



## BÖLÜM 57

### Kalsiyum Kanal Blokerleri ve Hipertansiyon Tedavisi

Kübra ÇERÇİ<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Kalsiyum kanal blokerleri neredeyse yarım yüzyıldan fazla bir süredir kullanılan; hipertansiyon tedavisinde en yaygın olarak reçete edilen güvenli, etkin ve iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Aynı zamanda angina pectoris, atriyal fibrilasyon, atriyal ritim bozukluğu, supraventriküler taşikardi, periferik vasküler bozukluklar ve bazı aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıklar; subaraknoid hemorajilerin kısa süreli tedavisinde, migren, raynaud fenomeni, özefagial spazm ve bipolar hastalıkta da yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

İlk KBB olan verapamilin bulunmasıyla birlikte en önemli artıları “çabuk etki gösteren” ve “etkin” antihipertansif ilaçlar olmaları sayesinde 80’li yılların sonunda ve 90’lı yılların başında çok sık kullanılan antihipertansifler olmuşlardır. Özellikle dihidropiridin grubu KKB’lerin kullanımına dayanan çalışmalara göre artık hem hipertansiyon tedavisinde birinci basamak tedavi olarak hem de hipertansiyonla ilişkili komorbiditelerin klinik yönetimi için ikili veya üçlü kombinasyon tedavileri için ideal bir antihipertansif ilaç olarak önerilmektedir (2).

#### KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ GENEL BİLGİLER

KKB ilaçlar etkilerini, voltaj kapılı kalsiyum kanallarını inhibe ederek gösterir. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları vücutta miyokarda, pankreas-ta, damar düz kaslarında bulunmaktadır. Voltaj kapılı L tipi kalsiyum kanallarının inhibe olması ile intra-sitozolik kalsiyum azalarak kas gevşemesine neden olur. Arteriyel damarlardaki kasların gevşemesi sonucu aslında ilacın istenen tansiyon düşürücü ve antianjinal etkisi ortaya çıkar (3).

Birinci kuşak (nifedipin, verapamil ve diltiazem) ilaçların advers reaksiyonların (örn. periferik ödem, refleks taşikardi, cilt reaksiyonları) potansiyel riski nedeniyle klinik etkinlikleri sınırlanmıştır. Bu durumda yıllar geçtikçe hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmak üzere başka bileşiklerin de geliştirilmesine sebep olmuştur. KKB’leri, periferik damarlar ve kardiyak ileti sistemine olan etkilerindeki farklılıklar nedeniyle Nayler ve arkadaşları tarafından dihidropiridinler (DHP) ve nondihidropridinler (Non-DHP) olmak üzere 2 temel grupta toplanmışlardır. İlk grup içinde

<sup>1</sup> Arş. Gör. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları Kliniği, kubra.cerci3543@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4868-9583

oranda miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ile ilişkili saptanmıştır (33).

Araştırılmakta olan birkaç yeni KKB vardır, bunlardan bazılarının şu anda mevcut ajanlarla karşılaştırılan çalışmaları devam etmektedir. Lercanidipin, ülkemizde ve diğer Avrupa ülkelerinde kullanım için onaylanmış, ancak henüz Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunmayan uzun etkili bir DHP türevi KKB'dir. 16 haftaya kadar süren karşılaştırmalı çalışmalarda, nifedipin, amlodipin, felodipin, nifedipin ve verapamil ile benzer antihipertansif etkinlik göstermiştir. Yakın tarihte yapılan çalışmalara göre lercanidipine bağlı periferik ödem yan etkisi, diğer DHP KKB'lere kıyasla daha düşüktür. Yine başka uzun etkili DHP türevi KKB olan Lacidipin, randomize, kontrollü çalışmalarda diğer uzun etkili DHP türevi KKB'lere benzer antihipertansif etkinlik göstermiştir (34,35).

Azelnidipin, yakın zamanda Japonya'da kullanım için onaylanmış, ancak henüz başka bir yerde bulunmayan yeni bir uzun etkili DHP türevi KKB'dir. Çoğunlukla kısa süreli az sayıda hasta ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, kan basıncını azaltmada amlodipin ve nitrendipin ile benzer etkinlikte olduğunu göstermektedir (36).

## SONUÇ

KKB'leri günümüzde özellikle hipertansiyonun başlangıç tedavisinde ve diğer basamaklarda rahatlıkla seçilebilecek ilaç gruplarından birisidir. Avrupa Hipertansiyon Derneği-Avrupa Kardiyo-loji Derneği, antihipertansiflerin tüm ana sınıflarının (diüretikler, beta blokerler, KKB'ler, ACE inhibitörleri, ARB'ler) tek başına veya kombinasyon halinde başlangıç ve idame tedavisi için uygun olduğu sonucuna varmıştır. Hipertansiyon kılavuzlarında; hastalarda izole sistolik hipertansiyon (özellikle yaşlılarda), angina pectoris, karotis ve koroner ateroskleroz varlığı, gebelik durumları ile siyah ırk olan hastalarda KKB'ler seçiminin hasta lehine olduğunu önermişlerdir (8,37).

## KAYNAKLAR

1. Dolphin, Annette C. A Short History Of Voltage-Gated Calcium Channels. *British Journal Of Pharmacology*; 2006; 147.Suppl 1: S56.doi:10.1038/Sj.Bjp.0706442
2. Furberg, Curt D.; PSATY, Bruce M.; Meyer, Jeffrey V. Nifedipine: Dose-Related Increase In Mortality In Patients With Coronary Heart Disease. *Circulation*; 1995; 92.5: 1326-1331.doi: 10.1161/01.Cir.92.5.1326
3. Edrakı, Najmeh, Et Al. Dihydropyridines: Evaluation Of Their Current And Future Pharmacological Applications. *Drug Discovery Today*;2009; 14.21-22: 1058-1066.doi:10.1016/J.Drudis.2009.08.004
4. Scholz, Hasso. Pharmacological Aspects Of Calcium Channel Blockers. *Cardiovascular Drugs And Therapy*;1997; 10: 869-872.doi: 0.1007/BF00051613
5. Zamponi, Gerald W., Et Al. The Physiology, Pathology, And Pharmacology Of Voltage-Gated Calcium Channels And Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacological Reviews*, 2015, 67.4: 821-870.Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-Antagonist Drugs. *N Engl J Med*; 1999;341:1447-1457.doi: 10.1124/pr.114.009654
6. Materson, Barry J. Calcium channel blockers: is it time to split the lump?. *American journal of hypertension*;1995, 8.3: 325-329. doi:10.1016/0895-7061(94)00247-9
7. Brunström, Mattias, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension*, 2023. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
8. Bulsara KG, Cassagnol M. Amlodipine. [Updated 2023 Jan 22]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. (03/10/2023 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519508> adresinden ulaşılmıştır.)
9. Stewart, Merrill H. Hypertensive crisis: diagnosis, presentation, and treatment. *Current Opinion in Cardiology*;2023; 38.4: 311-317 .doi: 10.1097/HCO.0000000000001049.
10. Deng, Nian-Jia, et al. Pharmaceutical administration for severe hypertension during pregnancy: Network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*;2023; 13: 1092501.
11. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*; 2011; Sep;13(9):687-9. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00513
12. Furberg, CD, Psaty, BM, Meyer, JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*;1995; 92:1326 Psaty *JAMA* 1995; 274: 620. doi: 1995https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1326
13. Cleophas TJ, van Marun R. Meta-analysis of efficacy and safety of second-generation dihydropyridine calcium channel blockers in heart failure. *Am J Cardiol*; 2001;87:487-490. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01413-2
14. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure

- lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*;2009;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665
15. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, *et al.* Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*.;2010;170: 427. doi:10.1001/archinternmed.2010.427
  16. Opie LH. Calcium channel antagonists in the treatment of coronary artery disease: fundamental pharmacological properties relevant to clinical use. *Prog Cardiovasc Dis.* ;1996; 38: 273–290. doi: 10.1016/S0033-0620(96)80014-4
  17. SINGH, Bramah N.; ELLRODT, Gray; PETER, C. Thomas. Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*; 1978; 15: 169-197. doi: 10.2165/00003495-197815030-00001
  18. GLUSKIN, LAWRENCE E.; STRASBERG, BORIS; SHAH, JAYENDRA H. Verapamil-induced hyperprolactinemia and galactorrhea. *Annals of Internal Medicine*;1981; 95.1: 66-67. doi: 10.7326/0003-4819-95-1-66
  19. Yoshida, Masanori, *et al.* Effect of concomitant treatment with a CYP3A4 inhibitor and a calcium channel blocker. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*;2008;17.1: 70-75. doi: 10.1002/pds.1480
  20. Russell, R. Patterson. Side Effects Of Calcium Channel Blockers. *Hypertension*, 1988, 11.3\_Pt\_2: I42. doi: 10.1161/01.HYP.11.3\_Pt\_2.II42
  21. Binggeli C, Corti R, Sudano I, Luscher TF, Noll G, Noll G. Effectsof chronic calcium channel blockade on sympathetic nerve activity in hypertension. *Hypertension*;2002;39:892–896. doi:10.1161/01.HYP.0000013264.41234.24
  22. ALLHAT Collaborative Research Group. 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). *J Am Med Assoc*; 2002; 288: 2981–2997. doi:10.1001/jama.288.23.2981)
  23. Dahlöf 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-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*;2005; 366: 895–906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1
  24. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, *et al.*, for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med.*; 1993; 328: 914–921. doi: 10.1056/NEJM199304013281303
  25. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, *et al.*, for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of mild hypertension study. *JAMA*;1993; 270: 713–724. doi:10.1001/jama.1993.03510060059034
  26. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, *et al.*, for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*;1999; 354: 1751–1756. doi: 10.1016/S0140-6736(99)10327-1
  27. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, *et al.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*; 2000; 356: 366–372. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02527-7
  28. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, for the NORDIL Study Group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*; 2000; 356: 359–365. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02526-5
  29. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, *et al.*, for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2003; 290: 2805–2816. doi:10.1001/jama.290.21.2805
  30. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–2428. doi: 0.1056/NEJMoa0806182
  31. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, *et al* *Lancet*. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial; 2010;375:1173-81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0
  32. Pahor, Marco, *et al.* “Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials.” *The Lancet* 356.9246 (2000): 1949-1954. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its use in the management of hypertension *Drugs*. 2003; 63: 2449–2472. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03306-7
  33. Leonetti G, Magnani G, Pessina AC, *et al.*, on behalf of the COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens*;2002; 15: 932–940. doi:10.1016/S0895-7061(02)03000-5
  34. Wellington K, Scott LJ. Azelnidipine. *Drugs*. 2003; 63: 2613–2621. doi: 10.2165/00003495-200363230-00004
  35. Hoshida, Satoshi, *et al.* Agreement regarding overcoming hypertension in the Asian Hypertension Society Network 2022. *Hypertension Research*;2023; 46.1: 3-8. doi: 0.1038/s41440-022-00994-1