



# Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Pleiotropik Etkileri

## Pleiotropic Effects of Calcium Channel Blockers

Şerife Canbolat<sup>1</sup>, Kısmet Esra Nurulloğlu Atalık<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Numune Hastanesi; <sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### ABSTRACT

Calcium channel blockers are a group of drugs that commonly prescribed to treat cardiovascular disorders such as; hypertension, angina pectoris, peripheral vascular disorders and some arrhythmias. Calcium channel blockers, particularly the newer, longer-acting agents, are clearly effective in reducing elevated blood pressure with minimal to modest adverse effect profiles, therefore they are used extensively. These drugs reduce the amount of calcium entering cells of the heart and blood vessel walls, and they cause vasodilatation especially in arterioles. These drugs commonly block L-type of voltage-gated calcium channels. Recent studies have shown that some calcium channel blockers also bind to N- and T-type channels. N-type channels are located in high amounts at the presynaptic terminals of neurons. T-type calcium channels known to be present in cardiac and smooth muscle, and also in many neuronal cells in the central nervous system. Blockage of these two types of channels leads to decreased glomerular capillary pressures, stabilization of the renin-angiotensin-aldosterone system, and sympathetic nervous system. As a result, especially new generation of calcium channel blockers have effects that are defined as pleiotropic effects, such as reno-protective, vascular endothelial protective and cardio-protective effects.

**Key words:** calcium; blocker; pleiotropic effects

### ÖZET

Kalsiyum kanal blokerleri, hipertansiyon, angina, periferik vasküler bozukluklar ve bazı aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç grubudur. Kalsiyum kanal blokerlerinden özellikle daha yeni, daha uzun etkili olanlar, daha düşük yan etki profilleri ile hipertansiyon tedavisinde oldukça etkilidir. Bu ilaçlar, damar düz kası ve kalp hücrelerinde, sitoplazma membranındaki voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarına veya reseptörlere yüksek afinite ile bağlanarak kalsiyum girişini azaltırlar, özellikle arteriyollerde düz kasları gevşeterek güçlü vazodilatasyon yaparlar. Voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının çoğunlukla L-tipine bağlanırlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, bazı kalsiyum kanal blokerlerinin N- ve T-tipi kanallara da bağlandığını göstermiştir. Bunlardan N-tipi kanallar sempatik sinir uçlarında, T-tipi kanallar ise kardiyak sinus nodu ile afferent ve efferent arteriyollerde bulunur. Bu iki tip kanalın blokajı, glomerüler kapiller basıncın azalmasına, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin ve sempatik sinir sisteminin stabilizasyonuna neden olur. Sonuçta, özellikle yeni jenerasyon kalsiyum kanal blokerleri, renoprotektif, vasküler endotel koruyucu etki ve kardiyoprotektif etkiler gibi pleiotropik etkiler olarak tanımlananan etkilere sahiptirler.

**Anahtar kelimeler:** kalsiyum; blokör; pleiotropik etkiler

### Giriş

Hücre içindeki kalsiyum iyonları kasılma, salgılama ve nöral etkiler gibi fizyolojik olayların düzenlenmesinden sorumludur. Kalsiyum iyonlarının, kendine özgü kanallar aracılığıyla hücre içine girişi, damar düz kası ve kalp kasında kasılmalara yol açarak kan basıncının yükselmesine neden olduğundan, bu iyonların girişinin engellenmesi hipertansiyon, angina pectoris, vazospazm, atriyal fibrilasyon, miyokardiyal iskemi, periferik damar hastalıkları ve diğer birçok hastalığın tedavisinde önemli bir yaklaşımdır<sup>1,2</sup>.

Kalsiyum kanal blokerleri, nöron ya da kas hücreleri gibi uyarılabilir hücrelerde bulunan voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını kapatarak, hücre dışından kalsiyumun girişini inhibe eder ve hücre içi kalsiyum düzeyini düşürürler. Voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları, kardiyak miyositler, düz kas hücreleri ve nöronlarda uyarı-kasılma, uyarı-ileti ve uyarı-transkripsiyon keninde önemli role sahiptir<sup>3</sup>. Bu ilaçlar kimyasal yapılarına göre, dihidropiridin (DHP) ler (nifedipin, nikardipin, nimodipin), fenilalkilaminler (verapamil, gallopamil) ve benzotiazepinler (diltiazem) şeklinde gruplandırılmışlardır. Voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarında DHPler, fenilalkilaminler ve benzotiazepinler için ayrı ve özgül bağlanma yerlerinin varlığı gösterilmiştir<sup>4</sup>. Voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları, kardiyak miyositler, düz kas hücreleri ve nöronlar gibi uyarılabilir hücrelerin membranlarında bulunur ve istirahat halindeki uyarılabilir hücreye uygulanması gereken voltajın büyüklüğüne göre; düşük voltajla aktive edilen (LVA, low voltage activated) ve yüksek voltajla aktive edilen (HVA, high voltage activated) şeklinde iki ana gruba ayrılır<sup>5</sup>. Düşük voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları T-tipi kalsiyum kanallarıdır. Bu kanallar çoğunlukla nöronlarda olmak üzere, kardiyak miyositler,

**İletişim/Contact:** Kısmet Esra Nurulloğlu Atalık, N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 42080 Konya, Türkiye • **Tel:** 0532 272 54 02 • **E-mail:** esraatalik@hotmail.com • **Geliş/Received:** 10.12.2018 • **Kabul/Accepted:** 24.04.2019

**ORCID:** Kısmet Esra Nurulloğlu Atalık, 0000-0003-2301-7887 • Şerife Canbolat, 0000-0003-2349-2186

pacemaker hücreleri, glia hücreleri, fibroblastlar, osteoblastlar, retinal hücreler ve adrenokortikal hücrelerde de varlığı gösterilmiştir. Bu tip kanalların sistemik düzeyde inhibisyonu, lokal mikrosirkülasyonun iyileştirilmesi ve advers hormonal etkilerin azaltılmasına bağlı olarak uzun süreli organ koruması sağlar. Yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları ise, L, N, P, Q ve R alt tiplerinden oluşur. N, P, Q ve R tipi kanallar sinir sisteminde yaygın olarak bulunur<sup>6</sup>. Kardiyovasküler sistemde, özellikle miyokard ve düz kaslarda yaygın olarak bulunan L tipi kalsiyum kanalları, kalp kasılmasını, sinüs nodu fonksiyonunu ve vasküler tonusu regüle eder ve vasküler hastalıkların tedavisinde farmakolojik hedef olarak tanımlanır. Sempatik ve santral sinir sisteminde sinir uçlarında bulunan N tipi kanallar ise nörotransmitterlerin salıverilmesini düzenler<sup>7</sup>.

Yakın zamana kadar, L-tipi kanallar, DHP'lere duyarlı kanallar olarak tanımlanırken<sup>8</sup>, bazı DHP bileşiklerinin N-tipi kanalları da bloke ettiği gösterilmiştir<sup>3</sup>. Günümüzde nondihidropiridin olarak tanımlanan fenilalkilaminler ve benzotiazepinler L-tipi kalsiyum kanal blokerleri olarak tanımlanmaktadır. Uzun yıllardan beri, bu üç grup kalsiyum kanal blokeri de hipertansiyon tedavisinin temelini oluştursalar da, DHP türevleri nondihidropiridin türevlerine kıyasla çok daha güçlü vazodilatör etki, nondihidropiridin türevleri de daha belirgin negatif inotrop etkilidirler<sup>9</sup>. Bu grup ilaçların yan etkileri de yapılarına ve doza bağlı olarak değişir. Şöyle ki; DHP türevi bileşikler kullanan hastaların %20–30'unda baş ağrısı, baş dönmesi, flushing ve ayak bileği ödemi görülürken<sup>10</sup>, nondihidropiridin türevleri (verapamil ve diltiazem) ödem, konstipasyon ve sinüs bradikardisi yapabilirler<sup>11</sup>. Ayrıca DHP ve nondihidropiridin türevleri uzun süre kullanıldığında diş etlerinde hiperplazi yapabilirler<sup>12</sup>.

Kalsiyum kanal blokerleri zaman içerisinde, doku selektivitesi, uygulama sıklığı ve etki süresi gibi farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre "jenerasyon" olarak ayrılmışlardır. Yeni jenerasyon kalsiyum kanal blokerleri, yakın zamanda geliştirilmiş, daha lipofilik DHP türevleri olup bunlar, grubun prototipi olan nifedipine kıyasla daha yüksek vasküler seçicilik, daha yavaş başlayan ve daha uzun süren hipotansif etkiye sahiptirler. Günümüzde klinik olarak etkili dört farklı jenerasyonda DHP türevi kalsiyum kanal blokeri tanımlanmıştır. Birinci jenerasyonda yer alan nifedipin ve nikardipinin hipertansiyona karşı kanıtlanmış etkileri olmasına karşın, bu ilaçların etkilerinin hızlı başlaması, kısa yarı ömürlü olmaları ve baroreseptör

aktivasyonu gibi bazı yan etkileri nedeniyle klinik kullanımlarında kısıtlamaya gidilmiştir<sup>13</sup>. Nifedipine bağlı vazodilatasyonun çok hızlı gelişmesi, renin salınımı ve anjiotensin II (A-II) aracılı sempatik uyarılar da bu ilaçla tedavi sırasında, sempatik aktiviteyle ilgili yan etkilerin artmasına neden olur<sup>14</sup>. İkinci jenerasyon, yavaş salıverilen nifedipin, felodipin ve nikardipin ile daha yeni kimyasallar olan benidipin, efonidipin, manidipin, nilvadipin ve nitrendipin gibi preparatlardan oluşur. Yavaş salıverilen şekilde, terapötik etki daha rahat kontrol edilir ve baroreseptör aktivasyonu azalmış olur. Benidipinle refleks taşikardi oluşma riski, nifedipinin yarısı kadardır. Üçüncü jenerasyon DHP'ler, amlodipin, barnidipin ve azelnidipin olup, bunlar daha lipofilik yapıdadırlar, daha stabil bir farmakokinetik sergilerler, ayrıca daha uzun etki süreli, daha az kardiyoselektif olup kalp yetmezliği olan hastalarda daha iyi tolere edilirler ve kronik böbrek yetmezliği olanlarda yararlıdırlar<sup>15,16</sup>. Dördüncü jenerasyon DHP'ler, cilnidipin (L/N-tipi kalsiyum kanal blokeri) ve lerkanidipin olup, bunlar daha lipofilik yapıdadırlar, etkileri daha uzun süreli ve stabildir, yan tesirleri azdır, özellikle miyokard iskemisi ve konjestif kalp yetmezliğinde daha geniş terapötik spektruma sahiptirler<sup>17</sup>. Cilnidipin, N-tipi kalsiyum kanallarını diğer blokerlere göre daha güçlü inhibe eder. Lerkanidipin, lipofilik özelliği ve vasküler selektivitesi ile uzun süreli antihipertansif etki gösterir, sempatik aktivasyon ve refleks taşikardiyi indüklediğinden ve negatif inotropik etkileri olmadığından iyi tolere edilir<sup>18</sup>. Hiperkolesterolemik tavşanlarda yapılan çalışmalarda ilacın, aterosklerotik lezyonları geriletmediği<sup>19</sup>, makrofajlarda kolesterol birikimini engellediği<sup>20</sup>, lipid ve glukoz metabolizması üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır<sup>21</sup>. İlacın bir diğer pleiotropik etkisi de renal fonksiyonları koruyucu etkisi olup, hipertansif sıçanlarda 12 haftalık lerkanidipin tedavisinin glomerül arteriyollerinde kalınlaşma ve daralmayı azalttığı bildirilmiştir. Lerkanidipin ayrıca efferent arteriyolleri genişleterek intraglomerüler basıncı da azaltır<sup>22</sup>. İlacın ayrıca mezengial hücre proliferasyonunu azalttığı, endotelinin etkisini inhibe ettiği, nitrik oksit (NO) sentezini arttırarak vazodilatasyon oluşturduğu ayrıca serbest radikal oluşumunu da azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>23,24</sup>.

Kalsiyum kanallarını bloke eden ilaçlar, sistemik ve koroner arter yataklarındaki düz kasları gevşeterek vazodilatasyon, koroner kan akımında artış ve atım sonrası yükte azalmaya yol açarlar. Kalsiyum kanal blokerleri, özellikle dihidropiridin yapısında olmayan diltiazem ve verapamil, negatif inotrop etki oluşturur ve kardiyak

iş yükünü daha da azaltacak şekilde kalp atım hızını düşürürler. Dihidropiridin yapısında olan nifedipin, amlodipin ve felodipin, damar düz kasında gevşemeye yol açarak hipertansif ya da koroner vazospazmlı olgularda özellikle yararlı olurlar<sup>25</sup>. Prevalansının yüksek olması ve yol açtığı hastalık riski artışına bağlı olarak, hipertansiyon bütün dünyada en önemli sağlık sorunlarından biri olup, mortalite risk faktörleri listesinin ilk sırasında, hastalık yüküne ilişkin risk faktörleri arasında da üçüncü sırada yer almaktadır. Hipertansiyon gelişmiş ülkelerdeki erişkin nüfusun %20–50'sini etkilemektedir<sup>26</sup> ve çoğu zaman da uzun vadeli ve yaşam boyu tedavi endikasyonu söz konusudur<sup>27</sup>. Hipertansiyonda kalsiyum kanal blokerleri hem başlangıç hem de idame tedavisi olarak tercih edilebilir. Günümüzde özellikle yaşlı nüfusun artması hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları gibi birçok kronik hastalığın mali açıdan önemini artırmıştır. Hipertansiyonun kalsiyum kanal blokerleriyle aylık ortalama tedavi maliyetinin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle veya anjiyotensin reseptör blokerleriyle yapılan tedaviye göre daha uygun olduğu da bilinmektedir.

Birinci jenerasyon kalsiyum kanal blokörleri vazodilatör dozlarda kontraktilite, sinoatriyal otomatisite ve atriyoventriküler iletim gibi kardiyak fonksiyonları inhibe ederler<sup>28</sup>. Yavaş kinetik özellik yanında vasküler seçicilik de gösteren yeni jenerasyon ilaçlardan cilnidipin, sempatik sinir uçlarındaki N-tipi kanalları da bloke ettiğinden, periferik sempatik sinirlerden katekolamin salınımını baskılar, diğer L-tipi kanal blokerlerinden farklı olarak, kan basıncında düşüşe tepki olarak, koroner sempatik hiperaktivite oluşturmaz. Esansiyel hipertansiyonlu hastalara uygulandığında cilnidipin, kardiyak sempatik aşırı aktiviteyi ve kan basıncında azalma ile oluşan kalp hızındaki artışı baskılar. Cilnidipin ile tedavi edilen hastalarda pedal ödem insidansı, L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eden amlodipine kıyasla çok daha azdır<sup>29,30</sup>.

Benidipin ve efonidipin gibi DHP türevleri, L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek oluşan antihipertansif etkilerinin yanında, T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek de, A-II ve potasyumla indüklenen aldosteron salınımını inhibe ederler. Bu özellik, A-II reseptör blokerleri veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle birlikte hipertansiyonun kombine tedavisinde yararlıdır<sup>31</sup>.

Sonuçta, DHP grubundan olmayan diltiazem ve verapamilin sinoatriyal ve atriyoventriküler nod üzerine olan etkileri daha belirgin iken, DHP grubu blokerlerin

vasküler etkileri ön plandadır. Vasküler düz kas hücrelerinde, L-tipi kanallardan  $Ca^{2+}$  girişinin engellenmesi ve NO salınımı aracılığıyla oluşan vazodilatasyon, antihipertansif etkinin temelini oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığının klinik yansımalarından biri olan koroner arter hastalığına pektoriste, kalsiyum kanal blokörlerinin etkili olduğu bilinmektedir. Antianginal etki, bu ilaçların periferik direnci düşürmeleri, miyokartta negatif inotrop etki yapmaları ve sonuçta miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmalarına bağlıdır. Verapamil ve diltiazem, koroner arter spazmına bağlı ventriküler aritmilerin tedavisinde güvenle kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin özellikle de DHP grubunun, Raynaud sendromunda atakların sıklığını, süresini, ağrıyı ve güçsüzlüğü azaltmada etkili olduğu da bilinmektedir<sup>32</sup>.

Bu grup ilaçların belirtilen kardiyovasküler etkilerinden başka çeşitli pleiotropik etkileri de vardır. Bunlar;

**Endotel koruyucu etki:** Dihidropiridin türevi bileşikler, endotel hücrelerinde eNOS aktivasyonu ve ekspresyon artışı yaparlar<sup>33</sup>. Hipertansiyona bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyonunda da bu ajanlar, oksidatif stresi azaltarak endotele bağlı gevşemeyi düzenlerler<sup>34</sup>. İki farklı enantiyomerden oluşan amlodipinin, S enantiyomeri, L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederken, R enantiyomeri, NO sentetazın aktivitesini arttırarak NO üretimini ve salıverilmesini artırır, düz kaslarda vazodilatasyon ve dokularda oksijenlenmenin artışı sonucu vasküler hücre yaşlanmasını inhibe eder<sup>35</sup>. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, nifedipinin plazma lipoperoksidaz ve isoprostan düzeylerini azalttığı, plazma antioksidan kapasitesini arttırdığı ve NO biyoyararlanımını düzenlediği gösterilmiştir<sup>36</sup>. Ayrıca diyabetik ve hipertansif hastalarda, endotel hasarını ve oksidatif stresi gösteren bazı parametrelerde barnidipin ve lerkanidipin düzeltme yapmıştır<sup>37</sup>.

**Antioksidan ve antiinflamatuvar etki:** Rat aortunda nifedipinin, vasküler düz kas endotel hücrelerinden vasküler endoteliyal büyüme faktörünün (VEGF) salınımını arttırarak süperoksit dismutaz (SOD) salınımını stimüle ettiği ve artmış oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir<sup>38</sup>. Lerkanidipin de hipertansif hastalarda, plazma lipoperoksid, isoprostan, myeloperoksidaz, malondialdehit gibi oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerini azaltır<sup>39</sup>. Spiro ve arkadaşları<sup>40</sup> da esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, barnidipinin oksidatif stresin önemli göstergelerinden olan, isoprostan düzeylerini düşürdüğünü gözlemlemişlerdir. Vasküler inflamasyon, aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynar.



Daha yeni ve uzun etkili dihidropiridin türevi azelnidipin, antioksidan bir mekanizma ile endotelial inflammatuar yanıtları, ayrıca, vasküler düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu da inhibe etmektedir<sup>41</sup>.

**Antiaterosklerotik Etki:** Bazı DHP türevi kalsiyum kanal blokerleri antiinflamatuvar ya da antiaterosklerotik etkileriyle ateroskleroz gelişimini önlerler ve inme, kardiyovasküler olay ve mortalite riskini düşürürler. Azelnidipin ile yapılan in vitro çalışmalarda, ateroskleroz ve plak stabilitesini kapsayan makrofaj fonksiyonlarını inhibe ettiği<sup>42</sup>, lasidipinin, çeşitli hayvan<sup>43</sup> ve insan<sup>44</sup> modellerinde ateroskleroz gelişimini, nifedipinin de fare ve tavşan modellerinde aterosklerotik değişiklikleri<sup>45</sup> azalttığı bilinmektedir. Klinik çalışmalarda azelnidipin ve amlodipinin koroner arter hastalığı olan kimselerde, koroner plak hacmini azalttığını vurgulanmaktadır<sup>46</sup>.

**Serebrovasküler Etki:** Beyin, kan basıncındaki ani değişikliklere karşı serebral kan damarlarında kasılma ya da gevşeme yaparak, serebral kan akımını ayarlayan otonöregülasyon kapasitesine sahiptir. Araştırmalar, santral sinir sisteminin emosyonel süreç için önemli olan limbik bölgesinde, yüksek yoğunlukta DHP bağlayan noktalar olduğunu göstermektedir. İnsanlarda, ayrıca fare, sıçan ve hücre kültürü modellerinde yapılan çalışmalarda, voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda ve hatta ağrı olayında önemli rolü olduğu gösterilmiştir<sup>47</sup>. Nöronlarda N-tipi kanallar ağrı algılamasından sorumlu sinir liflerinde yoğun olarak bulunur. Santral sinir sistemi, periferik nöronlar ve sinir kas kavşağında yer alan söz konusu kanalların bloke edilmesi, sinir iletiminde inhibisyon ve analjezi oluşturur<sup>48</sup>. Ziconotid, kronik ağrı tedavisinde intratekal uygulama için kullanılan N-tipi kalsiyum kanal blokeridir. İlacın, postoperatif hastalarda morfin tüketimini azalttığı ve ağrı skorlarını düşürdüğü saptanmıştır<sup>49</sup>.

Kalsiyum kanal blokerleri, hipertansiyon veya mikrovasküler lezyonlara bağlı kognitif fonksiyon bozukluklarında da olumlu etkilere sahiptir. Antihipertansif dozda cilnidipin, rat fokal serebral iskemi modelinde infark alanını azaltmaktadır<sup>50</sup>. Nimodipin, anevrizmaya bağlı subaraknoid kanamalı hastalarda damar düz kas hücrelerine Ca<sup>2+</sup> girişini engelleyerek, vazospazmı önler. Azalan serebral kan akımı ve iskemiye karşı toleransı artırarak subaraknoid kanamada, serebral arter spazmı ile oluşan iskemik hasarın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır<sup>51</sup>. Alzheimer hastalığında, patofizyolojik damar

harabiyetinin varlığı ve normal popülasyona göre serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık sıklığının artmış olması ve korunmada kullanılan kalsiyum kanal blokerlerinin vasküloprotektif etkileriyle bu hastalığın sıklığını azalttığına dair bulgular mevcuttur<sup>52</sup>.

**Renal Etki:** Böbrek yetmezliği olan hastalarda, renal hastalığın progresyonuyla birlikte glomerüler hipertansiyon oranı artmaktadır. Hipertansif hastalarda afferent ve efferent arterlerde dilatasyonla glomerüler basıncı düşük tutmak önemlidir. Lerkanidipin, ilk üç jenerasyon DHP'lerden farklı olarak, böbrekte hem afferent hem de efferent arteriyollerini dilate ettiğinden, intraglomerüler basınç artışına neden olmaz, bu nedenle kronik böbrek hastalığı olan hipertansiyon hastalarında tercih nedenidir<sup>53</sup>. N tipi kanallar glomerüler basıncın kontrolünde önemli olup, benidipin L-, T-ve N-olmak üzere, her üç kalsiyum kanalını da bloke ederek renal protektif etki de gösterir. İlaç, tuza duyarlı hipertansiyonda üstünlük kazandıran diüretik etkiye de sahiptir<sup>54</sup>.

**Deri Hastalıklarında Etkileri:** Deri flap nekrozunun önlenmesi ve tedavisini araştırmak amacıyla sıçan karın duvarına yapılan deri flaplerinde, verapamil uygulaması sonucu daha az nekroz geliştiği gösterilmiştir<sup>55</sup>. Benzer şekilde, fare ve tavşanlarda oluşturulan deneysel modellerde de deri flap nekrozunun önlenmesi için nifedipin, nitrendipin, nimodipin ve diltiazem topikal veya sistemik olarak uygulanmış ve nekroz oluşumunda azalma gözlenmiştir<sup>56</sup>. Pernio tedavisinde de nifedipinin olumlu etkilerini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır<sup>57</sup>.

Kalsiyum kanal blokerlerinin keloidler ve yanık üzerine de etkileri araştırılmış ve ilaçların, ekstrasellüler matrikste kollajen depolanmasını önemli derecede azalttığı ve farklı kollajenlerin ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir<sup>58</sup>. Nifedipin, diltiazem, ve lasidipin, anal sfinkter tonusunu düşürdüklerinden kronik anal fissürlerin konservatif tedavisinde oral ve topikal kullanılabilir<sup>59</sup>. Innocenti ve arkadaşları<sup>60</sup> da, kas hücrelerinde kronik kasılmaların önlenerek, kırışıkların derinliğinin azalabileceği hipotezi ile topikal %0,5 nifedipin kremi 64 kadın hastada 90 gün süreyle uygulamışlar ve perioküler kırışıklıkların derinliğinin azaldığını gözlemişlerdir.

**Migren Tedavisi:** T-tipi kanalları bloke eden flunarizin, pek çok çalışmada tutarlı antimigren etkinlik göstermiştir. İlaç halen grup içinde migren koruyucu tedavide önerilecek tek ilaç konumunda olup, lipofilik özelliğinden dolayı kan beyin bariyerini geçer,

yarılanma ömrü uzundur ve anti-migren etkisi en az iki ayda belirginleşir. Flunarizin migren tedavisinde, beta blokerlerin etkili olmadığı veya kontraendike olduğu durumlarda, ikinci ajan olarak kullanılabilir<sup>61</sup>.

**Depresyon Tedavisi:** Kalsiyum iyonunun, nörotransmitterlerin sentez ve salınımında, nöronal uyarının ve uzun dönem nöroplastik olayların düzenlenmesindeki rolü bilinmektedir. Duygulanım bozukluklarının patofizyolojisinde hücre içi  $Ca^{2+}$ 'un rolü, hiperkalseminin depresyonla ilişkisi ve bipolar depresif hastaların trombosit ve lenfositlerinde hücre içi  $Ca^{2+}$  düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir. Depresyonlu hastalarda beyin omurilik sıvısında  $Ca^{2+}$  düzeyinin, yüksek, manik hastalarda ise düşük olduğu da tespit edilmiştir<sup>62</sup>. Deneysel depresyon modellerinde, zorunlu yüzme testinde ve diğer öğrenilmiş çaresizlik testlerinde DHP türevleriyle olumlu sonuçlar alınmıştır<sup>63</sup>. Bu ilaçların, özellikle hipertansif depresif yaşlılarda ve depresyonla birlikte seyreden serebrovasküler hastalığı olan olgularda ikili yarar sağlayabileceği düşünülmektedir<sup>64</sup>.

**Epilepsi Tedavisi:** Hücre içine aşırı miktarda  $Ca^{2+}$  iyonu girişinin, epileptik aktivite oluşumunda tetikleyici rol oynadığı ve antiepileptik ajanların  $Ca^{2+}$  birikimine bağlı depolarizasyon gibi, nöronal fonksiyonların birçoğunu bloke ettiği gösterilmiştir. In vitro çalışmalarda, kalsiyum kanal blokajının nöbet oluşumunu ve yayılımını önlediği bildirilmiştir<sup>65</sup>. Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin, nimodipin ve amlodipinin çeşitli deneysel modellerde antikonvülsan etkileri olduğu gösterilmiş olup<sup>66</sup>, yakın zamanda da lerkanidipinin anlamlı antikonvülsan etkisi olduğu gösterilmiştir. İlacın farelerde kas koordinasyonunu ya da lokomotor aktiviteyi etkilemediği de kaydedilmiştir. Lerkanidipinin olumlu nöroprotektif etkisi nedeniyle, konvülsiyonların tedavisinde, potansiyel bir aday olabileceği vurgulanmaktadır<sup>67</sup>.

**Özefagus Motilite Bozukluğu Üzerine Etkileri:** Özefagusun primer motor bozukluğu olarak da bilinen akalazyaya, diffüz özefagial spazm nutcracker özefagus ve hipertansif alt özefagial sfinkter gibi hastalıklarda kalsiyum kanal blokörleri düz kas gevşetici olarak kullanılmaktadır. Akalazyanın hafif vakalarında nifedipin, semptomatik tedavide yararlı olabilir<sup>68</sup>.

**Kanser Tedavisi:** Lösemi, melanoma, insülinoma, retinoblastoma, meme, kolon, prostat, ve over kanserinde T-tipi kalsiyum kanalları eksprese edilmiş ve hayatta kalma, çoğalma ve hücre döngüsünün ilerlemesinde

anahtar rolü oynadıkları da gösterilmiş olup<sup>69</sup>, yakın gelecekte bu kanalları bloke eden ajanlar antikanser ilaçlar arasında yer almaları olasıdır.

Sonuç olarak kalsiyum kanal blokerleri, kardiyovasküler sistem üzerine olan yaygın bilinen etkilerinden başka yukarıda değinilen pleiotropik etkilere de sahip bir ilaç grubu olup, bu ilaçların kardiyovasküler hastalıklarda kullanımını optimize etmek için pleiotropik etkilerini anlamak önemlidir. Özellikle yaşlılarda hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olaylar, kas iskelet problemleri, gonartroz, demans, depresyon gibi kronik hastalıkların prevalansının artması sonucunda yaşlı birey, giderek daha fazla sayıda ilaç kullanmak durumunda kalmaktadır. Yaşla birlikte hastalık oranı ve bunların bir arada görülme sıklıklarının artması, ilaç kullanımını artıran en önemli faktör olup, çoklu ilaç kullanımı yaşlıda advers ilaç reaksiyonu oluşma riskini de artırır. Günümüzde tıp ve teknolojideki gelişmelerin insanlarda yaşam süresini uzatması sonucunda, belirtilen ileri yaş hastalıklarında artış ve beraberinde polifarmasi kaçınılmaz olduğundan, antihipertansif bir ilacın aynı zamanda pleiotropik etkilerinin de olması ilaç-ilac etkileşmesi sorunu ortadan kaldırabileceğinden, klinik açıdan önemli bir üstünlüktür.

#### *Çıkar Çatışması*

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### *Finansal Çıkar Çatışması*

Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

#### **Kaynaklar**

1. Dolphin AC. A short history of voltage-gated calcium channels. *Br J Pharmacol* 2006;147:56–62.
2. Edraki N, Mehdipour AR, Khoshneviszadeh M, Min R. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. *Drug Discovery Today* 2009;14(21–22):1058–66.
3. Hess EJ, Jen JC, Jinnah HA, Benarroch EE. Neuronal voltage-gated calcium channels: brief overview of their function and clinical implications in neurology. *Neurology* 2010;75:937–8.
4. Tsien RW, Lipscombe D, Madison DV, Bley KR, Fox AP. Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci* 1988;11:431–8.
5. Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J. International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:411–25.

6. Errington AC, Stohr T, Lees G. Voltage gated ion channels: targets for anticonvulsant drugs. *Current Topics Med Chem* 2005;5(1):15–30.
7. Ishibashi H, Rhee JS, Akaike N. Regional difference of high voltage-activated Ca<sup>2+</sup> channels in rat CNS neurones. *NeuroReport* 1995;6:1621–4.
8. Richard S. Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence. *Drugs* 2005;65 Suppl 2:1–10.
9. Wang AL, Wang IC. New generations of dihydropyridines for treatment of hypertension. *J Geriatr Cardiol* 2017;14(1):67–2.
10. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001;15:455.
11. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011 Sep; 13(9):687–9.
12. Pisoschi CG, Stănculescu CE, Andrei AM, Berbecaru-Iovan A, Munteanu C, Popescu F, et al. Role of transforming growth factor  $\beta$ -connective tissue growth factor pathway in dihydropyridine calcium channel blockers-induced gingival overgrowth. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(2):285–90.
13. Coca A, Mazon P, Aranda P, Redón J, Divisón JA, Martínez J et al. Role of dihydropyridinic calcium channel blockers in the management of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:91–105.
14. Leenen FH. Clinical relevance of 24 h blood pressure control by 1, 4-dihydropyridines. *Am J Hypertens* 1996;9:97–104.
15. Koike H, Kimura T, Kawasaki T, Sada T, Ikeda T, Sanbuissho A et al. Azelnidipine, long-acting calcium channel blocker with slow onset and high vascular affinity. *Annu Rep Sankyo Res Lab* 2002;54:1–64.
16. Malhotra HS, Plosker GL. Barnidipine. *Drugs* 2001;61:989–96.
17. Sugiyama A, Satoh Y, Takahara A, Itomine T, Sakanashi M. Comparison of the direct negative dromotropic effect of a new calcium channel blocker, cilnidipine, with that of nicardipine. *Heart Vessels* 2005;20:112–5.
18. Herbette LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance: updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Press Suppl* 1998;2:10–7.
19. Soma MR, Natali M, Donetti E et al. Effect of lercanidipine and its <sup>\*</sup>-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits. *Br J Pharmacol* 1998;125(7):1471–6.
20. Canavesi M, Baldini N, Leonardi A, Baetta R, Farina P, Leonardi A et al. In vitro inhibitory effect of lercanidipine on cholesterol accumulation and matrix metalloproteinases secretion by macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44(4):416–22.
21. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003;63(22):2449–72.
22. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaioli L, Amenta F. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000;35(3):775–9.
23. Berkels R, Taubert D, Rosenkranz A, Rosen R. Vascular protective effects of dihydropyridine calcium antagonists. Involvement of endothelial nitric oxide. *Pharmacology* 2003;69(4):171–6.
24. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the management of hypertension: An Update. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8(4):155–5.
25. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341:1447–57.
26. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22:11–9.
27. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008;62:76–87.
28. Taira N. Differences in cardiovascular profile among calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1987;30:24–9.
29. Minami J, Kawano Y, Makino Y, Matsuoka H, Takishita S. Effects of cilnidipine, a novel dihydropyridine calcium antagonist, on autonomic function, ambulatory blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:615–20.
30. Prabhakar HS, Somashekar PK, Mohammed R, Umar D, Basheer B, Baroudi K. Comparison of amlodipine with cilnidipine on antihypertensive efficacy and incidence of pedal edema in mild to moderate hypertensive individuals: A prospective study. *J Adv Pharm Technol Res* 2015;6(2):81–5.
31. Akizuki O, Inayoshi A, Kitayama T, Yao K, Shirakura S, Sasaki K et al. Blockade of T-type voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels by benidipine, a dihydropyridine calcium channel blocker, inhibits aldosterone production in human adrenocortical cell line NCI-H295R. *Eur J Pharmacol* 2008;584(2–3):424–34.
32. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjong Ghogomu E, Wells GA, et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud’s phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;13:1–115.
33. Visentin S, Rolando B, Di Stilo A, Fruttero R, Novara M, Carbone E et al. New 1, 4-dihydropyridines endowed with NO-donor and calcium channel agonist properties. *J Med Chem* 2004;47(10):2688–93.
34. Sun J, Xie J, Kang L, Ferro A, Dong L, Xu B. Amlodipine Ameliorates Ischemia-Induced Neovascularization in Diabetic Rats through Endothelial Progenitor Cell Mobilization. *Biomed Res Int* 2016;3:1–13.
35. Tabrizchi R. Amlodipine and endothelial nitric oxide synthase activity. *Cardiovasc Res* 2003;59(4):807–9.
36. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Favilla S, Pompella A, et al. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2001;37(3):943–8.
37. Derosa G, Mugellini A, Pesce RM, D’Angelo A, Maffioli P. Barnidipine compared to lercanidipine in addition to losartan on endothelial damage and oxidative stress parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;12:1–7.
38. Fukuo K, Yang J, Yasuda O, Mogi M, Suhara T, Sato N et al. Nifedipine indirectly upregulates superoxide dismutase expression in endothelial cells via vascular smooth muscle cell-dependent pathways. *Circulation* 2002;106(3):356–61.



39. De Ciuceis C, Rossini C, Tincani A, Airò P, Scarsi M, Agabiti-Rosei C et al. Effect of antihypertensive treatment with lercanidipine on endothelial progenitor cells and inflammation in patients with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press* 2016;25(6):337–43.
40. Spirou A, Rizos E, Liberopoulos EN, Kolaitis N, Achimastos A, Tselepis AD, et al. Effect of barnidipine on blood pressure and serum metabolic parameters in patients with essential hypertension: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006;11(4):256–61.
41. Manabe S, Okura T, Fukuoka T, Higaki J. Antioxidative effects of azelnidipine on mesangial cell proliferation induced by highly concentrated insulin. *Eur J Pharmacol* 2007;567(3):252–7.
42. Komoda H, Shiraki A, Oyama JI, Nishikido T, Node K. Azelnidipine inhibits the differentiation and activation of THP-1 macrophages through the L-type calcium channel. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:1–8.
43. Kyselovic J, Martinka P, Batova Z, Gazova A, Godfraind T. Calcium channel blocker inhibits Western-type diet-evoked atherosclerosis development in ApoE-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315(1):320–8.
44. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancina G, Dal Palù C et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106(19):2422–7.
45. Ishii N, Matsumura T, Kinoshita H, Fukuda K, Motoshima H, Senokuchi T et al. Nifedipine induces peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation in macrophages and suppresses the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(8):1598–605.
46. Kojima T, Miyauchi K, Yokoyama T, et al. Azelnidipine and amlodipine anti-coronary atherosclerosis trial in hypertensive patients undergoing coronary intervention by serial volumetric intravascular ultrasound analysis in Juntendo University (ALPS-J). *Circ J* 2011;75(5):1071–9.
47. Schampel A, Kuerten S. Danger: High Voltage-The Role of Voltage-Gated Calcium Channels in Central Nervous System Pathology. *Cells* 2017;15:1–8.
48. Pope JE, Deer TR. Ziconotide: a clinical update and pharmacologic review. *Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2013;14(7):957–66.
49. Wallace MS, Kosek PS, Staats P, Fisher R, Schultz DM, Leong M. Phase II, open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of ziconotide in patients receiving intrathecal morphine for severe chronic pain. *Pain Med* 2008;9(3):271–81.
50. Takahara A, Konda T, Enomoto A, Kondo N. Neuroprotective effects of a dual L/N-type Ca<sup>2+</sup> channel blocker cilnidipine in the rat focal brain ischemia model. *Biol Pharm Bull* 2004;27:1388–91.
51. Aslan A, Gurelik M, Cemek M, et al. Nimodipine can improve cerebral metabolism and outcome in patients with severe head trauma. *Pharmacol Res* 2009;59:120–4.
52. Kim HA, Miller AA, Drummond GR, Goksel HM, Buyukokuroglu ME. Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: role of cerebral hypoperfusion and oxidative stress. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2012;385(10):953–9.
53. Egan CG, Pontremoli R. Role of the fixed-dose combination lercanidipine-enalapril in renal protection. *J Nephrol* 2011;24(4):428–37.
54. Tomino Y. Renoprotective effects of the L-/T-type calcium channel blocker benidipine in patients with hypertension. *Curr Hypertens Rev* 2013;9(2):108–14.
55. Rinker B, Fink BF, Barry NG, Fife JA, Milan ME. The effect of calcium channel blockers on smoking-induced skin flap necrosis. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(3):866–71.
56. Huby M, Rem K, Moris V, Guillier D, Revol M, Cristofari S. Are prostaglandins or calcium channel blockers efficient for free flap salvage? A review of the literature. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2018;1:1–4.
57. Baker JS, Miranpuri S. Perniosis A Case Report with Literature Review. *J Am Pediatr Med Assoc* 2016;106(2):138–40.
58. Wang R, Mao Y, Zhang Z, Li Z, Chen J, Cen Y. Role of verapamil in preventing and treating hypertrophic scars and keloids. *Int Wound J* 2016;13(4):461–8.
59. Golfam F, Golfam P, Golfam B, Pahlevani P. Comparison of topical nifedipine with oral nifedipine for treatment of anal fissure: a randomized controlled trial. *Iran Red Crescent Med J* 2014;16(8):1–3.
60. Innocenti M, Ramoni S, Doria C, Antropoli C, Garbagna N, Grossi E et al. Treatment of periorcular wrinkles with topical nifedipine. *J Dermatolog Treat* 2010;21:282–5.
61. Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, Tyagi AK, Balraj A. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(11):2931–6.
62. Paul IA. Antidepressant activity and calcium signaling cascades. *Hum Psychopharmacol* 2001;16:71–80.
63. Galeotti N, Bartolini A, Ghelardini C. Blockade of intracellular calcium release induces an antidepressant-like effect in the mouse forced swimming test. *Neuropharmacol* 2006;50(3):309–16.
64. Tully PJ, Peters R, Pérès K, Anstey KJ, Tzourio C. Effect of SSRI and calcium channel blockers on depression symptoms and cognitive function in elderly persons treated for hypertension: three city cohort study. *Int Psychogeriatr* 2018;21:1–10.
65. Rajakulendran S, Hanna MG. The Role of Calcium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6(1):1–22.
66. Sathyanarayana Rao KN, Subbalakshmi NK. An experimental study of the anticonvulsant effect of amlodipine in mice. *Singapore Med J* 2010;51(5):424–8.
67. Selvaraj N, Adhimoalam M, Perumal DK, Rajamohammed MA. Neuroprotective Effect of Lercanidipine- A Novel Calcium Channel Blocker in Albino Mice. *J Clin Diagn Res* 2015;9(11):1–5.
68. Baunack AR, Weihrauch TR. Clinical efficacy of nifedipine and other calcium antagonists in patients with primary esophageal motor dysfunctions. *Arzneimittelforschung* 1991;41(6):595–602.
69. Dziegielewska B, Gray LS, Dziegielewska J. T-type calcium channels blockers as new tools in cancer therapies. *Pflugers Arch* 2014;466(4):801–10.