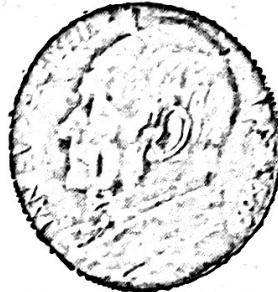


# časopis lékařů českých

Vedoucí redaktor: Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.  
Zastupce vedoucího redaktora: Odborná redaktorka R. Potměšilová



ROČNÍK 130 • ČÍSLO 22–23

29. LISTOPADU 1991

## PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

### MOŽNOSTI TERAPEUTICKÉHO VYUŽITÍ ZÁSAHU DO NEURONÁLNÍ KALCIOVÉ HOMEOSTÁZY

K. DOBROVSKÝ, M. VALCHÁŘ, C. HÖSCHL

Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Praha, ředitel Ing. J. Křepelka, CSc.  
Psychiatrické centrum, Praha, ředitel prof. MUDr. C. Höschl, DrSc.

#### Souhrn

Úloha kalcia jako druhého posla (second messenger), který zprostředkuje přenos signálu a ovlivňuje buněčnou regulaci většiny orgánů na všech vývojových stupních, byla potvrzena v průběhu minulého desetiletí. V předkládaném přehledu jsou shrnutý mechanismy, ježich prostřednictvím kalcium vykazuje svoji regulační funkci. Současně je diskutována možnost podílu poruch v uvedených regulačních systémech na různých onemocněních, zejména centrální nervové soustavy a případných farmakoterapeutických zásahů na různé úrovni přenosu signálu zprostředkovávaného kalcem. Vzhledem k tomu, že v uvedené oblasti byly na klinické úrovni dosud užívány hlavně blokátory kalciového kanálu, je zde shrnuto použití těchto látek při terapii mozkové ischemie, migreny, epilepsie a maniodespresivního onemocnění.

**Klíčová slova:** kalcium, přenos signálu, onemocnění CNS, blokátory kalciových kanálů.

#### Summary

Dobrovský K., Valchář M., Höschl C.: Possibilities of Therapeutic Use of Interference with Neuronal Calcium Homeostasis

The role of calcium as a second messenger which mediates the transmission of the signal and has an impact on cellular regulation of the majority of organs at all stages of development was confirmed during the past decade. In the submitted review the authors summarize mechanisms by which calcium exerts its regulatory function. At the same time the authors discuss the possible ratio of disorders in the above systems in various diseases in particular those of the

central nervous system and possible pharmacotherapeutic interferences at different levels of transmission of the signal mediated by calcium. As in the mentioned area at the clinical level so far mainly calcium channel blockers were used, the authors summarize the use of these substances in the treatment of cerebral ischaemia, migraine, epilepsy and maniodespressive disease.

**Key words:** calcium, transmission of signal, diseases of the CNS, calcium channel blockers. O.

*Cas. Lék. čes., 130, 1991, No. 22–23, p. 625–630.*



Poslední desetiletí přineslo značné množství informací o kalcii a jeho roli jako druhého posla (second messenger) podílejícího se na celé řadě buněčných regulačních mechanismů v různých tkáních a organismech (schéma 1). V tomto článku stručně shrnujeme mechanismy, kterými kalcium působí a které jsou potenciálním místem farmakoterapeutického zásahu při chorobách doprovázených předpokládanou dysbalancí v kalciovém transportu a kompartmentizaci. Možné využití látek zasahujících do homeostázy kalcia je v tomto přehledu zaměřeno zejména na nervový systém. V tomto smyslu navazujeme na sérii přehledů a prací uveřejněných v minulém desetiletí v Čas. Lék. čes. (Blahoš a Höschl, 1984 [2]; Höschl et al., 1984 [23]; Žofková, 1989 [47], včetně živé diskuze [Höschl, 1990 [21]; Žofková, 1990 [48]]).

Působení kalciového iontu jako buněčného posla je umožněno zejména značným rozdílem mezi ex-

intracelulární koncentraci tohoto iontu (rádově mM) a intracelulární koncentraci ( $10^{-8}$  —  $10^{-7}$  M v kli-  
dovém stavu buňky) a existenci specifických in-  
tracelulárních proteinů vázajících kalciump, z nichž  
nejrozšířenější je kalmodulin. Po exocitaci buňky  
se intracelulární koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  zvýšuje na hod-  
notu  $10^{-6}$  —  $10^{-5}$  M. Toto zvýšení je dočasné a  
pod fyziologickou kontrolou. Působí jako spouštěcí  
mechanismus mnoha buněčných procesů. Na druhé  
straně trvalé, nekontrolované zvýšení intracelulár-  
ní koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$ , působené permanentní stim-  
ulací prostřednictvím některých receptorů loka-  
lizovaných v plazmatické membráně nebo zhroucen-  
ím mechanismu kalciové homeostázy vede k ak-  
tivaci  $\text{Ca}^{2+}$ -dependentních destruktivních enzymů  
a k buněčné smrti.

5. Energeticky závislé transportní mechanismy — kalciové pumpy v plazmatické membráně — membránových buněčných organel. Energie pro tento transport je získávána členěním ATP. Kalciová pumpa v plazmatické membráně, stejně tak jako kalciová pumpa v membráně venkovní místa pro ATP. Vysokoafinitní vazebné místa vykazují hydrolytické vlastnosti, druhé — nízkoafinitní vazebné místa vykazují katalytické.
6.  $\text{Ca}^{2+}$ -vazebná místa na plazmatické membráně a v intracelulárním prostoru sloužící jako zásobárna kalciiových iontů („kalciový pool“).
7. Neselektivní kanálkové kanály schopné za určitých okolností transportovat  $\text{Ca}^{2+}$  do buňky.

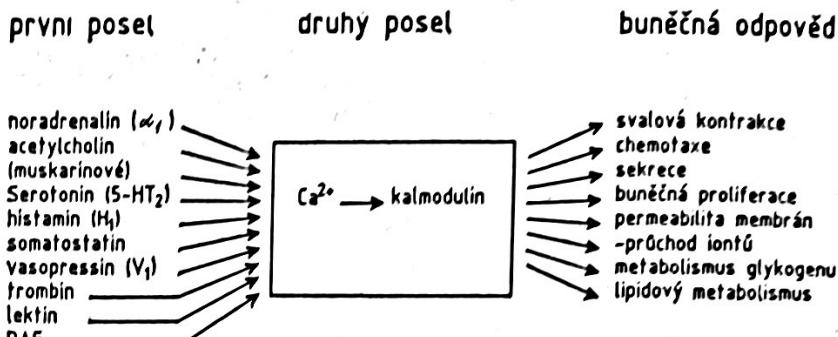


Schéma 1. Podíl kalcia jako druhého posla v buněčné regulaci [Převzato z práce T. Tanaky (42)]

Následující pochody podlejí se na transportu kalcia přes buněčné membrány se podlejí na udržování fyziologické intracelulární koncentrace tohoto iontu a mohou být potenciálním místem účinku příslušného léčiva.

1. Pasivní difuze ve směru koncentračního spádu směrem do buňky. Ve srovnání s ostatními transportními mechanismy je množství  $\text{Ca}^{2+}$  transportované touto cestou zanedbatelné. Farmakologicky je tento pochod těžko ovlivnitelný.
2. Kalciové kanály, lokalizované v plazmatické membráně, transportující  $\text{Ca}^{2+}$  dovnitř buňky. Jsou dvojího druhu:
  - a) závislé na potenciálu (voltage operated, případě dependent) typu T, N a L lžící se v citlivosti k potenciálu, v kinetických vlastnostech a farmakologickém profilu.  
*T (transient)* — nízkoprahový kanál charakteristický nízkou vodivostí a rezistencí k omega-conotoxinu (polypeptidový toxin) a 1,4-dihydropyridinovým derivátům.  
*N (neuronal)* — kanál aktivovaný při relativně vysokém potenciálu, rezistentní k 1,4-dihydropyridinovým derivátům, senzitivní k omega-conotoxinu.
  - b) závislé na extracelulárním místě uvolnění kalciu (Ca-releasing channels). Aktivace je způsobena uvolněním kalciu z intracelulárních zásobáren. Tento typ kanálů je znám pod názvem L (long lasting), vysokoprahový kanál, aktivovaný při méně negativním potenciálu, senzitivní k omega-conotoxinu a 1,4-dihydropyridinovým derivátům (nitrendipinu, nifedipinu).
3. Kalciové kanály lokalizované intracelulárně v membránách buněčných organel.
4. Výměnný proces  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  transportující  $\text{Ca}^{2+}$  přes buněčnou membránu ven z buňky.

#### 8. Jiné procesy.

Mobilizace intracelulárních zásob kalcia a stimulace transportu kalcia z extracelulárního prostoru dovnitř buňky jsou funkčně spojeny se štěpením inositolových fosfolipidů. Stimulace některých typů receptorů lokalizovaných v plazmatické membráně (schéma 1) iniciuje hydrolyzu fosfatidylinositol 4,5-bisfosfátu za současného uvolnění dvou druhých poslů (second messenger), tj. diacylglycerolu (DAG) a inositol 1,4,5-trifosfátu (Ins 1,4,5-P<sub>3</sub>). Tento proces zahrnuje účast membránových komplexů — receptorového vazebného místa, spojovacího přenosového G-proteinu a enzymu fosfatidilinositolázy C. DAG následně stimuluje proteinkináz C, enzym, který je schopen fosforylovat specifické buněčné proteiny (např. některé typy kalciiových kanálů (29), a tím ovlivňovat jejich funkci; naproti tomu hydrofilnější Ins 1,4,5-P<sub>3</sub> přechází více do cytoplazmy a stimuluje uvolnění  $\text{Ca}^{2+}$  z nemitochondriálních intracelulárních zásobáren. Předpokládalo se, že tyto intracelulární zásobárny jsou součástí endoplazmatického retikula. Ukazuje se však, že v tomto případě bude také hrát významnou úlohu nedávno objevená organela kalciósom (44). Kalciósomy obsahují protein vázající kalciump k alveolám a uvolňují kalciump po stimulaci Ins 1,4,5-P<sub>3</sub>, který, jak se zdá, interaguje se specifickým membránovým receptorem (14, 41). Ve většině sledovaných systémů je tato popsaná první fáze uvolnění kalciu z intracelulárních zásobáren účinkem Ins 1,4,5-P<sub>3</sub> následovaná prolongovanou fází dalšího zvýšení intracelulární koncentrace kalciiového iontu transportem přes buněčnou membránu (38). V tomto případě lze předpokládat ovlivnění membránových transportních procesů pravděpo-

dobně fosforylací specifických membránových proteinů příslušnými proteinkinázami stimulovanými kalcem (event. kalcium-kalmodulinovým komplexem) uvolněným v první fázi z intracelulárních zdrojů.

Uvolnění kalciových iontů z intracelulárních závodů stimulací Ins 1,4,5-P<sub>3</sub> může být farmakologicky ovlivněno. Látky působící jako blokátory kalciových kanálů jsou běžně v tomto případě neúčinné, ale zdá se, že uvolnění je inhibováno cimarininem, flunarizinem a také tetraethylamoniem (blokátor kalciového kanálu). Někteří autoři shledali, že za nepřítomnosti drasliku je Ins 1,4,5-P<sub>3</sub> v uvolnění intracelulárního Ca<sup>2+</sup> inaktivní, avšak kalium, které má v tomto případě za úkol neutralizovat náboj vzniklý efluxem kalcia, je nahraditelné jinými jednomocnými kationty (Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>). Schopnost Ins 1,4,5-P<sub>3</sub> zvyšovat intracelulární koncentraci kalcia je ovlivnitelná i na dalších úrovních. V mozkových membránách bylo prokázáno, že vazba Ins 1,4,5-P<sub>3</sub> k příslušnému receptoru a tedy kalcium-mobilizující účinek je závislý na přítomnosti kalcia v určité koncentraci. Klíčovou roli zde hraje specifický protein — kalmedin, prokázaný v mozku ve významných koncentracích, ale relativně v malém množství v periferních tkáních (28). Účinek Ins 1,4,5-P<sub>3</sub> je v mozkové tkáni regulován také prostřednictvím dalšího řídícího systému — cAMP-dependentní proteinkinázy. Tento enzym fosforylující receptor pro Ins 1,4,5-P<sub>3</sub> způsobuje touto cestou inhibici kalcium-mobilizujícího účinku.

Kalcium vykazuje tedy svůj regulační účinek prostřednictvím komplexů, které tvoří se specifickými kalcium-vazebními proteiny, zejména kalmodulinem. Tyto komplexy potom ovlivňují různé buněčné pochody. Tvorba kalcium-kalmodulinového komplexu a stimulace či inhibice různých enzymů tímto komplexem jsou opět místa možného farmakologického zásahu. Nejznámějšími a nejmočnějšími inhibitory kalmodulinu jsou neuroleptika, např. penfluridol.

Základním dějem buněčné regulace prakticky ve všech orgánech a na všech vývojových stupních je fosforylace specifických buněčných proteinů, ať již membránově lokalizovaných nebo cytosolových, příslušnými specifickými enzymy z velké skupiny proteinkináz. Vedle dnes již klasického regulačního systému — hormon (první posel), stimulace adenylát cyklázy prostřednictvím receptoru v plazmatické membráně, vznik cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP — druhý posel) na vnitřní straně plazmatické membrány a konečně stimulace cAMP-dependentní proteinkinázy, byla prokázána existence také dalších fosforylačních enzymů — proteinkináz ovlivňovaných kalcem. První z nich je již zmíněná proteinkináza C, kalcium-dependentní enzym, který jako kofaktory vyžaduje diacylglycerol a fosfatidylserin. Druhým enzymem této kategorie je Ca<sup>2+</sup>-kalmodulin-dependentní proteinkináza. Oba zmíněné enzymy jsou značně rozšířené zejména v centrálním nervovém systému, fosforylací substrátových proteinů řídí odpověď efektorové buňky na signál prvého posla. Fosforylace je zde tedy také konečným řídícím prvkem stejně tak jako u adenylát cyklázového systému.

Fosforylace c-AMP dependentní proteinkinázou je funkčně spřežena s činností membránových beta-receptorů (stimuluje adenylát cyklázu) a alfa-receptorů (inhibují adenylát cyklázu). Naproti tomu regulační cesty využívající fosfoinositidy C (fosfolipázy C), následného štěpení inositolových fosfolipidů a ovlivnění kalcium- a kalcium-kalmodulin-dependentních proteinkináz jsou spojeny s adrenergními alfa a muskarinovými cholinergními receptorami, ale také se sérotonerními-Sz, histaminovými H<sub>1</sub>, peptidovými a dalšími receptorami (schéma 1).

Podle současných představ geneticky podmíněné poruchy v uvedených regulačních systémech se podílejí na vzniku poruch, jako je např. maniodespresivní onemocnění (31, 45, 46). Za normálních podmínek jsou oba regulační systémy (adenylát cyklázový i fosfoinositidový) v dokonalé funkční rovnováze. V buněčné postsynaptické odpovědi se projevuje koordinovaný vliv monoaminergní a cholinergní transmise na efektorovou buňku. Afektivní poruchy vznikají na základě nerovnováhy mezi uvedenými systémy (Second-messenger Dysbalance Hypothesis). Podle této teorie je deprese výsledkem hypofunkce adenylát cyklázového systému spojené s dominací fosfoinositidové regulace, mánie je výsledkem opačného stavu (31, 45, 46) (schéma 2).

Za předpokladu, že uvedená teorie bude potvrzena, naskytne se zde poměrně široké pole možností pro farmakoterapii a vývoj léčiv působících na uvedené choroby novými mechanismy účinku. Výzkum antidepresiv byl v uplynulých třiceti letech orientován na ovlivnění neurotransmise cestou prvních poslů (monoaminů) působících extracelulárně. Novým přístupem je snaha ovlivnit proces nervového synaptického přenosu signálu na úrovni za receptorem, tj. na úrovni systému druhých poslů. Látek působících na této úrovni, tj. stimulujících nebo inhibujících syntézu a degradaci druhých poslů, popřípadě jejich interakci s efektem, které by již byly používány v terapii, je zatím velmi málo. Takovou látkou je např. rolipram (4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxy-fenyl-2-pyridon), inhibitor specifické neuronální fosfodiesterázy (46), která citlivě reguluje koncentraci c-AMP. Inhibicí tohoto systému dochází v mozku k akumulaci c-AMP a stimulaci fosforylace. Vysokou selektivitou právě k tomuto kalmodulin independentnímu izoenzymu ze skupiny fosfodiesteráz se rolipram liší od nespecifických inhibitorů fosfodiesteráz typu methylxantinů.

Skupinou látek, které se mohou uplatnit na této úrovni, jsou bezpochyby látky ovlivňující intracelulární koncentraci kalcia, ať již účinkem na transport tohoto iontu přes buněčnou plazmatickou membránu nebo stimulací uvolňování z intracelulárních zásobáren. V této oblasti jsou doposud největší zkušenosti s látkami, které inhibují transport kalcia do buňky prostřednictvím kalciového kanálu v buněčné membráně. Tyto látky (blokátry kalciového kanálu — BKK) jsou již s úspěchem užívány v některých oblastech humánní medicíny [např. Žofková (47)]. Kromě použití BKK při léčbě chorob kardiovaskulárního systému se v poslední době dostává do popředí otázka využití těchto

látek také v psychiatrii a neurologii. Ukázalo se totiž, že v mozku jsou specifické, farmakologicky relevantní receptory pro tyto látky. Zatím byly vytypovány tři skupiny těchto receptorů: nitrrendilipinový typ, verapamilový a pravděpodobně diltiazemový (27, 33, 43). Zcela nedávno byl objeven endogenní ligand nitrrendilipinových receptorů (7, 26). Ovlivnění činnosti centrálního nervového systému BKK může být buď důsledkem jejich přímého působení na neurony (za předpokladu, že procházejí hematoencefalickou bariérou) nebo nepřímo zlepšením cerebrální cirkulace a následného zvýšení dostupnosti živin pro neuron. Dospod byl účinek BKK sledován ve vztahu k některým onemocněním CNS doprovázeným vasokonstrikcí, hypoxií nebo zvýšeným vstupem kalciových iontů do neuronu, případně kombinací těchto jevů.

### Mozková ischemie (geriatrie)

Při cerebrální ischemii dochází vedle akumulace laktátu také k nárůstu intracelulární koncentrace kalciových iontů v buňkách postižených oblastí mozku, což vede k buněčné smrti (10, 15, 37).

V tomto smyslu jde o podobnou situaci v ischemickém myokardu [popis Hoschil et al. (23)]. Jako účinné byly na zvířecím modelu mle prokázány flunarizin a nimodipin – BKK (38). Z tohoto důvodu byly BKK klinicky zkoušeny po iktech a u starých pacientů. Flunarizin byl účinný ve dvojité slepé studii u 50 geriatrických pacientů s lehkým organickým syndromem, když nimodipin prokázal terapeutický účinek. Dvojité slepé studii zahrnující 1165 pacientů s chronickými cerebrovaskulárními poruchami a depresivními psychosyndromy ve stavu (13, 20). U zdravých dobrovolníků zvyšuje nimodipin cerebrální cirkulaci, ale u pacientů v akutním poikotonu (acute stroke) nebyl efekt tak výrazný (16), podávání nimodipinu však snížilo riziko pozdní cerebrální ischemie (delayed cerebral ischemia) (17). Dále bylo pozorováno, že nimodipin (ve srovnání s placebo) zlepší stav pacientů po iktu a také mortalitu pacientů (17). Při aplikaci v gerontopsychiatrii, popř. při terapii iktu, lze vyloučit i jejich přímý účinek na neuronální kalciové kanály. Přinosem by jistě mohl mohlo být

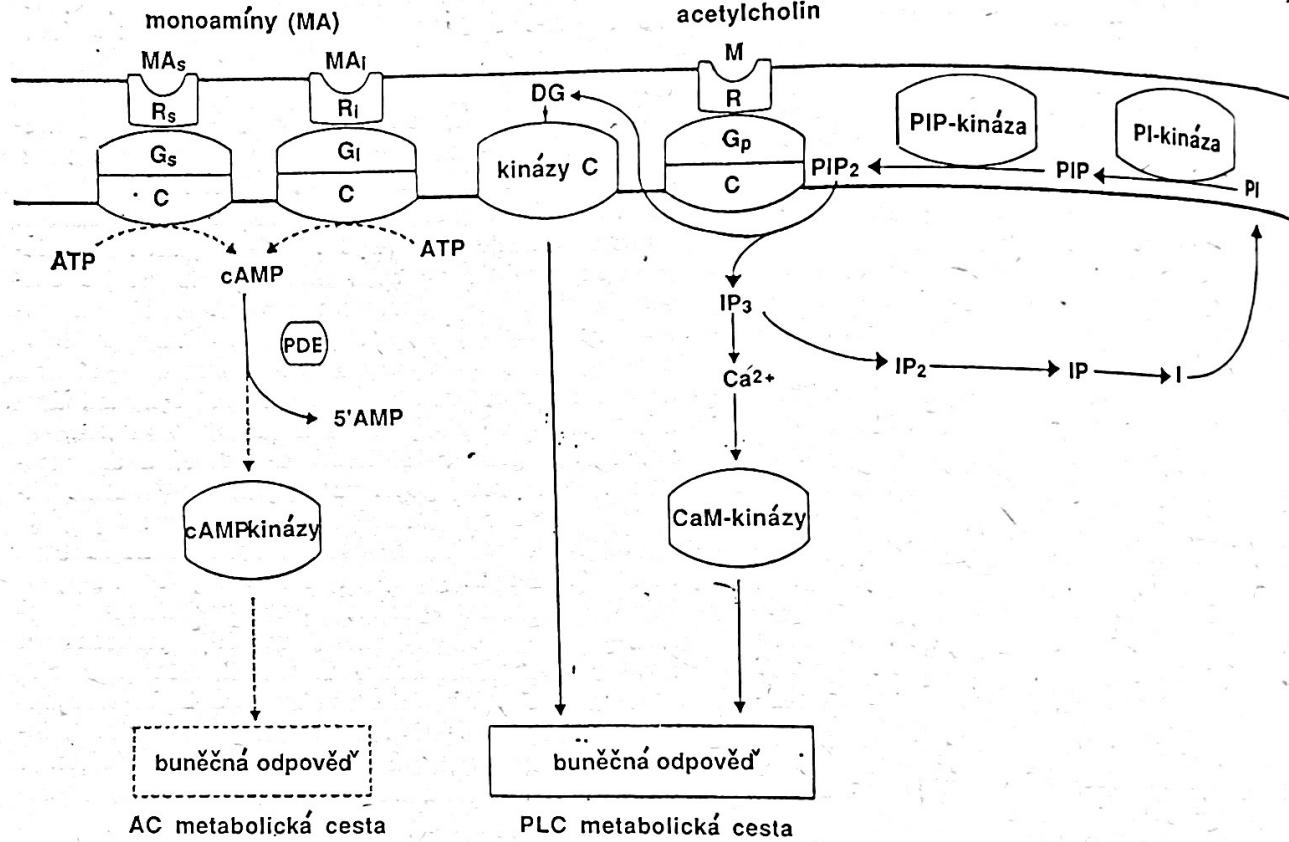


Schéma 2. Vzájemný poměr mezi adenylát cyklázovým regulačním systémem a systémem fosfolipázy C. Za normálního stavu jsou oba systémy v rovnováze, při depresi dochází k dominanci systému fosfolipázy C. (Převzato z práce H. Wachtela (45))

MA<sub>s</sub>, MA<sub>i</sub>, R<sub>s</sub>, R<sub>i</sub> stimulující a inhibující monoaminový receptor

G<sub>s</sub>, G<sub>i</sub> stimulující a inhibující receptorová přenosová (coupling) podjednotka

M, R muskarinový receptor

G<sub>p</sub> receptorová přenosová (coupling) podjednotka

C katalytická podjednotka receptoru

ATP adenosintrifosfát

cAMP cyklický adenosinmonofosfát

5'AMP adenosinmonofosfát

AC adenylát cykláza

PLC fosfolipáza C

cAMP-kinázy kinázy regulované cAMP  
CaM-kinázy kinázy regulované kalmodulinem

PDE fosfodiesteráza

DG 1,2-diacylglycerol

I inositol

PI fosfatidylinositol

PIP fosfatidylinositol-4-monofosfát

PIP<sub>2</sub> fosfatidylinositol-4,5-bifosfát

IP<sub>3</sub> inositol-1,4,5-trifosfát

IP<sub>2</sub> inositol-1,4-bifosfát

IP inositol-1-monofosfát

vývoj nových BKK lépe procházejících hematoencefalickou bariérou.

### Migréna

Některé typy migrény lze považovat za důsledek cerebrální vasokonstrikce a s ní související hypoxie. Proto byly BKK klinicky zkoušeny jako profylaktika migrény. Flunarizin byl srovnáván ve dvojitě slepé studii s pizotifenem; výsledky prokázaly podobný léčebný účinek obou preparátů, výhoda flunarizinu však spočívá v jednoduchém dávkovém uspořádání (1 dávka denně) (30, 32). Podobně byl prokázán účinek nimodipinu, nifendipinu a verapamisu jako profylaktik migrény (34). Před definitivními závěry je nutná rozsáhlější klinická kontrolovaná a slepá studie.

Pokud se skutečně potvrdí účinnost BKK při protilaxi migrény, otevírá se nový prostor pro studium molekulárního mechanismu migrény a tyto nálezy mohou stimulovat vývoj nových účinných antimigreníků.

### Epilepsie

Kalciové ionty hrají také roli při molekulárním mechanismu vzniku křeče. Fenytoin, barbituráty a patrně i carbamazepin inhibují vstup kalciových iontů do nervového zakončení (3, 40). V pokusech na zvířatech byly prokázány protikřečové účinky flunarizinu (9). V klinických zkouškách vykazoval flunarizin antiepileptický účinek u skupiny 35 pacientů ve dvojitě slepé studii (5) a byl dokonce účinný u pacientů, kde jiná antiepileptická terapie selhávala (35).

Zdali skutečně hraje roli při patogenezi epilepsie transport kalciových iontů do buňky, není zatím dosud prokázáno. Zdá se však, že mechanismus protikřečové aktivity flunarizinu je podobný jako u fenytoinu, carbamazepinu a barbiturátů. Flunarizin má rovněž schopnost zabránit zvyšování intracelulární koncentrace kalciových iontů při hypoxii/ischémii. Existují některé společné rysy hypoxie a neuronální hyperexcitability, patrně u křeče. Dále antikonvulziva podávaná při zotavení z ischemických stavů chrání ischemický mozek před poškozením, a to možná mechanismem inhibice vstupu kalcia do buňky. Skutečný důkaz působení BKK jako antiepileptik bude podmíněn klinickými zkouškami větší skupiny látek působících tímto mechanismem.

### Maniodepresivní onemocnění

Pokusy na zvířatech prokázaly, že nicardipin, verapamil a diltiazem nejednoznačně snižují farmakologicky navozenou hyperreaktivitu (amfetaminem, kyselinou oxolinovou, reserpinem + pargylinem). Z výsledků není možno učinit jednoznačný závěr o možných antimanických účincích (39).

V klinice byl zkoušen hlavně antimanioký účinek verapamisu, přestože vůbec první klinická zpráva o účincích BKK v psychiatrii byla kasuistika depresivní pacientky (25). V otevřené studii 14 pacientů, rezistentních vůči litoterapii, nebyl prokázán přesvědčivý účinek (1). V jiné studii byl

antimanický účinek verapamisu srovnatelný s litiem u 10 hypomanických pacientů (18), rovněž tak byla popsána účinnost verapamisu u méně navozené antičeské u bipolárních pacientů (12). Ve dvojitě slepé studii u 7 manických pacientů podávání verapamisu významně zlepšilo jejich stav ve srovnání s placebo, 1988 (11). Antimanické účinky byly též popsány u nifedipinu, který byl podáván 7 pacientům (8). Podávání nifedipinu bylo úspěšné při léčbě bipolární maniodespresivity (19) a verapamil prokázal v některých případech dokonce antičeskivní účinek (22). Zatím nejrozsáhlejší klinická dvojitě slepá všeobecně kontrolovaná studie účinků verapamisu u afektivních poruch (24) prokázala antimanioké účinky tohoto BKK srovnatelné s litem a sporné popř. mizivé účinky antičeskivní. Profesor Berlant (1990, osobní sdělení) poukazuje na výraznější antičeskivní účinky verapamisu u bipolárních než unipolárních nemocných, což výše uvedená studie nemohla s ohledem na zastoupení jednotlivých diagnóz testovat.

Dosavadní výsledky nevylučují, že u antimaniického, popř. antičeskivního působení verapamisu se může uplatnit i jiný mechanismus než inhibice transportu kalciových iontů do buňky. Bude nutné provést studie se širší paletou dosud známých BKK.

### Závěr

V tomto krátkém přehledu jsme se snažili stručně sumarizovat současné poznatky o kalciovém iontu jako druhém poslu a jeho úloze při buněčné regulaci s ohledem na možné využití cílených zásahů do této pochodu při terapii některých onemocnění CNS. BKK, které byly doposud jako jediné látky tohoto druhu testovány na klinické úrovni, prokázaly účinnost při hypoxických/ischemických stavech mozku (např. po iktu), v geriatrii, jako profylaktika migrény, u epilepsie a u maniodespresivity. Předpokládaný mechanismus účinku BKK v těchto indikacích spočívá buď ve zvýšení cerebrální cirkulace nebo se může uplatnit přímo inhibice kalciových kanálů (iktus, epilepsie, maniodespresivita). Nelze vyloučit i kombinaci obou mechanismů.

BKK jsou v současné době v centru zájmu neurologů i psychiatrů. Pro širší využití BKK v těchto oborech bude nezbytný vývoj látek, které budou jednak snadno pronikat hematoencefalickou bariérou a budou vysoko selektivní tak, aby zasahovaly na zcela určité, přesně definované úrovně a neovlivňovaly jiné, rovněž kalcium dependentní fyziologické pochody.

### Literatura

1. Barton, B. M., Gitlin, M. J.: Verapamil in the treatment-resistant mania: An open trial. *J. clin. Psychopharmacol.*, 7, 1987, s. 101–103.
2. Blahoš, J., Höschl, C.: Kalcium a kalotropní látky v psychiatrii. *Čas. Lék. čes.*, 123, 1984, č. 36, s. 1105–1109.
3. Blaustein, M. P.: Barbiturates block calcium uptake by stimulated and potassium depolarized rat sympathetic ganglia. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 196, 1976, s. 80–86.
4. Bunnell, O. S. et al.: Protective action of the cal-

- cium antagonists, flunarizine and nimodipine, on cerebral ischemia. *Med. Sci. Res.*, 15, 1987, s. 1513–1514.
- 5. Bussche, Van den G., De Beukelaar, F., Wauquier, A.: Calcium entry-blockade and epilepsy. In: Calcium entry blockers and tissue protection. T. Godfrain et al. (eds.): New York, Raven Press 1985, s. 229–230.
- 6. Caillard, V., Massé, G.: Traitement de la manie par un inhibiteur calcique: Etude préliminaire. *L'Encephale*, 8, 1982, s. 587.
- 7. Callewaert, G., Hanbauer, I., Morad, M.: Modulation of calcium channels in cardiac and neuronal cells by an endogenous peptide. *Science*, 243, 1989, s. 863–866.
- 8. Danoff, S. K., Supattapone, S., Snyder, S. H.: Characterization of a membrane protein from brain mediating the inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor binding by calcium. *Biochem. J.*, 254, 1988, s. 701–705.
- 9. Desmedt, L. K. C., Niemegeers, C. J. E., Janssen, P. A. J.: Anticonvulsant properties of cinnarizine and flunarizine in rats and mice. *Arzneim.-Forsch.*, 25, 1975, s. 1408–1414.
- 10. Dienel, G. A.: Regional accumulation of calcium in postischemic rat brain. *J. Neurochem.*, 43, 1984, s. 913–925.
- 11. Dubovsky, S. L. et al.: Calcium antagonists in mania: A double-blind study of verapamil. *Psychiatr. Res.*, 18, 1986, s. 309–320.
- 12. Dubovsky, S. L., Franks, R. D., Schrier, D.: Phenelzine-induced hypomania: Effect of verapamil. *Biol. Psychiat.*, 20, 1985, s. 1009–1114.
- 13. Dýcka, J., Aufdembrinke, B., Rode, C. P.: Efficacy and tolerance of nimodipine in comparison to placebo in 1165 patients with cerebral dysfunction. (Explorative analysis of a clinical data pool.) In: Nimodipine. Pharmacological and clinical properties. Betz, P. E., Deck, K., Hoffmeister, F. (eds.): Stuttgart, New York, F. K. Schattauer Verlag 1985, s. 319–329.
- Ehrlich, B. F., Watras, J.: Inositol 1,4,5-trisphosphate activates a channel from smooth muscle sarcoplasmic reticulum. *Nature (London)*, 338, 1988, s. 583–586.
- 15. Farber, J. L.: The role of calcium in cell death. *Life Sci.*, 29, 1981, s. 1289–1295.
- 16. Gelmers, H. J.: Effect of nimodipine on postischemic cerebrovascular reactivity, as revealed by measuring regional cerebral blood flow (rCBF). *Acta neurochirurg.*, 63, 1982, s. 283–290.
- 17. Gelmers, H. J.: Nimodipine in ischemic stroke. *Clin. Neuropharmacol.*, 10, 1987, s. 412–422.
- Giannini, A. J. et al.: Antimanic effects of verapamil. *Amer. J. Psychiat.*, 141, 1984, s. 1602–1603.
- Goldstein, J. A.: Calcium and neurotransmission. *Biol. Psychiat.*, 19, 1984, s. 465–466.
- 20. Heinze, B., Karrass, W., Peters, T.: Pharmacopsychological effects of flunarizine in geriatric patients with light brain organic psychosyndrome. *Eur. Neurol.*, 25, suppl. 1, 1986, s. 115 až 121.
- 21. Höschl, C.: Využití kalciových kanálů v psychiatrii a neurologii. (Diskuse). *Čas. Lék. čes.*, 129, (12), 1990, s. 379–380.
- 22. Höschl, C.: The use of calcium channel blockers in psychiatry. Předneseno na 4th World Congress of Biological Psychiatry, Philadelphia, 1985.
- 23. Höschl, C. et al.: Použití blokátoru kalciového kanálu v psychiatrii. Hypotéza a první výsledky. *Čas. Lék. čes.*, 123, (36), 1984, s. 1110–1113.
- 24. Höschl, C., Kožený, J.: Verapamil in affective disorders: A controlled, double-blind study. *Biol. Psychiat.*, 25, 1989, s. 128–140.
- 25. Höschl, C. et al.: Má verapamil vliv na psychiku? *Čs. Psychiat.*, 78, 1982, s. 388 až 391.
- 26. Janis, R. A. et al.: Endogenous 1,4-dihydropyridine-displacing substances acting on L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels: Isolation and characterization of fractions from brain and stomach. In: The calcium channel: Structure, function and implications. Morad, M., Nayler, W., Kazda, S., Schramm, M. (eds.): Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag 1988, s. 564–574.
- 27. Janis, R. A., Triggle, D. J.: 1,4-Dihydropyridine Ca<sup>2+</sup> channels and activators: A comparison of binding characteristics with pharmacology. *Drug Dev. Res.*, 6, 1984, s. 257–274.
- 28. Joseph, S. K., Rice, H. L., Williamson, J. R.: The effect of external calcium and pH on inositol trisphosphate-mediated calcium release from the cerebellum microsomal fraction. *Biochem. J.*, 261, 1989, s. 201–205.
- 29. Kaczmarek, L. K.: The regulation of neuronal calcium and potassium channels by proteins. In: Greengard, P., Reuter, G. A. (eds.): Advances in second messenger and protein research, vol. 22. New York, Raven Press 1992, s. 113–138.
- 30. Krejčová, H., Černý, R., Bojar, M.: Treatment of migraine with flunarizine. *Janssen Symp.*, 1987, s. 15–17.
- 31. Lachman, H. M., Papolos, D. F.: Abnormal signal transduction: A hypothesis. *Life Sci.*, 43, 1989, s. 1413–1420.
- 32. Louis, P., Spierings, E. L. H.: Comparison of flunarizine (Sibelium<sup>®</sup>) and pizotifen in migraine treatment: A double-blind study. *Cephalagia*, 2, 1982, s. 197–203.
- 33. Moura, C., Cervera, P., Ladzunski, M.: Autoradiographic analysis in rat brain of the postnatal ontogeny of voltage-dependent  $\text{Na}^+$  channels,  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent  $\text{K}^+$  channels and slow  $\text{Ca}^{2+}$  channels identified as receptors for tetrodotoxin, apamin and (-)-desmethoxyverapamil. *Brain Res.*, 417, 1987, s. 21–32.
- 34. Olesen, J.: Role of calcium entryblockers in the prophylaxis of migraine. *Eur. Neurol.*, 25, suppl. 1, 1988, s. 72–79.
- Overweg, J. et al.: A double-blind placebo controlled trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. *Epilepsia*, 25, 1984, s. 217–222.
- 36. Putney, J. W. Jr.: Calcium-mobilizing receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 8, 1987, s. 481–486.
- 37. Raichle, M. E.: The pathophysiology of brain ischemia. *Ann. Neurol.*, 13, 1983, s. 2–10.
- 38. Reid, K. H., Marrannes, R., Wauquier, A.: Effects of flunarizine on rat cerebral cortex. *Drug Dev. Res.*, 10, 1987, s. 107–116.
- 39. Renwart, N., France, H., Simon, P.: The calcium entry blockers: Anti-manic drugs? *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 10, 1986, s. 717–722.
- Sohn, R. S., Ferrendelli, J. A.: Phenothiazine, phenobarbital and ethosuximide and calcium flux in isolated presynaptic endings. *Arch. Neurol.*, 33, 1976, s. 626–629.
- Supattapone, S. et al.: Solubilization, purification and characterization of an inositol trisphosphate receptor. *J. Biol. Chem.*, 263, 1988, s. 1530–1534.
- Tanaka, T.: Calmodulin-dependent calcium signal transduction. *Japan. J. Pharmacol.*, 46, 1988, s. 101–107.
- Triggle, D. J., Janis, R. A.: Calcium channels and their receptor sites. In: Williams, M., Glennon, R. A., Timmermans, P. B. M. W. M. (eds.): Receptor Pharmacology and Function. New York a Basel, Marcel Dekker Inc. 1989, s. 665–691.
- Volpe, P. et al.: "Calciosome", a cytoplasmic organelle: The inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive  $\text{Ca}^{2+}$  store of non-muscle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.)*, B5, 1988, s. 1091–1095.
- Wachtel, H.: Defective second-messenger function in the etiology of endogenous depression: Novel therapeutic approaches. In: Briley, M., Fillion, G. (eds.): New Concepts in Depression. London, Mac Millan Press Ltd. 1988, s. 277–293.
- Wachtel, H.: The second-messenger dysbalance hypothesis of affective disorders. *Pharmacopsychiat.*, 23, 1990, s. 27–32.
- Žofková, I.: Využití kalciových kanálů v psychiatrii a neurologii. *Čas. Lék. čes.*, 128, 1989, č. 24, s. 737–741.
- 48. Žofková, I.: K diskusnímu příspěvku doc. MUDr. C. Höschla, CSc. *Čas. Lék. čes.*, 129, (12), 1990, s. 380.

Adresa: K. D., 130 00 Praha 3, Kouřimská 17