



BÖLÜM 8

Kalsiyum Kanal Blokerleri Farmakolojisi

Sevgi GÜLŞEN¹

GİRİŞ

Kalsiyum kanal blokerleri kalsiyum kanal fonksiyonunu inhibe ederek etki gösterir, genellikle dihidropiridinler ve non-dihidropiridinler olmak üzere iki ana kategoride sınıflandırılır. Birçok endikasyonda kullanılmakta olup kardiyovasküler endikasyonlar arasında hipertansiyon, koroner spazm, anjina pectoris, supraventriküler aritmiler, hipertrofik kardiyomyopati ve pulmoner hipertansiyon bulunur. Bunlara ek olarak Raynaud fenomeni, subaraknoid kanama ve migren baş ağrıları için de kullanılmaktadırlar(1).

Klinik olarak kullanımda olan çok sayıda farklı yapıda kalsiyum kanal blokeri mevcuttur. Non-dihidropiridin grubunda fenilalkilamin yapıda olan verapamil, benzodiazepin yapıda olan diltiazem vardır. Daha geniş olan dihidropiridin grubunda ise amlodipin, isradipin, nimodipin, nikardipin, nifedipin, felodipin, klevhidipin ve lerkanidipin bulunmaktadır. Non-dihidropiridinler daha çok kardiyolojik selektif iken dihidropiridinler daha çok vazoselektif özellik gösterirler(2). Temel olarak hepsi kalsiyum kanal blokeri olsa da farmakodinamik, ilaç etkileşimi ve toksisite açısından farklılıklar bulunmaktadır. Kalsiyum kanal

blokerleri arasındaki bu farklılıklar klinikte kullanılacak ajan seçimini de etkilemektedir.

ETKİ MEKANİZMASI

Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları, elektriksel depolarizasyona bir yanıt olarak kardiyak miyositlerde, düz kasta, sinoatriyal nodal ve atriyoventriküler nodal hücrelerde hücre içine kalsiyum girişine aracılık eder. Kalsiyumun hücre içine girişi farklı mekanizmalarla sağlanmaktadır.

Sitoplazmada artan kalsiyum kardiyak miyositlerde ve düz kaslarda kasılmayı başlatır. Kalp kası hücrelerinde kalsiyum kanalları cAMP' ye bağlı bir fosforilasyon yoluyla aktive edilir(3). Hücre dışı alanda artan kalsiyum hücre içindeki kalsiyum depolarından kalsiyum salınımına neden olarak kontraksiyona neden olur. Düz kas hücrelerinin kontraksiyonunda temel mekanizma kalsiyumun hücre içi girişi ile olurken hücre içi depolardan salınan kalsiyum özellikle bazı damar yataklarında olmak üzere damar düz kası kasılmasına katkıda bulunur. Kalp kasının aksine düz kastaki kalsiyum kanalları G-proteini aracılı fosfolipaz C aktivasyonuna bağlı inositol fosfat sistemi tarafından aktive edilir(3). Otakoid veya hormonal etkiler vasküler düz kaslarda reseptör-

¹ Asis. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları AD., dr.svglsn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5390-2743

tar. Tekrarlanan dozlarda veya aşırı dozda, metabolizmadan sorumlu hepatik enzimler doymuş hale gelir ve ilk geçiş etkilerini azaltır, böylece aktif ilacın emilimi artar. Modifiye salınımlı formülasyonlar ve metabolizma doygunluğu ilaç yarı ömrünü uzatır(1). Klevidipin çok hızlı etki başlangıcına ve etki süresine sahiptir (t ½ yaklaşık 2 dakika) intravenöz olarak kullanılır, esterazlar tarafından metabolize olur.

Eliminasyon

Kalsiyum kanal blokerleri esas olarak metabolizma sonrası böbrekler yoluyla atılır(1).

İSTENMEYEN YAN ETKİLER

Dihidropiridinler; periferik vazodilatasyona cevaben oluşan sempatik sistem aktivasyonuna sekonder taşikardi, baş ağrısı ve flushing görülebilir. Alt ekstremitelerde hidrostatik basınç azalması, prekapiller arterioller vazodilatasyon ve postkapiller vazokonstriksiyon nedeniyle ayak bileğinde ödem görülebilmektedir(2).

Non-dihidropiridin grubu kabızlığa, bradikardiye ve kalp debisinin kötüleşmesine neden olabilir(1).

Vasküler olmayan düz kaslardaki etkileri nedeniyle yan etkiler oluşabilir. Örneğin gastroözofajiyal reflüyü şiddetlendirebilirler. Nadir olarak idrar retansiyonu görülebilir.

Yaygın olmayan yan etkiler döküntü ve hepatik enzimlerdeki artışı içerir.

Anahtar Kelimeler: antihipertansif ilaçlar, dihidropiridin, hipertansiyon, kalsiyum kanal blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri farmakolojisi, non-dihidropiridin

KAYNAKLAR

1. McKeever RG, Hamilton RJ. Calcium Channel Blockers. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 27 Haziran 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482473/>
2. Godfraind T. Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2014;19(6):501-15.
3. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA. Content versus label claims in ephedra-containing dietary supplements. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2000;57(10):963-9.
4. Catterall WA, Lenaeus MJ, Gamal El-Din TM. Structure and Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 06 Ocak 2020;60(1):133-54.
5. Katzung BG, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology 15e [Internet]. McGraw-Hill Education; 2020. Erişim adresi: <https://books.google.com.tr/books?id=4vGSzQEACAAJ>
6. Leonetti G, Cuspidi C, Sampieri L, Terzoli L, Zanchetti A. Comparison of cardiovascular, renal, and humoral effects of acute administration of two calcium channel blockers in normotensive and hypertensive subjects. *C. 4, Journal of Cardiovascular Pharmacology*. LWW; 1982.
7. Whalen K. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology [Internet]. Wolters Kluwer Health; 2022. Erişim adresi: <https://books.google.com.tr/books?id=XNZ5zgEACAAJ>
8. Scholz H. Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1997;10:869-72.
9. Chaugai S, Sherpa LY, Sepehry AA, Kerman SRJ, Arima H. Effects of long-and intermediate-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertension: a systematic review and meta-analysis of 18 prospective, randomized, actively controlled trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2018;23(5):433-45.