

# BÖLÜM 4



## HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Mert AKER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) çok popüler antihipertansif ilaçlardır. Genellikle iyi tolere edilirler, kan testleri ile izleme gerektirmez ve birçok büyük randomize kontrollü çalışmada güvenli ve etkili oldukları kanıtlanmıştır. KKB'lerin ayrıca antianjinal ve bazı antiaritmik etkileri vardır ve inmeye karşı diğer antihipertansif ajanlardan daha fazla koruma sağlıyor gibi görünmektedir. Daha yeni veriler, 1990'ların ortalarında, KKB'lerin aşırı koroner olaylara neden olduğu yönündeki endişeleri yatıştırmıştır. Örneğin, ALLHAT (Antihypertensive Lowering to Prevent Heart Attack Trial) ve sonraki randomize kontrollü çalışmalar, KKB'lerin (amlodipin ile temsil edilir) koroner olayları diüretikler ve RAS blokerleri kadar etkili bir şekilde önlediğini göstermiştir.<sup>1</sup>

### FARMAKOLOJİ

Kalsiyum kanal blokerleri, kimyasal ve farmakolojik olarak çeşitli bileşiklerden oluşan bir gruptur. Halihazırda yapısal olarak farklı üç kalsiyum kanal blokeri sınıfı vardır: verapamil'in prototipi olduğu papaverine benzer bileşikler; nifedipin, isradipin, nikardipin, nimodipin ve nitrendipin dahil dihidropiridin grubu; ve bir benzotiazepin bileşiği, diltiazem. Bu üç sınıfın her birinde çeşitli analoglar araştırılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri farmakolojik aktiviteleri ve hücresel bağlanma bölgeleri açısından önemli ölçüde farklılık gösterir. Bu ilaçların özel kanallar yoluyla kalsiyumun transmembran akışına (hücre dışı boşluktan sitoplazmaya) müdahale ettiği

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü drmertaker@gmail.com

salınan preparatlar için olağan doz aralığı, üçe bölünmüş dozlar halinde verilen 120 ila 360 mg/gün'dür; maksimum doz 480 mg/gün'dür. Uzatılmış salınımlı oral preparatlar için, sabahları günde bir kez 120 mg veya yatmadan önce günde bir kez 100 mg'lık bir başlangıç dozu önerilir. Yan etkileri arasında dişeti hiperplazisi, kabızlık, periferik ödem, hipotansiyon, yorgunluk ve dispepsi bulunur.

## DILTIAZEM

Diltiazem, dihidropiridin olmayan bir kalsiyum kanal blokeridir. Terapötik etkiler çeşitli mekanizmalar yoluyla ortaya çıkar. Öncelikle, diltiazem depolarizasyon sırasında kalsiyum iyonlarının kalp, düz kasa girişini engeller. Azalan hücre içi kalsiyum konsantrasyonları, arteriyel vazodilatasyona ve dolayısıyla kan basıncının düşmesine neden olan artan düz kas gevşemesine eşittir. Diltiazem antihipertansif etkisini öncelikle vasküler düz kasları gevşeterek ve periferik vasküler direnci azaltarak üretir. Kan basıncındaki düşüşün büyüklüğü hipertansiyonla ilişkilidir; bu nedenle, hipertansif bireyler bir antihipertansif etki yaşarken, normotansiflerde kan basıncında sadece orta düzeyde bir düşüş olur. Başlangıç dozu günde bir kez 180 mg ila 240 mg iken maksimum doz olarak günde bir kez 480 mg'a kadar çıkılabilir. Diltiazem tedavisinin yaygın yan etkileri arasında periferik ödem, bradikardi, baş dönmesi, baş ağrısı ve yorgunluk yer alır.<sup>13</sup> Şiddetli yan etkiler arasında konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve hepatotoksisite bulunur. Diltiazem, CYP450 sistemi aracılığıyla kapsamlı bir şekilde metabolize edilir ve dikkatli bir ilaç profili incelemesi gerektirir. Güçlü CYP450 inhibitörleriyle birlikte kullanım, klinik olarak önerilen dozlarda bile yan etkilere yol açan diltiazem konsantrasyonlarını artırabilir. Kardiyak iletimi yavaşlatan ajanlarla eşzamanlı uygulama, AV blok veya bradikardi gibi yan etkileri daha da güçlendirebilir.<sup>14</sup>

## KAYNAKLAR

1. ALLHAT Officers and Coordinators: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288:2981, 2002.
2. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-BP Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366:895, 2005.
3. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 359:2417, 2008.
4. Douglas L. Mann, MD, Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, Robert O. Bonow, MD, MS; Braunwald's Heart Disease, a Textbook of Cardiovascular Medicine; p:498-503
5. Lionel H. Opie, MD, DPhil, DSc, FRCP, Bernard J. Gersh, MChB, DPhil, FACC, FRCP; *Drugs for the Heart*; p:64-90

6. McCormack T, Krause T, O'Flynn N. Management of hypertension in adults in primary care: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2012 Mar;62(596):163-4.
7. Fares H, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart.* 2016;3(2):e000473
8. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, Manolis A, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon J, Fox K. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J.* 2019 Jan 07;40(2):190-194
9. Vukadinović D, Scholz SS, Messerli FH, Weber MA, Williams B, Böhm M, Mahfoud F. Peripheral edema and headache associated with amlodipine treatment: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Hypertens.* 2019 Oct;37(10):2093-2103.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Williamson JD, Wright JT. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):1269-1324.
11. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016 Jan;123(1):40-7.
12. Basile J. The role of existing and newer calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004 Nov;6(11):621-29; quiz 630-1.
13. de la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. *J Hum Hypertens.* 2009 Aug;23(8):503-11.
14. Osmonov D, Erdinler I, Ozcan KS, Altay S, Turkkan C, Yildirim E, Hasdemir H, Alper AT, Cakmak N, Satilmis S, Gurkan K. Management of patients with drug-induced atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012 Jul;35(7):804-10.