüncü sırada kullanırlar. Akut migren krizinde etkileri yoktur. Küme baş ağrısında KKB, etkinlik ve uzun kullanımın emniyeti bakımından metiserjid, lityum ve kortikosteroidlere üstündür. Çocukluk yaş grubunda sadece flunarizinle yapılmış çalışma vardır³.

5- Vertigo

Deneysel çalışmalarda, insan santral vertigo ve labirent olaylarına bağlı vertigoda flunarizinin etkili olduğu gösterilmiştir²⁰.

KAYNAKLAR

1. WONG M.C.W., HALEY, E.C.J.R.: Calcium antagonists: Stroke therapy, coming of age. Stroke: 21(3): 494-501, 1990.
2. MILLER, R.J.: Multipl calcium channels and neuronal function. Science 235: 46-52, 1987.
3. SOLOMON, G. D.: The actions and uses calcium channel blockers in migraine and cluster headache. Headache Quarterly 1: 152-159, 1990.
4. GELMER, H.J.: The effects of nimodipine on the clinical course of patients with acute ischemic stroke. Acta. Neurol. Scand. 69: 232-239, 1984.

5. GELMER, H.J., GORTER, K., WEERDT, C.J., WIEZER, H.J.A.: A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 318: 203-207, 1988.
6. GELMER, H.J., HENNERICI, M.: Effect of nimodipine on acute ischemic stroke. Pooled results from five randomized trials. *Stroke* 1990: 21 (Suppl. IV), IV-81-IV-84, 1990.
7. HOLTTHOFF, U., BEIL, C., HARTMANN-KLOSTERKÖTLER, U., NEVELING, M. et al.: Effect of nimodipine on glucose metabolism in the course of ischemic stroke. *Stroke* 21 (Suppl. IV) IV-95-IV-97, 1990.
8. FIESCHI, C., ARGENTINO, C., TONI, D., POZZILI, C.: Calcium antagonists in ischemic stroke: *Journal of cardiovascular pharmacology* 12 (Suppl. 6) 583-585, 1988.
9. ALLEN, G.S., AHN, H.S., PREZIOSI, T.J., BATTYE, R. et al.: Cerebral arterial spasm - A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage: *N. Engl. J. Med.* 308: 619-624, 1983.
10. PHILIPPON, J., GROB, R., DOGREON, F., GUGGIARI, M. et al.: Prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage: A controlled study with nimodipine. *Acta. Neurochir.* 82: 110-114, 1986.
11. NEIL-DWYER, G., MEE, E., DORRANCE, D., LOWE, D.: Early intervention with nimodipine in subarachnoid haemorrhage. *Eur. Heart. J.* 8: 41-47, 1987.
12. PETRUK, K.C., WEST, M., MOHR, G., WEIR, B.K.A. et al.: Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients *J. Neurosurg.* 68: 505-517, 1988.
13. PICKARD, J.D., MURRAY, G.D., ILLINGWORTH, R., SHAW, M.D.M. et al.: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: *British Aneurysm Nimodipine Trial, Br. Med. J.* 298: 636-642, 1989.
14. ÖHMAN, J., HEISKANEN, O.: Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid haemorrhage and surgery: *J. Neurosurg* 69: 683-686, 1988.
15. FLAMM, E.S., ADAMS, H.P.J.R., BECK, D.W., PINTO, R.S.: Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: *J. Neurosurg* 68: 393-400, 1988.
16. BECK, D.W., ADAMS, H.P., FLAMM, E.S., GODERSKY, J.C.: Combination of aminocaproic acid and nicardipine in treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage *Stroke*: 19: 63-67, 1988.
17. LARKIN, J.G., BUTLER, E., BRODIE, M.J.: Nifedipine for epilepsy? A pilot study. *Brith. Med. J.* (296): 530-531, 1988.
18. SANDER, JWAS, TREVISOL-BITTENCOURT: Nifedipine as an add on

drug in the management of refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 6: 82-84, 1990.

19. OVERWEG, J., BINNIE, C.D., MEIJER, J.W.A., MEINARDI, H.: Double-blind placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. *Epilepsia* 25(2): 217-222, 1984.
20. OLESEN, J.: Calcium antagonist in migraine and vertigo, *Eur. Neurol.* 30 (Suppl. 2), 31-34, 1990.

Yard. Doç. Dr. Ö. Faruk TURAN

U.Ü. Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Görükle - BURSA