

Depresyon Tedavisinde Dihidropiridin Türevi Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Önemi

Importance of The Dihydropyridine Types Calcium Canal Bloklers on The Depression Treatment

Ahmet İnal, Nuran Küçük

Ercites Üniversitesi Tıp Fakültesi, tıbbi Farmakoloji AD, Kayseri

Yazışma Adresi: Ahmet İnal, Erciyes Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Merkez/Kayseri, E-mail: drahmetinal@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 15.07.2015

Kabul tarihi / Accepted: 03.11.2015

Özet

DSM IV kriterlerine göre iki haftadan daha uzun süren, çökkün duygudurum ya da günlük aktivitenin etkilenmesi depresyon olarak kabul edilir. Depresyon patofizyolojisi ve antidepresanların etki mekanizmaları ile ilgili artan bilgi birikimine rağmen, hastalığın tedavisine yüksek oranda cevap alınamaması ve bu cevabın da gecikmeyle görülmesi gibi klinik sorunlar nedeniyle, bu alanda yapılan prelinik çalışmalar önemini korumaktadır. Antidepresan etkili ajanların çoğu sinaptik aralıkta serotonin ya da norepinefrin geri alınımını baskılayarak etki gösterirler, fakat başka ilgisiz reseptörlere de bağlandıkları için birçok yan tesire sebebiyet verirler. Depresyonda kalsiyum iyonu regulasyonu bozulmuştur. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal antagonistleri farelerde davranışsal çaresizlik testlerinde araştırılmıştır. Sonuçlara göre dihidropiridinlerin antidepresan etkinliği olabilir.

Anahtar kelimeler: Depresyon, Dihidropiridin, Antidepresan

Abstract

According to the DSM IV, a person who suffers from depressive disorder must either have a depressed mood or a loss of interest or pleasure in daily activities consistently for at least a two week period. In spite of our increasing knowledge about the pathophysiology of depression and the mechanisms of antidepressant treatments, there are some unmet clinical needs like the high rate of lack of response to antidepressants and the time lag before the action of conventional therapeutics. Many agents with effective antidepressant agents action amplify serotonin or norepinephrine signaling by inhibiting reuptake at the synaptic cleft, but they also have many side-effects due to binding to unrelated receptors. Calcium ion is dysregulated in depression. The dihydropyridine calcium channel antagonists in the mouse behavioral despair test was investigated. According to the results there has been affirm that dihydropyridine's may have antidepressant efficacy.

Keywords: Depression, Dihydropyridine, Antidepressant

Giriş

Depresyonun tanımı

Depresyon, çökkün duygudurum, ilgi azalması, zihinsel yavaşlama, yoğunlaşma kaybı, karamsar düşünce, tahammülsüzlük, uyku ve iştahta

değişiklikler, enerjide azalma gibi çeşitli belirtilerle karakterize bir hastalıktır (1).

Depresyonun görülme sıklığı

Depresyon, tüm hastalıklar içinde % 4,4 oranında görülmektedir (2). Yaşam boyu yaygınlığı

(prevalansı) % 10 olarak bildirilmektedir (3). Kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülmektedir (2).

Depresyonun etyopatogenezi

Etyopatogenez tam olarak tanımlanmasa da bu konuda çeşitli hipotezler mevcuttur. Bu hipotezlerden en iyi bilineni biyojenik amin hipotezidir (4). Bu hipoteze göre monoaminlerin düzeyindeki azalmanın depresyona neden olduğu ileri sürülmektedir (4). Ancak amfetaminler ve kokain gibi noradrenalin ve dopamin gerialınımını güçlü bir şekilde baskılayan ilaçların belirgin bir antidepresan etki göstermemesi depresyonun tek başına bu hipotezle açıklanamayacağını göstermektedir (5).

Nörotransmitterler ya da metabolitlerinin düzeyleri üzerine tartışmalar yerini reseptör düzeyinde "up-regülasyon" ve "down-regülasyon" kavramlarının tartışılmasına bırakmış, bunlar da son yıllarda yerlerini, sinyal iletimi ve gen ekspresyonu kavramlarına bırakmışlardır (6).

Depresif ve normal hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS) yapılan doğrudan ölçümler, monoaminler dışında birçok nörotransmitter, nöromediatör ve hormonun da duygulanım bozukluğunda rolü olduğu görüşünü desteklemektedir. Örneğin; gama-aminobutirikasit (GABA), glutamat, asetilkolin (Ach), bazı nöropeptidler, nörotropik faktörler, somatostatin, kortikotropin salıveren faktör (CRF) ve tiotropin salgılatıcı hormonun (TRH) depresyon patogenezinde katılımı olduğuna dair pek çok kanıt elde edilmiştir (4,7, 8).

Depresyondaki bozukluğun esas olarak aminlerle ilişkili olduğu ancak aminlerin yanında iyon denge bozukluğunun da patogeneizde rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Birçok biyolojik süreçte

önemli rol oynayan kalsiyum homeostazındaki ve kalsiyum kanallarındaki işlev bozukluklarının organik ya da psikiyatrik birçok hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,6). Örneğin; yapılan bir çalışmada, hücre içi kalsiyum salınımındaki artışın bipolar hastalıkla ilişkili olduğu iddia edilmiştir (9). Yine başka bir çalışmada, bipolar depresif hastaların lenfosit ve trombositlerinde hücre içi kalsiyum seviyeleri önemli derecede yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin depresyon ataklarının tetiklenmesinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (9,10).

Hücre dışı kalsiyum düzeyindeki değişikliklerle duygulanımdaki değişikliklerin, uyanç seviyeleri, düşünce süreçleri ve kavrama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hiperkalseminin depresyon, stupor ve koma ile; hipokalseminin ise psikoz, deliryum ve duygudurum irritabilitesi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (10). Ayrıca tedavi edilen depresyonlu hastaların BOS'larında kalsiyum düzeyinin progresif olarak azaldığı gösterilmiştir (10).

Depresyonun kliniği

Çökkün duygudurum, enerji ve ilgi kaybı, suçluluk duyguları, yoğunlaşma güçlükleri, iştah azalması, ölüm ya da intihar düşünceleri vardır. Etkinlik düzeyinde, bilişsel yeteneklerde, konuşma ve vejetatif işlevlerde (uyku, iştah, cinsel etkinlik ve diğer biyolojik ritimler) değişiklikler bulunmaktadır. Bu değişiklikler hemen daima kişilerarası, toplumsal ve mesleki işlevsellikte bozulmayla sonuçlanır (11).

Depresyonun tedavisi

Antidepresan ilaçların keşfi tamamen tesadüfidir. Antidepresanların gelişimi, ancak son 50 yılda hızlı olarak gerçekleşmiştir. İlk defa monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI)'leri spesifik bir antidepresan olarak sentezlenmiştir. Aynı dönemde trisiklik antidepresan (TSA)'lar da tedaviye girmiştir. Daha sonraları serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI)

kullanıma girmiştir. Son on yılda ise serotonin norepinefrin gerilim inhibitörleri (SNRI), noradrenerjik spesifik serotoninergik antidepresanlar (NaSSA), serotonin reseptör antagonistleri (SARI), α_2 noradrenerjik antagonistleri, 5-HT_{1A} parsiyel agonistleri, tiazolobenzodiazepinler antidepresanlar ailesine katılmıştır. Siklik-adenozin-mono-fosfat (c-AMP)'ı metabolize eden fosfodiesteraz enzimi inhibisyonu yoluyla antidepresan etkinlik gösterdiği ileri sürülen rolipram ve selektif β reseptör agonisti olan salbutamol ve klenbuterol gibi ilaçlar ise deneme safhasındadır (12).

Tedaviye ilk giren ilaçlar olan TSA'lar, pek çok reseptöre bağlanmaları nedeniyle çeşitli yan tesirler oluşturmaktadırlar. Muskarinik reseptörleri antagonize etmeleri nedeniyle oluşan taşikardi, aritmi, üriner retansiyon gibi şikayetler özellikle yaşlı hastalarda sorun oluşturmaktadır. MAOI'lerinin ise hipertansif krize neden olmaları da klinik kullanımlarına önemli ölçüde kısıtlama getirmektedir (13).

Son yıllarda geliştirilen SSRI ve ikili etki gösteren SNRI grubu antidepresan ilaçlar nispeten daha az yan tesir gösteren ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Ancak bu ilaçlarla ilgili devam eden çalışmalar göstermiştir ki cinsel işlev kaybı, kilo artışı ve apatiyi kapsayan yan etkiler yaygındır ve birçok vakada tedavi sonrası yoksunluk sendromu görülmektedir (14,15). Tianeptin, mirtazapin, moklobemid gibi ilaçlar cinsel işlev bozukluğu açısından daha güvenilirdir (13).

Tüm dünyada yaygın olan, sık olarak karşımıza çıkan ve çeşitli kayıplara neden olan bu hastalığın tedavisine yönelik yoğun çabaların varlığı da şaşırtıcı değildir. Bu yüzden daha etkin ama daha az yan tesire sahip antidepresan ilaç arayışı devam

etmektedir (3). Bu arayışların bir neticesi olarak 1987 yılından itibaren dihidropiridin (DHP) türevlerinin antidepresan etkinliğe sahip olduğu iddia edilmeye başlanmıştır. Bu süreci takiben bir çok araştırmada bu ilaçların antidepresan etkinliği deneysel olarak gösterilmiştir (16,17,18).

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri

Kalsiyum kanal blokörleri (KKB) potansiyel antidepresan ilaçlar olarak giderek daha fazla araştırmacının ilgisini çekmektedir. Depresyon etyopatogenezinde, aminlere ilave olarak iyon denge bozukluğunun da rol oynadığına ilişkin kanıtlar bulunması, bu ilaçların araştırılmasına dair ilgiyi artırmıştır (5,6).

Kalsiyumla yapılan çalışmaların sonuçları, KKB'nin depresyon tedavisi için prelinik ve klinik araştırmalarda kullanılmasına ön ayak olmaktadır. KKB'nin antidepresan etkinliğinin araştırılması ile ilgili ilk çalışmalar verapamil ile başlamış, ancak verapamil ile elde edilen sonuçların çelişkili olması araştırmacıların ilgisini nifedipin ve nimodipin gibi DHP'lere kaydırmıştır (19). DHP'ler ile, depresyon ve antidepresan etkileri göstermek amacıyla kullanılan hayvan modellerinden zorlu yüzme testi ve diğer öğrenilmiş çaresizlik testlerinde son derece olumlu sonuçlar alınmıştır (19). Araştırmalar, santral sinir sisteminin (SSS) emosyonel süreç için önemli olan limbik bölgesinde yüksek yoğunlukta DHP bağlayan kalsiyum kanalları bulunduğunu göstermektedir (20,21).

DHP'ler plazma membranındaki voltaja-bağlı L-tipi yavaş kalsiyum kanallarına bağlanarak kalsiyumun hücre içine girişini bloke ederler (9). DHP'lerin bağlandığı kanallar, kalp ve damar düz kasları gibi periferik uyarılabilir dokularda ve özellikle limbik sistem ve korteks olmak üzere SSS'de bulunmuştur (21). DHP'ler seçici olarak damar düz kasında vazodilatasyona neden olurlar (12).

DHP türevleri arasında; nifedipin, nikardipin, felodipin, nimodipin, nitrendipin, isradipin, nisoldipin, amlodipin, lasidipin gibi ilaçlar yer almaktadır (22).

DHP'lerin kullanım alanları; anjina, periferik damar hastalığı ile komplike stabil anjina, hipertansiyonun tüm dereceleri, Raynaud sendromu, özefagial spazm, akalazyza, migren, primer ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığına sekonder olarak gelişmiş pulmoner hipertansiyondur (12,22). Ayrıca nimodipin subarahnoid kanama (SAK)'da serebral arter spazmı ile oluşan iskemik hasarın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır (23).

DHP'lere bağlı olarak en sık görülen yan tesirler; baş ağrısı, yüzde ve boyunda kızarıklık, baş dönmesi, uyuşukluk, sersemlik, sıcaklık basması, göz ağrısı, kulak çınlaması, terleme, kaşıntı, ayak bileklerinde ödem, myalji, artralji, parestezi ve bazen bulantı ve kusmadır. Bu yan tesirler genellikle vazodilatasyona bağlı olarak gelişmektedir (12).

DHP türevi ilaçların yan tesirleri arasında depresyon da yer almaktadır (24). Fakat 1987 yılından itibaren DHP türevlerinin antidepresan etkinliğe sahip olduğu iddia edilmeye başlanmıştır. Bu süreci takiben bir çok araştırmada bu ilaçların antidepresan etkinliği deneysel olarak gösterilmiştir (16,18,25,26).

Diğer antidepresanlara göre yan tesirleri düşük olan DHP türevi ilaçların özellikle hipertansif depresif yaşlılarda ve depresyonla beraber seyreden serebrovasküler hastalıklı olgularda ikili

yarar sağlayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, yan tesir sıklığı az olduğu için TSA ilaçlara devamlı şekilde alternatif olarak sunulan SSRI ilaçların belirgin seksüel bozukluk yaptığı ve bunun sorun oluşturduğu genç hastalarda en az onlar kadar antidepresan etkiye sahip DHP türevlerinin iyi bir seçenek olduğu da belirtilmektedir. Tedavide kullanılan ilk ilaçların 1950'lerin ortalarında bulunmasından günümüze kadar pek çok ilaç keşfedilmesine ve tedaviye girmesine rağmen henüz düşük yan tesirli ve tam olarak etkin bir ilaç bulunamamıştır. Tedaviye yeni katılan tüm ilaçlara rağmen yine de günümüzde antidepresanların en fazla %60-70 depresyonlu hastada tedavi edici değerinin olması, yeni ilaç arayışı ihtiyacını doğurmaktadır (27). Bu nedenle bu yaygın hastalığın tedavisi için ilaç araştırmaları yoğun olarak devam etmektedir. Tedavide tam olarak etkin bir ilacın bulunamamasının altında, büyük ölçüde bu hastalığın etyopatogenezinin tam olarak aydınlatılamamış olması yatmaktadır (27).

Sonuç

Tıpta ve teknolojideki ilerlemelerin beklenen yaşam süresini uzatması, ileri yaş hastalıklarının artışı ve polifarmasiyi beraberinde getirmektedir. Polifarmasi nedeniyle günümüzde ilaç etkileşim sorunları ciddi boyutlara ulaşmıştır. Bu nedenle antihipertansif bir ilacın aynı zamanda depresyon tedavisinde yararlı olması klinik açıdan önemli bir üstünlüktür. Böylece depresyonlu hipertansif hastalarda DHP türevi bir ilacın tercih edilmesi hastaya ikili bir yarar sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel ilkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. Klinik Psikiyatri 2004;4:17-24.
2. Mann JJ. Drug therapy. The medical management of depression. New Engl J Med 2005;353:1819-34.
3. Levinson DF. The genetics of depression: Review Biol Psychiat 2006;60:84-92.
4. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. Metabolism 2005;54:24-7.
5. Umemiya M, Berger AJ. Single-Channel properties of four calcium channel types in rat motoneurons. J neurosci 1995;15:2218-24.
6. Paul IA. Antidepressant activity and calcium signaling cascades. Hum Psychopharmacol 2001;16:71-80.
7. Frye MA, Pazzaglia PJ, George MS et al. Low CSF somatostatin associated with response to nimodipine in patents with affective illness. Biol Psychiat 2003;53:180-3.
8. Benedetti F, Bernasconi A, Ponteggia A. Depression and neurological disorders. Curr Opin Psychiatry 2006;19:14-8.
9. Levy NA, Janicak PG. Calcium channel antagonists for the treatment of bipolar disorder. Bipolar Disord 2000;2:108-19.
10. Goodnick PJ. The use of nimodipine in the treatment of mood disorders. Bipolar Disord 2000;2:165-73.
11. Felker BL, Hedrick SC, Chaney EF, Liu CF, Heagerty P, Caples H, Lin P, Katon W. Identifying Depressed Patients With a High Risk of Comorbid Anxiety in Primary Care. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2003 Jun;5(3):104-110.
12. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji (12. baskı) Hacettepe-Taş yayınevi, Ankara 2009, ss. 770-795.
13. Anderson IM. The new antidepressants. Current Anaesthesia & Critical Care 1999; 10: 32-39.
14. Kennedy SA. A review of antidepressant treatments today. Eur Neuropsychopharm 2006;6:619-24.
15. Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. The Lancet 2000;355:911-18.
16. Mogilnicka E, Czyrak A, Maj J. Dihydropyridine calcium channel antagonists reduce immobility in the mouse behavioral despair test; antidepressants facilitate nifedipine action. Eur J Pharmacol 1987;138:413-6.
17. Cohen C, Perrault G, Sanger DJ. Effects of dihydropyridine Ca²⁺ channel blockers on the discriminative stimulus and the motor impairing effects of (±)-Bay K 8644. Eur J Pharmacol 1997;336:113-21.
18. Czyrak A, Mogilnicka E, Maj J. Dihydropyridine calcium channel antagonists as antidepressant drugs in mice and rats. Neuropharmacology 1989;28:229-33.
19. Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA et al. Nimodipine monotherapy and Carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness. J Clin Psychopharm 1998;18:404-13.
20. Srivastava SK, Nath C. The differential effect of calcium channel blockers in the behavioural despair test in mice. Pharmacol Res 2000;42:4.
21. Wojciech K, Wanda D, Olgierd P. Activity of diltiazem and nifedipine in some animal models of depression. Pol J Pharmacol Pharm 1990;42:121-7.
22. Katz AM, Leac NM. Differential effects 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers: therapeutic implications. J Clin Pharmacol 1987; 27: 825-34.
23. Bardi P, Urso P, de Lalla A, Volpi L, Di Peri T, Auteri A. Nimodipine: Drug pharmacokinetics and plasma adenosine levels in patients affected by cerebral ischemia. Clin Pharmacol Ther 2002;72:556-62.
24. Lindberg G, Bingefors K, Jonas LR, Melander A. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings populations based cohort study. Brit Med J 1998;316:741-5.
25. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E et al. A study of antihypertensive drugs and depressive symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium Antagonist versus an atenolol hypertension treatment strategy in the international verapamil SR-Trandolapril study. Psychosom Med 2005;67:398-406.
26. Dunn NR, Freemantle SN, Mann RD. Cohort study calcium channel blockers, other cardiovascular agents, and the prevalence of depression. J Clin Pharmacol 1999;48:230-3.
27. Rogoz Z, Skuza G. Mechanism of synergistic action following co-treatment with pramipexole and fluoxetine or sertaline in the forced swimming test in rats. Pharmacol Rep 2006;58:493-500.