

## Antagoniści kanału wapniowego w zaburzeniach funkcji poznawczych

*Calcium channel antagonists in cognitive dysfunctions*

TADEUSZ PARNOWSKI

*Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie*

**STRESZCZENIE.** *W związku z koncepcją zaburzeń przewodnictwa kanałów wapniowych w komórce w chorobach zwyrodnieniowych, autor opisuje wyniki niektórych badań dotyczących wpływu antagonistów kanału wapniowego na swoiste receptory oraz ich roli w zaburzeniach funkcji poznawczych u ludzi.*

**SUMMARY.** *Referring to the calcium channel hypothesis in degenerative diseases the author reviews findings reported in the research literature dealing with the effect of calcium channel blockers (CCBs) on specific receptors and with the role of CCBs in cognitive functions impairment in man.*

---

**Słowa kluczowe:** antagoniści kanału wapniowego / pamięć / czynności poznawcze

**Key words:** calcium channel antagonists / memory / cognitive functions

---

Wśród licznych hipotez dotyczących mechanizmów powodujących starzenie i śmierć komórki nerwowej, często zwraca się uwagę na rolę wapnia. Hipoteza ta odnosi się zarówno do procesów fizjologicznego starzenia komórki, jak i deficytów poznawczych w zespołach otępiennych o różnej etiologii. Hipoteza wapniowa zakłada, że w starszej komórce dochodzi do nadmiernego gromadzenia się wapnia, który następnie odpowiedzialny jest za uszkodzenie neuronów poprzez uwolnienie enzymów (np. proteazy, endonukleazy) (14).

Podstawą tej koncepcji jest związek pomiędzy występowaniem i narastaniem zaburzeń pamięci a starzeniem. W badaniach nad neuronami u starych zwierząt i ludzi stwierdzono znaczne zwiększenie gromadzenia wewnątrzkomórkowego jonów wapniowych (10). Dotyczy to głównie miejsc lokalizacyjnych kanałów wapniowych typu L. Są to jednocześnie regiony odpowiedzialne za funkcje poznawcze (hipokamp, płat skroniowy), których uszkodzenie prowadzi do zaburzeń pamięci, uczenia się i myślenia abstrakcyjnego.

**Hipoteza wapniowa tłumaczy** zaburzenia funkcji poznawczych powstałe niezależnie od czynników etiologicznych, a więc zarówno w zespołach otępiennych naczyniopochodnych, jak i w zespole otępiennym typu Alzheimer'a. Badania przeprowadzone na limfocytach i granulocytach u młodych i starych zwierząt (myszy) oraz u ludzi z chorobą Alzheimer'a dowodzą, że zaburzenia homeostazy wolnego wapnia wewnątrzkomórkowego związane są głównie z jego wpływem do komórki, a nie z uwalnianiem. Wyniki tych badań nie są jednak spójne (5, 11).

Badania nad wpływem niektórych antagonistów kanału wapniowego (AKW) na zaburzenia pamięci u zwierząt przyniosły zachęcające rezultaty. Stosując nimodypinę, diltiazem, emopamił, stwierdzono poprawę funkcji poznawczych i utrwalania śladów pamięciowych u szczurów i naczelnych (17, 21, 22), natomiast niektóre badania nad wpływem nifedypiny na funkcje pamięciowe i wykonywanie zadań testowych wskazują na brak poprawy lub efekt negatywny (13, 15). Podob-

Tablica 1. Antagoniści kanału wapniowego w terapii zaburzeń poznawczych

PA	DHP	BT	PIP	Inne
Verapamil Emopamil	Nifedypina Nikardypina Nimodypina Riodypina Nitrendypina	Diltiazem	Cynaryzyna Flunaryzyna	Cyklandelat

PA- pochodne fenyloalkiloamin

DHP- pochodne 1, 4-dihydropirydyny

BT- pochodne benzotiazepin

PIP- pochodne difenylopiperazyny

nie niejasny wpływ nifedypiny na funkcje poznawcze stwierdzono u ludzi (13, 19).

W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wyodrębnia się przynajmniej trzy typy kanałów wapniowych regulowanych potencjałami: L, T, N. Stosowane w klinice pochodne dihydropirydyny (DHP) nie wpływają na kanały wapniowe typu N - obecne jedynie w komórkach nerwowych. Prąd wapniowy płynący przez kanały typu T prawdopodobnie pełni tylko rolę wyzwalającą dla innych procesów. Badania nad kanałami wapniowymi typu L sugerują, że zbudowane są z tego samego białka co i receptor dihydropirydynowy. Wraz z wiekiem przewodnictwo w kanałach L zwiększa się. Są to jednocześnie kanały długo otwarte, co jest istotne z punktu widzenia klinicznego. Siła działania pochodnych 1,4-dihydropirydyny i fenyloalkiloamin jest zależna od stopnia depolaryzacji komórki i częstości jej pobudzenia (26).

W zaburzeniach funkcji poznawczych najwięcej badań przeprowadzono nad grupami pochodnych fenyloalkiloamin, dihydropirydyny (działających wybiórczo na kanały wapniowe) i pochodnymi piperazynowymi (nie działających wybiórczo). Do grupy tej należą stosowane w klinice: flunaryzyna i cynaryzyna.

Leki z grupy piperazynowej są obecnie nie- co rzadziej stosowane w terapii ze względu na występowanie objawów niepożądanych, jak

zaburzenia psychotyczne i parkinsonizm polekowy. Ponadto cynaryzyna częściowo tylko powoduje zmniejszenie napływu jonów wapnia (50-70%), natomiast hamuje także kanał sodowy.

Stosowanie leków z grupy fenyloalkiloamin w zaburzeniach pamięci dyktowane jest łatwością przenikania przez nie bariery krew-mózg. *Verapamil* źle przenika do OUN, natomiast jego pochodna - emopamil wykazuje korzystne działanie na metabolizm mózgowy. Ułatwia regenerację ATP (podobnie jak nimodypina), znosi skurcz naczyń mózgowych, poprawia miejscowy przepływ krwi.

Tablica 2. Działanie antagonistów kanału wapniowego w OUN

1. Zapobieganie skurczowi naczyń
2. Zmniejszenie niedotlenienia mózgu
3. Zwiększenie oksydacji glukozy
4. Obniżenie stężenia  $Ca^{2+}$  w hipokampie
5. Blokowanie uwalniania i wychwyty serotoniny

Podobnie jak *werapamil*, także i *diltiazem* jest pozbawiony wpływu na naczynia mózgowie. Zarówno brak takiego działania, jak i objawy uboczne powodują, że jest rzadko i ostrożnie stosowany u ludzi starszych. Z badań

u zwierząt nad wpływem diltiazemu na funkcje poznawcze stwierdzono pogorszenie zapamiętywania podczas jego stosowania (9).

Duże nadzieje budzi *cyklandelat* - ester kwasu migdałowego, który w badaniach klinicznych u ludzi z zaburzeniami pamięci pochodzenia naczyniowego silnie zapobiegał skurczowi naczyń i poprawiał przepływ krwi. Działanie tego leku na niewydolne naczynia mózgowe jest związane prawdopodobnie z wpływem na arteriołę i kapilary poprzez zwiększenie perfuzji mózgu i powodowanie redystrybucji krwi ze zwiększeniem jej ilości w takich miejscach, gdzie jest potrzebna, np. w miejscach niedokrwienia. Badania nad *cyklandelatem* przeprowadzano w zespołach ołpepiennych naczyniopochodnych i alkoholowych. Po 6 tygodniach leczenia stwierdzono istotną statystycznie poprawę zarówno w ocenach psychometrycznych - poprawa podtestu orientacji i odtwarzania wzrokowego w teście pamięci Wechslera, jak i psychofizjologicznych - przyspieszenie czasu reakcji słuchowej (2).

*Cyklandelat* jest antagonistą kanału wapniowego o działaniu naczyniowo-rozszerzającym - sugerowana jest możliwość jego używania w profilaktyce migreny. Badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepą z placebo, porównując *cyklandelat* (800 mg dziennie) z flunaryzyną. Wykazały one, że w grupie leczonej flunaryzyną znacząco częściej uzyskano zmniejszenie nasilenia bólu, częstości bólów głowy i ilości dodatkowo przyjmowanych leków. Tolerancja obu leków była dobra (w niewielkim nasileniu i rzadko występowała suchość śluzówek jamy ustnej, zwiększenie wagi, astenia).

Podczas napadu migreny dochodzi do zwiększenia ilości wolnych kwasów tłuszczowych i zwiększonego uwalniania serotoniny z płytek oraz zwiększenia ilości prostaglandyn. Prawdopodobnym mechanizmem działania *cyklandelatu* jest hamowanie skurczu naczyń, w wyniku czego dochodzi do ich rozszerzenia, zapobieżenie hipoksji, zahamowanie agregacji płytek i blokowanie uwalniania

i wychwytu serotoniny (20). *Greenslade* stwierdził, że *cyklandelat* ma podobny zakres działania do flunaryzyny, a jest bardziej aktywny niż cynaryzyna i werapamil. W badaniach przeprowadzanych u ludzi z lekko i średnio nasilonym ołpepieniem naczyniopochodnym stwierdzono istotną statystycznie poprawę zachowania pacjentów i funkcji poznawczych takich, jak orientacja, kontakt słowny, zainteresowania (4). Lek ten, podawany w dawce 1200-1600 mg/dzień wykazywał wybiórcze działanie na pamięć wzrokową i orientację. Porównawcze badania *cyklandelatu* i flunaryzyny wykazały w grupie leczonej *cyklandelatem* znaczną poprawę cech ołpepienia i niedokrwienych, natomiast w grupie chorych leczonych flunaryzyną mniej istotną poprawę tylko cech niedokrwienych, pamięci krótkotrwałej i nastroju (1).

Największą gęstość receptorów DHP stwierdzono w korze i hipokampie. Tam więc pochodne DHP działają najsilniej zarówno w zaburzeniach poznawczych związanych z wiekiem, jak i w przebiegu zespołów ołpepiennych o różnej etiologii. Potwierdzono ten fakt na wielu badaniach u zwierząt i ludzi (7, 16, 23).

**Mechanizm działania** pochodnych DHP przechodzących przez barierę krew-mózg, a więc nimodypiny, nifedypiny i nitrendypiny, jest prawdopodobnie dwojaki (8). Leki te są inhibitorami fosfodjesterazy. Być może w wyniku działania tych leków zwiększa się komórkowe stężenie cAMP. Bezpośrednie blokowanie kanału oraz działanie cAMP na mięśniówkę naczyń powoduje rozkurcz naczyń. Mechanizm zapobiegania skurczowi naczyń mózgowych prawdopodobnie jest związany z hamowaniem jonów wapniowych i zmniejszeniem w płynie mózgowo-rdzeniowym serotoniny, związku odpowiedzialnego za kurczenie naczyń.

Drugim mechanizmem działania antagonistów kanału wapniowego jest przywrócenie prawidłowego metabolizmu komórki poprzez zmniejszenie gromadzenia jonów wapnia.

Badania nad wpływem nimodypiny na zaburzenia funkcji poznawczych wykazały, że

podawana w dawce 60-90 mg dziennie poprawiała je zarówno w ośpieniu naczyniopochodnym, jak i typu Alzheimer (18, 24, 27). Stwierdzono, że nimodypina poprawia miejscowy przepływ krwi bez efektu podkradania.

U osób z chorobą Alzheimer w czasie stosowania nimodypiny odnotowano wzrost aktywności układu cholinergicznego, prawdopodobnie stabilizuje ona układ neurofilament/mikrotubule, poprawia perfuzję, spowalnia proteolizę (8).

Badania Hoffmeistera na zwierzętach wykazały w teście unikania biernego po podaniu nimodypiny redukcję niepamięci wstecznej wywołanej elektrowstrząsami i hipoksją (11). Cohen i Schwartz w pojedynczo ślepej próbie badał 8 pacjentów z depresją będących w trakcie leczenia elektrowstrząsami. Nimodypinę podawano 2 godziny przed zabiegiem w dawce 60 mg. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą badaną i placebo w uczeniu oraz pamięci wstecznej i następczej po zabiegach (6).

Badania autopsyjne mózgow ludzi z chorobą Alzheimer, Parkinsona, Huntingtona i ludzi zdrowych wykazały, że miejsca wiązania dihydropirydyny i fenyloalkiloamin nie były znacząco zmienione w chorobie Alzheimer i Parkinsona. Stwierdzono natomiast znaczące zmniejszenie miejsc wiązania w *striatum* u ludzi z chorobą Huntingtona. Wyniki tych badań sugerują, że miejsca wiązań dihydropirydyny i fenyloalkiloamin w kanałach typu L są zachowane w mózgow ludzi z chorobą Alzheimer i Parkinsona. Jest to więc realna podstawa do stosowania pochodnych dihydropirydyny w zaburzeniach funkcji poznawczych (25).

Mechanizm zwyrodnienia neuronalnego w chorobie Alzheimer nie jest do końca poznany. Prawdopodobnie w proces neurodegeneracyjny włączone jest nieprawidłowe gromadzenie peptydu beta-amyloidowego. Ostatnie badania wykazują neurotoksyczne działanie prekursora białka amyloidowego beta (beta-APP). Mechanizm tego zjawiska analizowano badając grupy komórek z okolicy hipokampa. Stwierdzono destabilizację homeosta-

zy wapnia w neuronach, w wyniku czego dochodzi do jego nadmiernego gromadzenia wewnątrzkomórkowego. W badaniach przeprowadzonych z użyciem mikroskopu elektronowego podwyższony poziom wapnia wewnątrzkomórkowego i neurotoksyczność ściśle korelowała z agregacją beta-APP.

W neuronach, w których występował beta-APP stwierdzono nie tylko zwiększenie ilości jonów wapniowych, ale i zwiększenie depolaryzacji błony komórkowej. Neurony w komórkach o małej gęstości bardziej były narażone na toksyczny wpływ beta-APP niż neurony w kulturach komórek o dużej gęstości.

Stwierdzono także, że podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF) zmniejszał zaburzenia homeostazy wapnia i uszkodzenia neuronalne. Czynniki neurotroficzne (NGF) nie wykazywał takiego działania (18).

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy stwierdzić, że wyniki badań funkcji poznawczych u zwierząt są zachęcające. Badania nad wpływem antagonistów kanału wapniowego w zaburzeniach pamięci o etiologii naczyniowej potwierdziły ich dużą kliniczną użyteczność, natomiast w chorobach zwyrodnieniowych u ludzi nie przyniosły spodziewanych wyników i wymagają dalszych analiz.

## PIŚMIENNICTWO

1. Albizzati M.G., Bassi S., Calloni E., Sbacchi M., Piloti R., Frattola L.: Cyclandelate versus flunarizine. *Drugs* 1987, 33, suppl. 2, 90-96.
2. Ananth J.: Specific effects of cyclandelate on memory. *Drugs*, 1987, 33, suppl. 2, 97-102.
3. Ban A.T.: Nimodipine in the treatment of old age dementia. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1990, 14, 525-551.
4. Blakemore C.B.: Cyclandelate in the treatment of multiinfarct dementia. *Drugs* 1987, 33, suppl. 2, 110-113.
5. Bondy B., Klages U., Muller-Spahn F., Hock C.: Cytosolic free (Ca<sup>2+</sup>) in mononuclear blood cells from demented patients and healthy controls. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1994, 243, 224-228.
6. Cohen M.R., Schwartz C.M.: Absence of nimodipine premedication effect on memory after electroconvulsive therapy. *Neuropsychobiology* 1991, 24, 165-168.

7. Davidson M., Stern R.G.: The treatment of cognitive impairment in Alzheimer's disease: beyond the cholinergic approach. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1991, 14, 461-482.
8. De Jonge M.C., Traber J.: Nimodipine: cognition, aging and degeneration. *Clin. Neuropharmacol.* 1993, 16, suppl. 25-30.
9. Dudkin S.M., Polev P.V., Soldatow N.M.: Calcium entry blockers and oxiracetam have opposite effects on the density of dihydropyridine receptors in rat cerebral cortex. *Brain Res.* 1990, 525, 319-321.
10. Etcheberrigaray R., Ito E., Oka K., Tofelgrehl B., Gibson G.E., Alkon D.L.: Potassium channel dysfunction in fibroblasts identifies patients with Alzheimer disease. *Proc. Nat. Ac. Sc., USA*, 1993, 90, 8209-8213.
11. Hartman H., Eckert A., Forstl H., Muller W.E.: Similar age - related change of free intracellular calcium in lymphocytes and central neurons: effect of Alzheimer disease. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1994, 243, 218-223.
12. Hoffmeister F., Benz U., Heise A., Krause H.P., Neuser V.: Behavioral effects of nimodipine in animals. *Arzneimittelforschung* 1982, 32, 347-360.
13. Jaguste V.S., Dadkar V.N., Dhar H.L.: Effects of verapamil and nifedipine on psychomotor performance in human subjects. *J. Assoc. Phys. India*, 1991, 39, 457-462.
14. Khachaturian Z.S.: The role of calcium regulation in brain aging: reexamination of a hypothesis. *Aging* 1989, 1, 17-34.
15. Lee E.H., Lin W.R.: Nifedipine and verapamil block the memory - facilitating effect of corticotropin - releasing factor in rats. *Life Sci.*, 1991, 48, 1333-1340.
16. Levere T.E., Brugler T., Sandin M., Gray-Silva S.: Recovery of function after brain damage: facilitation by the calcium entry blocker nimodipine. *Behav. Neurosci.*, 1989, 103, 561-565.
17. Levere T.E., Walker A.: Old age and cognition: enhancement of recent memory in aged rats by the calcium channel blocker nimodipine. *Neurobiol. Aging* 1992, 13, 63-66.
18. Mattson M.P., Tomaselli K.J., Rydel R.E.: Calcium - destabilizing and neurodegenerative effects of aggregated beta-amyloid peptide are attenuated by basic FGF. *Brain Research* 1993, 621, 35-49.
19. McDevitt D.G., Currie D., Nicholson A.N., Wright N.A., Zetlein M.B.: Central effects of the calcium antagonist, nifedipine. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1991, 32, 541-549.
20. Nappi G., Sandrini G., Savoini G., Cavallini A., De Rysky C., Micieli G.: Comparative efficacy of cycloandelate versus flunarizine in the prophylactic treatment of migraine. *Drugs* 1987, 33, suppl. 2, 103-109.
21. Oiyama K., Smith D.H., Thomas M.J., McIntosh T.K.: Evaluation of a novel calcium channel blocker (S)-emopamil on regional cerebral edema and neurobehavioral function after experimental brain injury. *J. Neurosurg.* 1992, 77, 607-615.
22. Saha N., Chugh Y., Sankaranarayanan A., Datta H.: Interactions of verapamil and diltiazem with ketamine: effects on memory and sleeping time in mice. *Methods. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1990, 12, 507-511.
23. Sandin M., Jasmin S., Levere T.E.: Aging and cognition: facilitation of recent memory in aged nonhuman primates by nimodipine. *Neurobiol. Aging.* 1990, 11, 573-575.
24. Schmage N., Bergener M.: Global rating, symptoms, behavior and cognitive performance as indicators of efficacy in clinical studies with nimodipine in elderly with cognitive impairment syndrome. *Int. Psychogeriatr.* 1992, 4, suppl. 1, 89-99.
25. Sen A.P., Boksa P., Quirion R.: Brain calcium channel related dihydropyridine and phenylalkylamine binding sites in Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases. *Brain Res.* 1993, 611, 216-221.
26. Sznajderman M., Rewerski W. (red.): *Antagoniści wapnia*. PZWL, Warszawa 1993.
27. Tollefson G.D.: Short-term effects of the calcium channel blocker nimodipine in the management of primary degenerative dementia. *Biol. Psychiat.* 1990, 27, 1133-1142.

*Adres: Dr Tadeusz Parnowski, II Klinika Psychiatryczna IPiN, Al. Sobieskiego 119,  
02-957 Warszawa*