



PSİKİYATRİDE KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN KULLANIM ALANLARI

—THE USE OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN PSYCHIATRY—

Dr. Ercan ABAY*, Dr. Nezh ERADAMLAR**, Dr. Armağan SAMANCI***

ÖZET: Bir kalsiyum kanal blokleri olan verapamilin bazı psikiyatrik bozukluklarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Keza, verapamilin psikiyatride kullanım alanı zamanla genişlemektedir. Bu yazı verapamille ilgili bazı hipotezler de dahil olmak üzere onunla yapılan klinik çalışmaların sonuçlarını gözden geçirir.

Anahtar sözcükler: Ca⁺⁺ kanal blokleri, verapamil, antimanik etki

SUMMARY: Verapamil, a calcium-channel blocker has also been shown to be effective in some psychiatric disorders. Anyway, its use in psychiatric practice has been widening in time. This article reviews the results of clinical studies including certain hypothesis regarding verapamil.

Key words: Ca⁺⁺ channel blockers, verapamil, antimanic effect

Kalsiyum antagonistleri gerek koroner damar düz kas hücrelerinin ve gerekse myokard hücrelerinin membranındaki kalsiyum kanallarından ekstraselüler kalsiyumun hücre içine girişini bloke eden ilaçlardır. Bunlara kalsiyum giriş blokleri veya kalsiyum kanal blokleri adı verilmesi daha uygundur. Çünkü kalsiyum antagonisti deyimi yanıltıcıdır ve bu ilaçların hücre içinde veya dışında kalsiyum bağlayan yerlere karşı kalsiyumla yarışmaya girmek suretiyle onu antagonize ettiği anlamına gelebilir. Halbuki sözkonusu ilaçların hücre membranı içinden geçen kalsiyum kanallarını tıkayıcı etkileri dışında kalsiyumla ilişkili başka direkt etkileri yoktur. Kalsiyum antagonistleri gerek efor anginasında gerekse vazospastik angina güçlü terapötik etkinliği olan ilaçlardır. Koroner ve arteriollerini genişletirler. Periferik vasodilatör etki gösterir ve myokard kontraktilesini deprese ederler (13).

Son zamanlarda kalsiyum antagonistlerinin özellikle verapamilin psikiyatride kullanım alanına girdiği görülmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalara girmeden önce intraselüler kalsiyum mekanizmasını incelemek konuyu daha iyi anlamak açısından yararlı olacaktır.

INTRASELLÜLER KALSİYUM
MEKANİZMASI

Temel intraselüler mesaj taşıyıcılarından biri

olan kalsiyum hücre içindeki eylemleri emosyonel regülasyonun sağlandığı sentral sistemlerde daha da önemli olabilir.

Diğer dokularda olduğu gibi beyinde de intraselüler kalsiyum iyonlarının sonu çok karışıktır. Serbest kalsiyum ion seviyeleri hücre dışında veya hücre içindeki depo sahalarında sodyum mübadelesiyle, kalsiyum akım kanallarının inaktivasyonu ile ve kalsiyum iyonlarını intraselüler makromoleküllerle birleştirilerek, kritik seviyelerin altında tutulur.

Kalsiyum akımı makromoleküller yapılar olan kalsiyum kanalları vasıtasıyla olur. Bu kanallar aksiyon potansiyelinin yayılması ile veya uygun reseptör alanına bir nörotransmitter ya da hormonun bağlanması ile açılırlar, keza intraselüler serbest kalsiyum ion konsantrasyonu, hücre membranının iç yüzeyindeki intraselüler depolaran kalsiyum serbestleştirilmesi ile artırılabilir.

Serbest kalsiyum seviyelerinde çok hafif artışlar bile intraselüler süreci tetikleyen serbest kalsiyum ion konsantrasyonlarını kritik miktarlara götürebilir. Bu olay kalsiyum iyonları kalmodulin olarak bilinen bir regülatör proteine bağlandıktan sonra oluşur. Beyin dokularında nörotransmitter sentezi intraselüler kalsiyum ion seviyelerine bağlıdır.

Kalsiyum iyonları ile birleşen kalmodulin adenilat siklazı situmule eder. Adenilat siklaz cAMP oluşumunu katalize eder. Bu da tirozin hidroksi-

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1. Psikiyatri Birimi Şef Muavini

** Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 2. Psikiyatri Birimi Başasıstani

*** Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 4. Psikiyatri Birimi Asıstani

lazı aktive eder. Tirozin hidröksilaz ise norepinefrin sentezinde bir derece belirleyen adımdır. Sentez eden norepinefrin miktarı cAMP katabolize eden kalsiyumla uyarılan fosfodiesteraz ve sitoplazmadan serbest kalsiyum iyonların uzaklaştırılması ile düzenlenir. Ayrıca Ca iyonları, beyin sinaptozomlarından çeşitli mekanizmalarla nörotransmitter salınımından ve postsinaptik membran konfigürasyonunu değiştiren kalsiyumla uyarılmış membran fosforilazı vasıtasıyla α 1 ve α 2 adrenoreseptör duyarlılığını etkilemeden sorumludur (6).

DUYGULANIM BOZUKLUKLARINDA İNTRASELLÜLER KALSİYUM İONLARININ ROLÜ HİPOTEZİ

Kalsiyum iyonlarının hücre içine aşırı akım ve/veya intrasellüler depolardan artmış immobilizasyonu (tetik miktarlarda) koroner damarlarda vazospazmla ilgili hiperaktif hücre sürecinin etiyolojisinde gösterilmektedir. Acaba benzer bir model duygulanım bozuklukları ile ilgili olduğu düşünülen sistemlerdeki hücresele hiperaktiviteye uygulanabilir mi?

Bu soruya olan yaklaşımlardan birisi intrasellüler kalsiyum homeostazının (biojenik aminler üzerindeki) bozukluklarının muhtemel etkilerinin hesabına katılmasıdır.

Yeterince anlaşılır olmamasına rağmen, manide norepinefrin gibi nörotransmitterin oluşumu, serbestleşmesi ve buna denk gelen beyin bölgeleindeki reseptör duyarlılığının artması hipotezi (depresyondaki olay bunun tersidir), halen önemli bir destek görmektedir. Spekülasyon nörotransmitter dinamiklerindeki değişikliklerin intrasellüler kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklerden geldiğini farzeder. Artmış intrasellüler kalsiyum iyon seviyeleri nörotransmitterlerin hem artmış sentezini hem de eksositozunu stimüle edebilir. Postsinaptik reseptör alanında ise artmış intrasellüler kalsiyum, norepinefrine karşı reseptör sensitivitesini etkileyen membran fosforilazını uyarır. Böylece aynı miktar nörotransmittere daha yüksek bir cevap verilir. Bazı gözlemler, manide hücrede kalsiyum konsantrasyonlarının arttığı spekülasyonu ile beraberlik göstermektedir. İlk önce eritrosit içi ve total Na seviyesi manide artar. Kalsiyum iyonları hücre içinde Na ile bir paralellik gösterdiğinde, bu vakalarda artar. Ayrıca direkt intrasellüler Ca ölçilememesine rağmen mizaç ile eritrosit içi Ca^{++} ATP ve aktivitesinin arasında güçlü bir ilişki olduğu, duygulanım bozukluğu olan hastalarda gözlenmiştir. Kalsiyum metabolizmasını etkileyen ilaçların etkinliğinden yola çıkarak kalsiyumun manide rol oynadığını düşünerek tehlikeli olmasına rağmen, intrasellüler Ca^{++} metabolizmasında etkin bazı ilaçlar manide tedavi edicidir. Örneğin, kalmoduline bağlanan fenotiazinler ve B adrenerjik blokerler gibi serbest intrasellüler

Ca iyonlarını azaltan kalsitonin manik hastalarda ajitasyonu azaltır. Eğer nörotransmitterlerin fonksiyonel artışı veya reseptör sensitivitesinin bunlara karşı artışı manide mevcutsa (beyindeki kritik alanlardaki nöronların presinaptik ve postsinaptik uçlarındaki kalsiyum iyon konsantrasyonlarının artışı ile ilgili olarak) lityum intrasellüler kalsiyum iyon seviyelerini azaltarak bu durumu düzeltebilir. O zaman şu soru ortaya çıkar. Lityum depresyondaki etkinliği intrasellüler Ca iyon seviyeleri ile mi ilgilidir? Elbette azalmış intrasellüler Ca seviyelerinin olduğu depresyonda Ca antagonizması ile düzelme beklenemez.

Bununla beraber in vitro ve gözlem önemlidir.

1- Ca konsantrasyonlarındaki hafif artış kalmoduline dayanan beyin adenilat siklazını artırır, ancak daha fazla artışlarda bu inhibe edilir.

2- cAMP, çok düşük veya çok yüksek kalsiyum konsantrasyonları ile azaltılır.

3- Mitokondrideki aşırı Ca iyonu bunun fonksiyonunu inhibe eder.

Buradan şu hipotezi çıkartmak mümkündür. Depresyonda intrasellüler Ca seviyeleri çok aşırı derecede artar bu da nörotransmitter sentez ve salınımını düşürür veya postsinaptik reseptörlerin bunlara karşı olan sensitivitesini azaltır. Lityum Ca seviyelerini düşürerek tedavi edici rol oynar. Ancak bu durumda aşırı kalsiyum konsantrasyonundaki ilk düşüş manideki duruma benzer bir durum oluşturur. Daha sonraki normal seviyelere düşüş ise normal fonksiyonu sağlayacaktır.

Bu hipotezi destekleyen bulgu, lityuma cevap veren depresif hastalarda ilk 2 hafta esasında geçici bir hipomani periyodunun gözükmesidir (6).

İlk çıkarılan kalsiyum antagonisti olan Verapamil'in psikiyatride kullanım alanları bugün için

- 1- Manik hecme,
- 2- Unipolar depresyon,
- 3- Şizofreni,
- 4- Tardif diskinezi,
- 5- Fensiklidin (PCP) intoksikasyonu,
- 6- Tourette bozukluğu'dur.

Şimdi bu alanlarda yapılan çalışmalarını sırasıyla gözden geçireceğiz.

1- MANİK HECME

Verapamille ilk çalışmayı yapan Dubovsky ve arkadaşlarının (1982) ilk vakalarında, DSM-II tanı ölçütlerine göre manik epizod tanısı olan 53 yaşındaki beyaz hasta günde 2 defa 80 mg. verapamille tedavi edilmiş ve ilk 3 gün içinde herhangi bir değişiklik oluşmamasına rağmen 5. gün civarında bir aydan beri ilk defa uyumuş ve bununla uyumlu olarak Manik Derecelendirme Skalası puanları düşmüştür. 2. hafta semptomlar azalmıştır. 3. hafta tedaviden sonra verapamil plasebo ile değiştirilmiş, bunun üzerine 3 gün sonra hasta erken saatlerde kalkmış, uykusuzluk şikayetleri ye-

niden başlamış ve semptomlar yeniden ortaya çıkmıştır. Plasebo tedavisinin 9. gününde hasta hastaneye başvurduğu anki durumuna dönmüştür (6).

Yine Dubovsky ve arkadaşları 1986'da ciddi derecede akut manik 7 hastada verapamili kullanmışlar ve 5 olguda ileri derecede düzelme saptamışlardır (8).

Giannini ve arkadaşlarınınca (1984) Ohio Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada; DSM-III ölçütlerine göre manik epizod tanısı konulmuş 12 hastanın her birine günde 4 defa 80 mg. verapamil verilmiş ve bu 30 gün sürmüştür. Bundan sonra 10 gün hastalar plasebo almış ve bu dönem bir temizlenme dönemi olarak belirlenmiştir. Bunu takiben 30 gün süre ile hastalar lityum kan seviyelerini 0.84 ile 1.26 mEq/l.de tutan seviyelerde lityum almışlardır. Çalışma sonunda verapamil ve lityumun plaseboya göre üstün oldukları fakat birbirleri arasında herhangi bir fark bulunmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda lityuma refrakter ya da lityumun yan etkilerinin tolere edilemediği vakalarda verapamilin kullanılabilceği belirtilmiştir (9).

Giannini ve arkadaşlarınınca (1985) manik vakalarda verapamil ile klonidinin karşılaştırmalı yapılan çalışmalarında verapamilin klonidine üstün olduğu ortaya çıkmıştır. Verapamil gerginliği, anksiyeteyi ve eksitasyonu azaltmada istatistiki olarak klonidine üstünlük göstermiştir. Çalışmada klonidinin hipertansif etkisi yan etki olarak şikayetlere yol açmasına rağmen verapamil ile ilgili herhangi bir şikayet dile getirilmemiştir (10).

M.Dose ve arkadaşları (1984), 8 manik hastadan 7'sinde 320-480 mg/günlük dozlarda verapamille iyi cevap verdiğini bildirmişlerdir (5).

Gitlin ve Weiss (1984), manik epizodu lityumla kontrol altına alınan ancak daha sonra depresye olan ve antidepresan verildince de manik semptomatolojisi yeniden alevlenen hastalara verapamil vermişler ve semptomları kontrol altına almışlardır. Lityum daha sonra kesilmesine rağmen tedavi etkinliği sürmüştür (12).

Solomon ve Williarson (1986), bir manik vakada daha önce kullandığı lityumu hiperparatiroidik etkisi yüzünden kesilmesi üzerine ortaya çıkan manik semptomları verapamil ile tedavi etmişlerdir. Takiben ortaya çıkan depresif semptomlar için ise tedaviye bir antidepresan eklemiştir. Başka bir vakada ise lityumun hipotiroidik etkisi yüzünden kesilmesi üzerine tedaviye verapamille devam edilmiş kontrol altına alınan semptomlar yanında depresif ataklarda bir antidepresan ilave edilerek hasta uzun süre remisyonda tutulmuştur (19).

2- UNIPOLAR DEPRESYON

Verapamil tekrarlayıcı tek uçlu depresyon vakalarında da denenmiştir. Pollack ve Rosenbaum

(1987), endojen ya da nörotik depresyonlu 19 hastanın 240-400 mg/gün verapamil dozlarına haftanın barize değişen derecelerde cevap verdiklerini belirtmişlerdir. Bir major depresyon vakasında ise trisiklik antidepresanlara ek olarak ve idame tedavisinde tek başına verapamilin etkili olduğunu açıklamışlardır (17).

Dubovsky ve Frank (1985) trisiklik antidepresanlara cevap vermeyen depresye vakalarda phenelzin (MAOI) denemişler ancak 3 hafta içinde hipomani gelişmesi üzerine phenelzin ile birlikte verapamil vermişler ve manik semptomları kontrol altına almışlardır (7).

3- ŞİZOFRENİ

Verapamil mizaç bozukluklarından sonra şizofreni tedavisinde de denenmiştir. Pimozid ile verapamil arasında moleküller yapı benzerliği olduğu ileri sürülmüştür. Reseptör çalışmaları pimozidin de Ca kanal antagonisti olduğu ve verapamille benzer etkileri olduğunu göstermektedir. Ayrıca verapamil tedavisinde ortaya çıkan galaktoreminde verapamilin antipsikotik etkisi olduğu hipotezini desteklemektedir. Schepelern ve arkadaşları (1987), yaptıkları bir çalışmada verapamilin şizofrenlerde etkili olmadığını ancak buna MSS'deki etki dozuna ulaşılmasının yol açmış olabileceğini belirtmişlerdir (18).

Pickar ve arkadaşları (1987), verapamil verilen 7 kronik şizofrende 5 hafta süreyle yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında terapötik etkiye rastlamamışlardır. Çalışma sırasında saldırganlık, kooperasyon bozukluğu ve artmış emosyon gözlenmiştir. Verapamil BOS ve plazma HVA ve plazma prolaktin seviyelerinde artış meydana getirmiş, plazma 3-metoksi-4 hidrok-sifeniletlen glikol seviyesinde ise azalma meydana getirmiştir (16).

4- TARDİF DİSKİNEZİ

Barrow ve arkadaşları (1986), tardif diskinezi- li bir şizofrende hastanın patlayıcı impulsivitesini tedavi etmek için verapamil kullanırlarken tardif diskinezinin ortadan kalktığını görmüşler, verapamil dozunu düşürdüklerinde tardif diskinezinin yeniden ortaya çıktığını belirtmişlerdir (1).

5- FENSİKLİDİN (PCP) İNTOKSİKASYONU

PCP tedavisinde verapamilin etkinliği ilk olarak Altura tarafından ortaya atılmıştır. Bu bulguya, PCP'in köpek beyni serebral arterlerinde oluşturduğu spazmi, verapamilin düzeltmesi bulgusu ile varmışlardır. Bunu takiben Quirion ve Part verapamilin PCP'in bağlandığı yerleri değiştirdiğini fare beyinde göstermişlerdir. Bu iki bulgu verapamilin bir PCP antagonisti olarak işlev görebileceği varsayımını ortaya çıkarmıştır. Öte yan-

dan verapamilin PCP'nin etkilerini bariz derecede potansiyelize ettiği hususunda da hayvan deneylerine dayanan bulgular mevcuttur (14).

Montgomery (1985), uyanıklıkta ve müküller aktivitede ani değişikliklerle karakterize PCP intoksikasyonlu bir hastada kullanılan verapamil ile dramatik tedavi sağlamıştır. Birçok ilacın, PCP intoksikasyonu anamnezi alınmadığı için kullanıldığı ve tedavi sağlanmadığı vakada 11 saat süreli gözlem sırasında ajitasyon, tetani ve nistagmusu süren hastaya verapamil verilmesinden sonra tedavinin sağlanması ilacın bu etkisinin rastlantı olmadığını göstermiştir (15).

6- TOURETTE BOZUKLUĞU

Walsh ve arkadaşları (1986), Tourette bozukluğu gösteren bir vakada günde 3 defa 20 mg. verapamil vermişler ve hastada vokal ve motor tiklerin düzeldiğini, huzursuzluk ve kompülsiyon semptomlarının azaldığını, altı aylık tedaviden sonra verapamilin kesilmesi üzerine daha önce mevcut semptomların ortaya çıktığını gözlemişlerdir. Yeniden verapamil verilmesi üzerine olumlu cevap almışlardır (20).

Battal ve arkadaşları (1987), GATA'da 2 vaka da günde 80 mg. verapamil ile tiklerin ve anksiyenin 5 haftada azaldığını, uyarılara karşı kendilerini daha kolay kontrol edebildiklerini gözlemişlerdir (2).

Sonuç olarak intraselüler kalsiyum iyonlarının psikiyatrik bozukluklardaki rolü bugün için önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu konuda yapılan klinik çalışmalar umut vericidir. Halen Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde Arkonaç ve arkadaşları tarafından verapamilin manik hecmelerde etkinliğini araştıran bir çalışma devam etmektedir.

Kalsiyum antagonistlerinin ve özellikle verapamilin bugün için psikiyatrik hastalarda standart psikoaktif ilaçların yerini alamayacağını, ancak tedaviye dirençli olgularda bir alternatif olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- 1- Barrov N, Childs A: An anti tardive-dyskinesia effect of verapamil. Am J Psychiatr 1986, 143: 1485.
- 2- Battal S, Çetin M: Tourette Bozukluklarının tedavisinde kalsiyum antagonistleri. XXIII. Ulusal Pediatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi, İstanbul 1987.
- 3- Brotman, W, Farhadi A.M., Gelenberg A, J: Verapamil treatment of acute mania. J Clin Psychiatr 1986, 47 (3): 136-138.
- 4- Dubovsky S, Franks R. D, Lifschitz M, L, and Cohen P: Effectiveness of Verapamil in the Treatment of a manic patient. Am J Psychiatry, 1982, 139, 504.

- 5- Dose M, Amrich H.M, Cording C: Psyconeuroendocrinology 11, 1986, 2: 241-243.
- 6- Dubovsky S, Franks R: Intracellular calcium ions in affektive disofders: A review and a hypothesis. Biol Psychiatr, 1983, 17: 781.
- 7- Dubovsky S, Franks R, Schrier D: Phenelzine-induced hypomania. Effect of verapamil, Biol Psychiatr, 1985, 20: 1009-1014.
- 8- Dubovsky S, Franks R: Calcium antagonists in mania: A double-blind study of verapamil. Psych Research, 1986, 18: 309-320.
- 9- Giannini A. J, Houser W, L, Loisselle R.H, Giannini M, C, Price W, A: Antimanic Effects of Verapamil. Am J Psychiatry 1984, 141: 1602-1603.
- 10- Giannini A, J, Loisselle R, H, Price W, A, Giannini M, C: Comparison of Antimanic Efficacy of Clonidine and Verapamil. J Clin Pharmacol, 1985, 25: 307-308.
- 11- Gilman M, A, Sandyk R: How Does Verapamil Exert an Antimanic Effect. Am J Psychiatry, 1986, 143: 388
- 12- Gitlin M, J, Weiss J: Verapamil As Maintenance Treatment in Bipolar Illness. J Clin Psychopharmacol, 1984, 4: 341-343
- 13- Kayaalp, O: Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2, 1985 Ankara
- 14- McCann D, Smith C, M, Winter J C: A caution Against Use of Verapamil in Phencyclidine Intoxication. Am J Psychiatry, 1986, 143: 679
- 15- Montgomery P, T, Mueller M: Treatment of PCP Intoxication with Verapamil. Am J Psychiatry 1985, 142: 882
- 16- Pickar D et al: Clinical and Biochemical Effects of Verapamil Administration to Schizophrenic Patients, Arch Gen Psychiatry 1987, 44: 113-116
- 17- Pollack M, H, Rosenbaum J F: Verapamil in the Treatment of Recurrent Unipolar Depression. Biol Psychiatr 1987, 22: 776-779
- 18- Schepelem S, Koster A: Verapamil in Treatment of Severe Schizophrenia. Acta Psych Scand 1987, 75: 557-558
- 19- Solomon L, Williamson P: Verapamil in Bipolar Illness Can J Psychiatry 1986, 31: 442-444
- 20- Walsh T, L, Lavenstein B, Licamele W Bronheim S, O' Leary J: Calcium Antagonists in the Treatment of Tourette's Disorder. Am J Psychiatry, 1986, 143: 1467-1468