

## AKUT İSKEMİK İNMEDE KALSİYUM ANTAGONİSTLERİNİN GENEL DEĞERLENDİRMESİ

Emre KUMRAL

### ÖZET

Akut iskemik strok'ta, bugüne kadar 9 çalışmada 120 mg oral (PO) nimodipin ve 2 çalışmada 1-2 mg/s intravenöz (IV) kullanılmıştır. Bu çalışmalarda 3632 hastaya PO nimodipin veya plasebo, 392 hastaya ise IV nimodipin veya plasebo kullanılmıştır. Çalışmaların çoğunda Barthel skoruyla fonksiyonel gidiş, Mathew skalasıyla da sekel durum değerlendirilmiştir. 12 saatten önce PO nimodipin ile sağaltıma başlayanlarda (330 hasta) plasebo gurubuna göre daha iyi bir klinik durum saptanmıştır. 13 ile 24 saat arasında sağaltıma başlananlarda anlamlı düzelme görülmemiştir. 24 saatten sonra sağaltıma başlananlarda ilacın bir etkisi olmadığı veya kötüleşme gözlenmiştir. Nörolojik skor orta veya ciddi bozuka ilacın daha etkili olduğu görülmüştür. İntravenöz nimodipin uygulayan çalışmalarda ise nörolojik iyileşme açısından olumlu sonuçlar alınamamıştır. Nikardipin ile yapılan çalışmalar daha yetersiz olmakla beraber, ilk sonuçlar erken sağaltıma başlayanlarda olumlu gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kalsiyum kanal antagonistleri, iskemik strok, nimodipin, nikardipin

### RESULTS OF Ca<sup>++</sup> CHANNEL ANTAGONISTS in ISCHEMIC STROKE

In acute ischemic stroke, nine multi-centre, placebo controlled oral nimodipine studies included 3632 patients and two studies with IV nimodipine against placebo were carried on 392 patients. A favorable functional outcome was assessed by Barthel score and by Mathew disability scale. The patients treated with oral nimodipine within 12 h had benefits but those treated between 13 and 24 h had no effect and those treated after 24 h had a worse clinical outcome. The effect was more evident when the initial neurologic scores showed moderate to severe impairments. The studies with IV nimodipine showed no benefit in acute ischemic stroke. Nicardipine would require further studies for to evaluate the effect in acute ischemic stroke.

**Key Words:** Calcium channel antagonists, ischemic stroke, nimodipine, nicardipine

### GİRİŞ

Serebral iskemide birçok patofizyolojik reaksiyona yol açar. Bunlardan birisi hücre ölümünün son basamaklarından biri olan hücre içine kalsiyumun girmeye başlamasıdır. Bu süreç voltaja bağlı kalsiyum kanalları ve özellikle L-tipi kanallarla olmaktadır. Bu nedenle iskemide sonrası kalsiyumun hücre içine girmesini önleyen ve böylece iskeminin vereceği hasarlanmaya minimale indirecek "kalsiyum antagonistleri" denenmeye başlamıştır (1-5). Bunlar içinde en önemlilerinden biride dihidropiridinler olup bunun en tanınanı nimodipin olup fokal ve global beyin iskemilerinde kullanılmaya başlanmıştır. Nimodipin sitoprotektif etkisi yanında yaptığı vazodilatasyonla serebral kan akımını artırıcı etkisi vardır (1-3).

Oldukça ümit verici hayvan çalışmalarından sonra 1980 lerin ortasında klinik çalışmalar başlamıştır. Yapılan sağaltım çalışmalarında genellikle 60-240 mg (ortalama 120 mg) ve 21-28 gün süreyle uygulama yapılmıştır. İlaç genellikle strok'un başlangıcından 24-48 saat içinde uygulanmaktadır. Bu çalışmalar oldukça iyi düzenlenmiş çok-merkezli çalışmalar olup, iskemik beyin patofizyolojisi hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır. Bir başka kalsiyum antagonisti nikardipin 12 saat içinde 57 hastaya IV olarak 3 mg/s şeklinde ilk olarak uygulanmıştır (6). Sağaltıma erken başlananlarda (<12 saat) iyi sonuçlar bildirilmiştir.

Akut iskemik strok'ta ilk çift-kör, plasebo-kontrollü oral nimodipin çalışması Gelmers ve ark. (7) tarafından yapılmış ve sonuçta nimodipin alan hastalarda mortalitede anlamlı azalma görülmüştür. Fakat diğer çalışmalarda mortalite ve nörolojik düzelmede aynı iyi sonuçlar görülmemiştir. Bugüne kadar bir ilaç için yapılan en fazla hasta alımı nimodipin için yapılmış olup, Mohr ve ark. (8) nın meta-analizinde 4.324 hasta gözden geçirilmiştir. Bunun içinde 120 mg/gün nimodipin alanlar ve strok başlangıcından sonra ne kadar süre içinde ilaç aldığı belli olan hastalar (toplam 3.632) değerlendirilmeye alınmıştır. Bugüne kadar yapılan nimodipin çalışmalarının genel karakteristiği şöyle sıralanabilir (9-16).

#### Kullanma Zamanı ve Dozu:

Çalışmalarda PO doz olarak genelde standard doz olarak 120 mg, IV çalışmalarda 1-2 mg/saat kullanılmıştır. PO kullanan hastalar günde üç kez 40 mg veya dört kez 30 mg şeklinde kullanmışlardır. İntravenöz kullanan bir çalışma 5 gün sonra 120 mg PO nimodipin ile 21 gün devam etmiş (18), diğer çalışma 10 gün sonra 180 mg PO dozla 6 ay sağaltıma devam etmiştir (17).

#### Strok'tan Sağaltıma Olan İnterval:

Yapılan meta-analizde, sağaltım 12 saat içinde başlamışsa fonksiyonel ve nörolojik gidişte dü-

zelme olduğu görülmüştür.

13 ile 24 saat arasında sağaltıma başlayanlarda yararlı bir etki görülmemiştir. 24 satten sonra başlayanlarda ise hafif bir negatif etki saptanmıştır. 6-8 saatten önceki durumu değerlendirmek için yeterli hasta bulunmadığı için yeterli değerlendirme yapılamamaktadır. Bu çalışmalardan görüleceği gibi erken bir sağaltım nimodipinin yararlılığını ortaya koyabilir ancak bunun için 6-8 saatten önce nimodipin uygulamasını içeren bir çalışmanın gerekliliğine dikkat çekilmektedir. Geç dönemde (>12 saat) uygulanan sağaltımın bir yararı olmayacağıda bir başka önemli noktadır. Geç dönemde negatif etkinin görülmesi ödemden sonra yeniden düzenlenmeye çalışılan serebral otonöregülasyonun bozulması ve kan basıncındaki düşmeyle açıklanmaktadır.

#### İzlem Süresi ve İzlem Skalaları:

Nimodipin uygulaması çalışmalarda genellikle 14 ile 28 gün sürmüş ve bir IV nimodipin çalışmasında yaklaşık 6 ay sürmüştür

(8). Mortalite bir çok çalışmada son nokta olarak kabul edilmiş ve ayrıca hastalar çok-merkezli çalışmalarda Mathew skalası, Toronto Inme skalası, Orgogozo skalaları, kas gücü ile izlenmiştir. Hastaların düzelmeleri skalalardaki % 50 nin üzerinde düzelme olduğunda "iyi" olarak kabul edilmiştir.

#### SONUÇ

Çalışmalarda önemli ve dikkat çekilen bir nokta fokal beyin hasarında ortaya çıkabilecek ve aşırı nöron ölümüne yol açabilecek "aşırı kalsiyum yüklenmesi" nin kalsiyum antagonistleriyle sağaltılabilmesidir. Kalsiyum antagonistleri ayrıca serebral kan akımını arttırarak iskemik alanın ufalmasını ve penumbranın daha iyi beslenmesini sağlayabilir fakat şimdiye kadar olan çalışmalar bu konuya yeterli ışık tutmamıştır. Bugüne kadar olan çalışmalar, akut dönemdeki uygulamaların iskemik stroknin sağaltımında büyük yeri olabileceğini gösteren ilk çalışmalar olmalarından dolayı da önem taşımaktadır. Bilindiği gibi iskeminin erken döneminde NMDA antagonistleri, antioksidanlar, trombolitik ajanlar ve diğer maddeler uygulanmaktadır ve birçok çalışma sürmektedir. Yakın bir

gelecekte, şimdiye kadar umutsuz ve kötü gidişli ve sekel bırakıcı kabul edilen iskemik stroklerin sağaltımı konusunda çok daha büyük aşamaların olacağı kesindir.

#### KAYNAKLAR

- 1.Crotta JC: Clinical aspects of the use of calcium antagonists in cerebrovascular disease. *Clin Neuropharmacol* 1991;124:373-390
- 2.Gotoh D, Mohamed A, McCulloch J, Graham DL, Harper AB, Teasdale GM: Nimodipine and the hemodynamics and histopathologic consequences of middle cerebral artery in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:312-331
- 3.Siesjö BK, Bengtsson F: Calcium, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia and spreading depression: A unifying hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:127-141
- 4.Kumral K, Kumral E: Serebral Dolaşımın Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, Ege Üniversitesi Basınevi,1993, s:25-46
5. Kumral E, Kumral K: Kalsiyum Antagonistlerinin serebrovasküler hastalıklardaki yeri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1990;27:39-48
- 6.Rosenbaum D, Zabramski S, Frey S: Early treatment of ischemic stroke with a calcium antagonist. *Stroke* 1991;22:437-444
- 7.Gelmers HJ, Gorter K, deWeerd CJ, Wiezer HJ: A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1988;318:203-207
- 8.Mohr JP, Orgogozo JM, Harrison MJG, Hennerici M, Wahlgren NG, Gelmers JH, Martinez-Vila E, Dycka J, Tiettenborn D: Meta-analysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:197-203
- 9.Paci A, Ottaviano P, Trenta A, Iannone G, De Santis L, Lancia G, Moschini E, Carosi M, Amigoni S, Caresia L: Nimodipine in acute ischemic stroke. A double-blind controlled study. *Acta Neurol Scand* 1989;80:282-286
- 10.Bogousslavsky J, Regli F, Zumstein V, Köbberling W: Placebo-controlled trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. *Eur Neurol* 1990;30:23-26
- 11.Wimalaratna C, Capildeo R: Nimodipine in acute ischemic stroke. *J Neurol* 1990;237:146
- 12.Martinez-Vila E, Guillen F, Vilianueva JA, Matias-Guiu J, Bigorra J, Gil P, Carbonell A, Martinez-Lage JM: Placebo-controlled trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. *Stroke* 1990;21:1023-1028
- 13.Trust Study Group: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute stroke. *Lancet* 1990; 336:1205-1209
- 14.Kramer G, Tiettenborn B, Rothacher G, Hacke W, Busse O, Hornig CR, Aichner F, Ladurner G: Nimodipine in acute ischemic stroke. Results of the nimodipine German Austrian Stroke Trial. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:182-188
- 15.The American Nimodipine Study Group: Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992;23:3-8
- 16.Hennerici M, Kramer G, Northj PM, Schmitz H, Tiettenborn D: Nimodipine in the treatment of acute MCA ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:189-193
17. Norris JW, LeBrun LH, Anderson BA, The Canwin Study Group: Intravenous nimodipine in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:194-196
- 18.Wahlgren NG, MacMahon DG, deKeyser J, Indredavik B, Ryman T: INWEST of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:204-210