



KARDİYOVASKÜLER SİSTEM HASTALIKLARINDA KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASES

İrem HARMANŞAH¹ , Sümeyye GÜNEY KALKAN^{1,2} , Meltem CEYLAN ÜNLÜSOY^{1*}

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 06110, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kalsiyum kanal blokörü bileşiklerin (KKB'ler) kalsiyum girişini engelleyerek ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarında tanımlanan bağlanma bölgeleriyle etkileşime girerek arterlerin kasılmasını azalttıkları gösterilmiştir. Bu bileşikler toplam periferik direnci azaltarak arteriyel basıncı düşürür. Kalbin yükünü boşaltarak ve koroner kan akışını artırarak miyokard oksijenlenmesini iyileştirir. Bu çalışmada kalsiyum kanal yapısı, alt tipleri ve özellikleri; KKB'lerin sınıflandırılması, yapı-aktivite ilişkileri, kimyasal yapısı, metabolizması, farmakolojik özellikleri, bunların kardiyovasküler bozukluklar için yerleşik terapötik kullanımları ve genel terapötik endikasyonları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Sonuç ve Tartışma: Hipertansiyonun etkili tedavisi, hipertansiyona bağlı kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarının yükünü azaltmak için önemli bir stratejiyi temsil eder. Rasyonel, entegre ve sinerjik kombinasyon tedavileri, birinci basamak strateji olarak önerilen kan basıncı hedeflerine ulaşmayı amaçlamıştır. Hipertansiyonun klinik tedavisi için halihazırda mevcut olan olası antihipertansif ilaç sınıfları içinde, hem monoterapi hem de kombinasyon terapisinde, renin-angiotensin sistemini inhibe eden ilaçların ve kalsiyum kanal blokörlerinin (KKB'ler), kan basıncı seviyelerini düşürmede ve hedefe ulaşmada etkili aynı zamanda güvenli olduğu gösterilmiştir. İyi bir tolere edilebilirlik profiline sahip olan KKB'ler kan basıncını düşürmedeki etkinlikleri, hipertansiyonun kardiyovasküler ve renal sonuçlarını azaltmaya yönelik çok sayıda bilimsel kanıt nedeniyle son 20 yılda en yaygın kullanılan antihipertansif sınıflarından biri olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, kalsiyum kanalları, kalsiyum kanal blokörleri, kalsiyum kanal tipleri

ABSTRACT

Objective: Calcium channel blockers (CCBs) have been shown to reduce arterial constriction by blocking calcium entry and interacting with binding sites identified on voltage-gated calcium channels. These compounds reduce arterial pressure by reducing total peripheral resistance. They improve myocardial oxygenation by disloading the heart and increasing coronary blood flow. In this study, an exploration has been undertaken concerning the makeup, variations, and attributes of calcium channels. Furthermore, an examination has been conducted regarding the categorization of compounds that block calcium channels, encompassing their molecular structure, mechanism of action, structure-activity relationships, metabolic pathways, recognized therapeutic applications in cardiovascular conditions, and broader therapeutic implications.

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Meltem Ceylan Ünlüsoy
e-posta / e-mail: munlusoy@pharmacy.ankara.edu.tr, Tel. / Phone: +903122033079

Gönderilme / Submitted : 07.12.2024

Kabul / Accepted : 23.12.2024

Yayınlanma / Published : 19.05.2025

Result and Discussion: *Hypertension represents a substantial strategy to reduce the burden of cardiovascular and renal diseases associated with hypertension. Rational, integrated, and synergistic combination therapies which are recommended as a first-line strategy aimed at achieving the blood pressure targets. Among the currently available classes of antihypertensive drugs for the clinical treatment of hypertension, both in monotherapy and combination therapy, it has been shown that drugs inhibiting the renin-angiotensin system and calcium channel blockers (CCBs) are effective and safe in lowering and reaching the target blood pressure levels. Due to extensive scientific evidence demonstrating their efficacy in mitigating cardiovascular and renal complications linked to hypertension, calcium channel blockers have gained widespread use as a preferred class of antihypertensive medications over the last two decades, primarily attributed to their favorable tolerability profile.*

Keywords: Calcium channels, calcium channel blockers, hypertension, types of calcium channels

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütüne göre kardiyovasküler sistem hastalıkları kalp ve damarlardaki bozulmalardan kaynaklanan hastalıkları kapsamaktadır. Sağlıksız beslenme, fiziksel olarak hareketsizlik, sigara ve alkol kullanımı bu hastalıklar için risk faktörlerini oluşturmaktadır. Bu risk faktörleri kan basıncında yükselme, kan glukoz ve lipid seviyelerinde artışa sebep olabilmektedir. Bu etkilerin sonucu olarak kalp krizi, felç, kalp yetmezliği gibi rahatsızlıklar ortaya çıkmaktadır [1].

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin önemli bir kısmı hipertansiyon ve inmeye bağlı olarak gerçekleşmektedir [2]. Hipertansiyon; belirli aralıklarla tekrarlanan klinik ölçümler ile sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması hali olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon önlenabilir, tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastanın hipertansiyonu sistolik kan basıncı değerine, yaşına, kardiyovasküler risk faktörlerine bağlıdır [3]. Hipertansiyonun primer ve sekonder olmak üzere iki farklı türü vardır. Esansiyel hipertansiyon olarak da adlandırılan primer hipertansiyon en yaygın olanıdır ve hipertansif hastaların %90-%95' ini etkilemektedir. Sekonder hipertansiyon, ilaç tedavisi veya altta yatan bir tıbbi durum gibi faktörlerden, çoğunlukla da kronik böbrek hastalığı gibi böbrek sisteminin patolojilerinden kaynaklanmaktadır. Hipertansif hastaların %5 ile %10' unu etkilemektedir [4].

Gün geçtikçe hipertansiyon prevalansı dünya genelinde artmaya devam etmektedir. Hipertansiyonun 60 yaş ve üzeri kişilerde görülme sıklığı %60'tan fazladır [5].

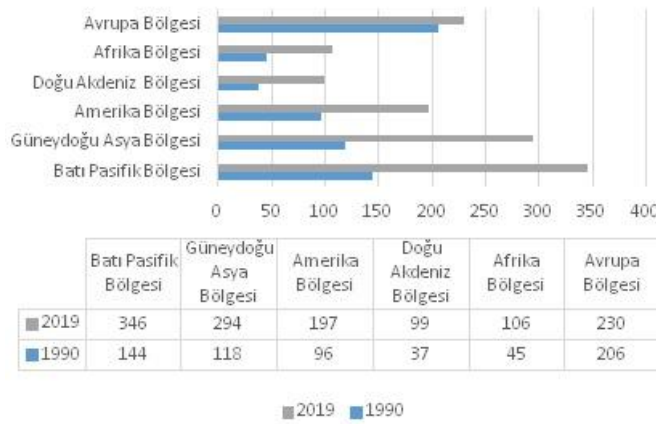
Dünya Sağlık Örgütü'nün 2023 yılında yayınladığı rapora göre 30-79 yaş arası yetişkinlerin %33'ünü etkilediği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte nüfus artışının bir sonucu olarak nüfusun yaş dağılımı değiştiğinden dolayı dünyadaki toplam yetişkin sayısı artmaktadır. Hipertansiyon oranı da yaşla birlikte artan bir eğilim göstermektedir. 1990 yılında 650 milyon olan yetişkin hipertansiyon hastası sayısı 2019 yılında iki katına çıkarak 1.3 milyara ulaşmıştır (Şekil 1) [6].

Hipertansiyonun tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç veya kombine tedavi uygulanmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri olarak günlük sodyum alımının 2-2.4 gram ile sınırlandırılması, kilonun ve fiziksel aktivitenin optimizasyonu, dengeli ve düzenli beslenme, tütün ve tütün ürünlerinin bırakılması, alkol alımının kısıtlanması, stres yönetimi önerilmektedir [7].

Hipertansiyonun etkili tedavisi, kardiyovasküler hastalık riskini ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı toplam mortaliteyi azaltır. Klinik bulgular kan basıncının düzenli kontrolünün kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve felç insidansını sırasıyla %50, %25 ve %40 oranında azaltabileceğini göstermektedir [8].

Diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri (KKB'ler), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptörü blokörleri (ARB'ler) birlikte tedavide kullanılabilir [9].

Hipertansiyonu olan hastaların %20 ile %30'unun tedavisi tek bir sınıfa ait antihipertansif ilaçlarla sürdürülebilir. Ancak önerilen kan basıncı hedeflerine ulaşmak için hastaların %70 ile %80'inin en az iki sınıfın kombinasyon tedavisini alması gerekmektedir. Bu kombine tedavi KKB'ler yanısıra ARB'ler, ACE inhibitörleri veya tiyazid dahil diüretikler ile yapılmaktadır [10].



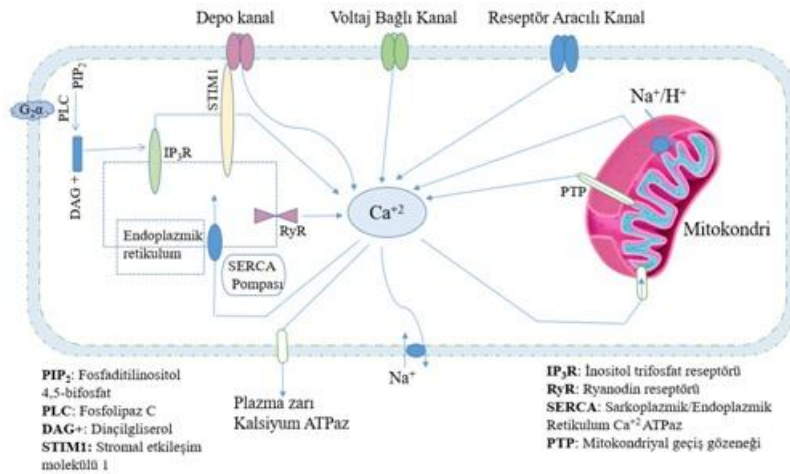
*Değerler milyon olarak ifade edilmiştir

Şekil 1. Bölge ve 1990-2019 yıllarına göre 30-79 yaş arası yetişkin hipertansiyon hasta sayısı

Kalsiyum Kanalları ve Kalsiyum Kanalları Üzerine Etkili Bileşikler

Kalsiyum Kanalları

Organizmadaki kalsiyum dengesi voltaj bağımlı kanallar, reseptör aracılı kanallar ve depo kanallar aracılığıyla sağlanmaktadır. Hücre içi kalsiyum seviyeleri kalsiyumun giriş, çıkış ve tutma mekanizmalarıyla kontrol edilmektedir. Kalsiyumun hücre içine girmesi veya dışarı çıkması, hücre içi ve hücre dışı sodyum, kalsiyum oranına bağlıdır. Bu iyonların giriş, çıkış ve tutma süreçleri uyarılma-kasılma döngüsü için gereklidir. Kalsiyumun depolanması, salınması sarkoplazmik retikulum ve mitokondri tarafından gerçekleştirilmektedir (Şekil 2). Depolama mekanizmaları, hücre içindeki kalsiyum seviyelerinin uygun düzeyde kalmasını sağlamaktadır [11].



Şekil 2. Hücresel kalsiyum akış homeostazı [11]

Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları; hücre yüzey zarının depolarizasyonu, kasılması, sekresyonu, nörotransmisyonu ve gen ekspresyonu gibi hücre içi olayları regüle etmektedir. Kalsiyum akımları ilk olarak depolarizasyonun kalsiyum için oldukça seçici olduğu kalp kasında kaydedilmiştir. Voltaj bağımlı kalsiyum (Ca_v) kanalları birçok uyarılabilir hücre tipinde aksiyon potansiyeliyle aktive olmaktadır [12].

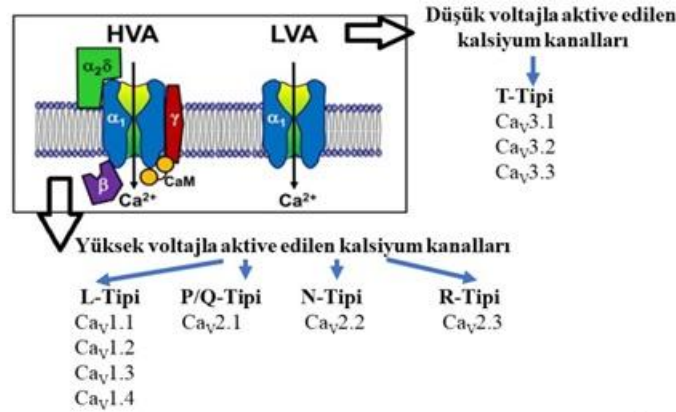
Kardiyak elektriksel aktivite, çeşitli kanallar aracılığıyla akımın toplanması sonucu oluşmaktadır. Özellikle kalsiyum kanalları, kardiyak fonksiyonun düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir.

Kalsiyum kanalının işlevinde görülen değişiklikler kardiyak aksiyon potansiyelinde değişimlere ve kardiyak fonksiyonda patolojik durumlara yol açabilmektedir [13]. Bu nedenle, kardiyak aritmi bozukluklarının nedenlerini anlamak için bu kalsiyum kanallarının tanımlanması ve karakterize edilmesi önem arz etmektedir.

Kalsiyum Kanallarının Sınıflandırılması

Kalsiyum kanalları ilk olarak Fatt ve Katz tarafından 1953 yılında tanımlanmıştır. Aktive edilme yollarına göre; reseptöre duyarlı ve voltaja duyarlı kalsiyum kanalları olarak sınıflandırılmaktadırlar. Reseptöre duyarlı kalsiyum kanalları, adrenalin ve noradrenalin gibi kateşolaminlerle aktive edilmektedir. Alfa (α)-reseptör ve beta (β)-reseptör blokörleri, bu kanalları farmakolojik olarak etkileyebilirler. Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları ise aktivasyon hızlarına, farmakolojik duyarlılıklarına, toksinlere duyarlılıklarına ve voltaj aktivasyon seviyesinin düşük veya yüksek olmasına bağlı olarak sınıflandırılmaktadır [14].

Memelilerde voltaj bağımlı kalsiyum kanalları Cav1 (Cav1.1-Cav1.4), Cav2 (Cav2.1- Cav2.3) ve Cav3 (Cav3.1-Cav3.3) olmak üzere başlıca üç tipe ayrılmaktadır [15]. Düşük voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları T-tipi (Cav3.1, Cav3.2, Cav3.3) voltaj kanallarıdır. Yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanallarını ise L-tipi (Cav1.1, Cav1.2, Cav1.3, Cav1.4), P/Q-tipi (Cav2.1), N-tipi (Cav2.2), R-tipi (Cav2.3) voltaj kanalları oluşturmaktadır (Şekil 3) [16].



Şekil 3. Kalsiyum kanalları ve alt tipleri [16]

T-Tipi (Cav3) Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları

T-tipi (Cav3) voltaj bağımlı kalsiyum kanalı düşük voltajla aktive olan bir kanaldır. Bu kanal çoğunlukla nöronlarda bulunmaktadır. Ancak kardiyak miyositler, glia hücreleri, fibroblastlar, osteoblastlar, pacemaker hücreleri, adrenokortikal hücreler ve retinal hücrelerde de bulunmaktadır [17].

Cav3.1, Cav3.2 ve Cav3.3 adlı üç alfa alt birimi kodlayan üç bağımsız genin farklı ve heterojen ifadesinden kaynaklanmaktadır. Bu genler sırasıyla CACNA1G, CACNA1H ve CACNA1I'dır ve aynı zamanda a1G, a1H ve a1I olarak da adlandırılmaktadır [18].

Cav3.1 kalsiyum kanalı özellikle uyku-uyanıklık ve beslenme döngüsünde rol oynarken, Cav3.3 ise serebral arterlerde Cav1.2 ile birlikte kas hücrelerinin kasılmasına aracılık etmektedir. Cav3.2 kanalları aferent eksitabilite ile spinal dorsal kökteki sinaptik fonksiyonları düzenlemektedir. Cav3.2 kanallarının ağrı sırasındaki etkin fonksiyonu nedeniyle, bu kanalın bloke edilmesi analjezik etkiye neden olmaktadır [19, 20, 21]. Kalpte, T-tipi (Ca^{2+}) akımı başlıca olarak Cav3.1 ve Cav3.2 alt tipleri tarafından taşınmaktadır [22].

T-tipi kalsiyum kanalları, nöronal ateşleme, noziseptif his, kan damarı daralması ve genişlemesi, lenfatik damar kasılması, düz kas kasılması, miyoblast füzyonu, nörotransmitter salınımı, dölleme, hücre büyümesi, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynamaktadır. T-

tipi kalsiyum kanalları farmakolojik ve kinetik düzeylerde uyarılabilir ve uyarılabilir olmayan birçok dokuda belirgin davranışların sergilenmesinde görev almaktadır [22].

L-Tipi (Ca_v1) Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları

L-tipi (Ca_v1) voltaj bağımlı kalsiyum kanalları, özellikle dihidropiridine duyarlı olan ve moleküler genetik araştırmalarında yüksek afiniteli bileşiklerin varlığıyla tanımlanmıştır [13].

Ca_v1.1, Ca_v1.2, Ca_v1.3 ve Ca_v1.4 olmak üzere 4 alt tipi bulunmaktadır. Bunların dağılımı, farklı uyarılabilir hücrelerdeki işlev farklılığından dolayı alt tipler arasında geniş çapta değişiklik göstermektedir. Ca_v1.1 esas olarak iskelet kasında ve kas kasılmasında rol oynamaktadır. Ca_v1.2 ve Ca_v1.3 birçok dokuda örtüşen bir ekspresyon gösterir ve çoğunlukla adrenal kromaffin hücreleri, kalp ve nöron hücreleri gibi aynı hücre tiplerinde bulunmaktadır. Ca_v1.2 ve Ca_v1.3 ağırlıklı olarak hücre somasında postsinaptik olarak, nöronlardaki dendritlerin omurgasında ve gövdesinde yer almaktadır. Ayrıca sinoatriyal düğümde, atriyal kardiyomiyositlerde de eksprese edilir ve kalbin pacemaker aktivitesinde rol oynamaktadır. Kardiyomiyositlerde Ca_v1.2 esas olarak uyarılma-kasılma eşleşmesinde görev alır. Ca_v1.3 pankreas ve böbrekte endokrin sekresyonla ilişkili olarak bulunmaktadır. Ayrıca işitsel iletimi düzenlemek için kokleada da bulunmaktadır. Ca_v1.4 ise esas olarak retinal hücrelerde eksprese edilir ve görme fonksiyonlarına yardımcı olmaktadır [23,24].

N-Tipi (Ca_v2.2) Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları

N-tipi (Ca_v2.2) voltaj bağımlı kalsiyum kanalı, yüksek gerilimli bir kalsiyum kanalıdır. Daha önce keşfedilen L-tipi ve T-tipi akımlara ek olarak, daha önce bilinmeyen bir üçüncü tür olan "N" adlı bir iletkenlik türü olarak tanımlanmıştır. N-tipi voltaj bağımlı kalsiyum akımı, bir L-tipinden daha negatif voltaj eşiğinde akımın inaktivasyonu ve dihidropiridinlere karşı duyarsızlık ile ayırt edilmiştir. Bir T-tipi voltaj bağımlı kalsiyum akımından daha pozitif voltaj eşiğinde aktivasyonu ile farklılık göstermektedir [25].

Presinaptik sinir terminallerinde, nöronal dendrit şaftlarda ve nöroendokrin hücrelerde bulunarak sinir uçlarından nörotransmitter salımına neden olmaktadır. N-tipi kalsiyum kanalları, G-proteinler gibi reseptöre bağlı sekonder haberci sistemler tarafından modifiye edilebilmektedirler. Bu sebeple bu kanallar hipokampal piramidal nöronların hücre gövdesi, dendritleri ve dendritik uçlarında bulunmaktadır [26].

R-Tipi (Ca_v2.3) Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları

R-tipi (Ca_v2.3) voltaj bağımlı kalsiyum kanalları, başlangıçta "E-tipi" olarak adlandırılan L- ve P- tipi kanallardan daha hızlı inaktive olan yüksek voltajlı aktivasyona sahip kalsiyum kanallarıdır [27]. Ca_v2.3 kanalları beyin, kalp, iskelet ve düz kaslar gibi uyarılabilir hücre zarlarında bulunmaktadır. Membran potansiyelindeki değişikliklere yanıt olarak gelişen açılıp kapanma aşamaları ile kalsiyum iyonlarının hücrelere girmesi gerçekleşmektedir [28].

P/Q-Tipi (Ca_v2.1) Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları

P/Q-tipi (Ca_v2.1) voltaj bağımlı kalsiyum kanalı, yüksek gerilimli bir kalsiyum kanalıdır. Purkinje hücrelerinde, -30 ile -20 mV arasındaki voltajlarda zirve yapan ve depolarizasyonu süresince yavaş inaktive olan bir akım gözlenmiştir [29].

Ca_v2.1, merkezi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter salınımı için önemlidir. Ca_v2.1 kalsiyum kanalları santral ve periferik nöronların akson uçları ile somatodendritik kısımlarında bulunmaktadır [30].

Kardiyovasküler Sistemde Kalsiyum Kanal Blokörü Bileşikler

Kalsiyum kanal blokörü bileşikler, hücre duvarı boyunca uzanan iyonca özgü kanallar yolu ile hücre dışı kalsiyum akışını inhibe eden bileşiklerdir. Kalsiyumun akışı engellendiğinde, damar düz kas hücrelerinde vazodilatasyon gözlenir ve kan basıncında düşüş meydana gelmektedir. Kalp kasında kasılma azalırken sinüs pacemaker ile atriyoventriküler iletim hızları yavaşlamaktadır (Şekil 4) [31,33].

Kalsiyum kanal blokörü bileşikler, özellikle kalp hücrelerindeki hızlı ateşlenebilen hasar görmüş kardiyomiyositlerin kalsiyum kanalları üzerindeki etkilerini arttıran güçlü frekans bağımlı blokör etkiye sahiptirler [32].



Şekil 4. Kalsiyum kanal blokörlerinin etki mekanizması [31,33]

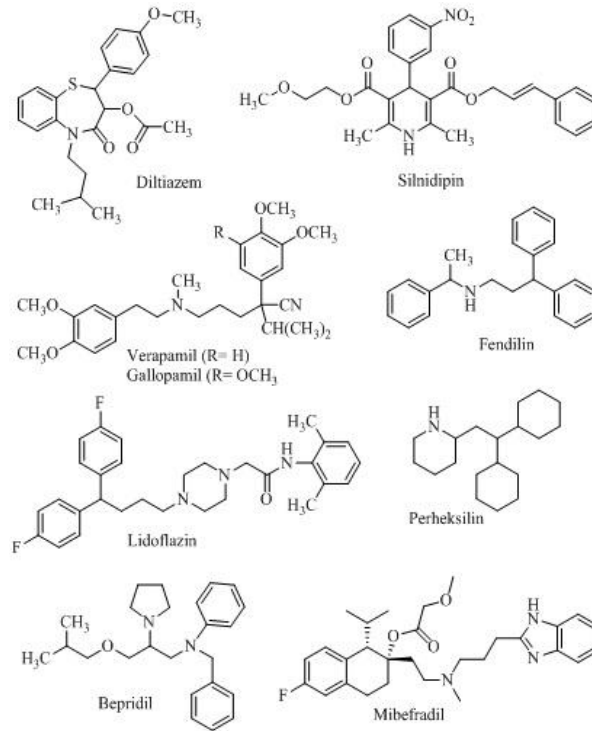
Kalsiyum kanal blokörü bileşikler hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, anjina pectoris, sessiz miyokardiyal iskemi, akut koroner yetmezlik ve miyokardiyal enfarktüs başlıca olmak üzere birçok kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Günümüzde ise kanser tedavisinde (T-tipi KKB'ler), merkezi sinir sistemi bozukluklarında (L-tipi KKB'ler), ağrı tedavisinde (N-tipi KKB'ler) ve tokolitik etkisi nedeniyle obstetrikte yaygın olarak uygulanmaktadırlar. Ayrıca KKB'ler için yeni terapötik endikasyonlar da çalışılmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün Anatomik Terapötik Kimyasal sınıflandırmasına göre farklı fonksiyonel etkilerine ve klinik kullanımlarına bağlı olarak kalsiyum kanal blokörü bileşikler bulunmaktadır (Şekil 5). Bu bileşikler, kimyasal olarak dört ana sınıfta toplanmaktadır [11]:

- 1,4-Dihidropiridinler
- Fenilalkilaminler
- Benzotiazepinler
- Diaminopropanol eterler

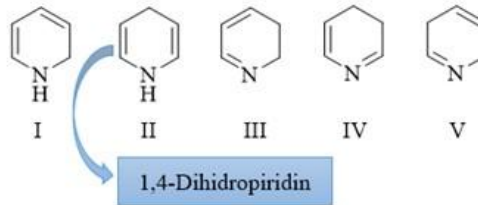
1,4-Dihidropiridinler

Hipertansiyon ve koroner arter hastalığının tedavisinde dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü ilaçlar yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu grup ilaçlar, yüksek affiniteli bağlanma tarafından yönlendirilen güçlü voltaj bağımlı blokör etkiye sahiptir. Dihidropiridinler kan damarlarının kasılmasını sürdüren, sürekli depolarize olan vasküler düz kas hücrelerinde kalsiyum kanallarını inhibe etmektedir [34].

1,4-Dihidropiridin, piridin halkasının kısmi redüksiyonuyla oluşan bir halka sistemidir. Teorik olarak beş tane dihidropiridin türevi izomerin oluşumu söz konusudur (Şekil 6) [35]. 1,4-DHP halkasının Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH) koenziminin "hidrojen transferi" özelliklerinden sorumlu olduğunun anlaşılmasıyla bu kimyasal bileşik sınıfına olan ilgi artmıştır. 1970'lerin başına kadar 1,4-DHP'lerin farmakolojik özellikleri tam olarak aydınlatılamamıştır [11].



Şekil 5. Farklı kimyasal yapıdaki kalsiyum kanal blokörlerinin temsilcileri



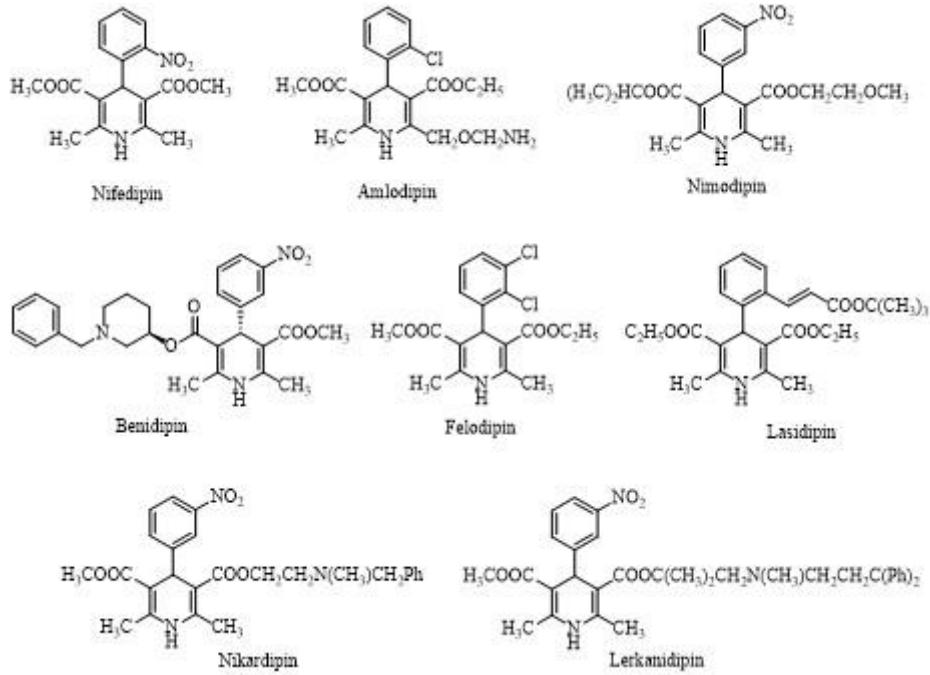
Şekil 6. Farklı dihidropiridin yapıları

Dihidropiridin iskeleti çok yönlülüğü ve geniş terapötik faydaları nedeniyle özellikle klinik uygulamalardaki etkinliği incelenmiştir. Öncü molekül nifedipinin kimyasal yapısı üzerinde önemli değişiklikler yapılmıştır. Bu değişiklikler yapı-aktivite ilişkilerini anlamak ve kalsiyum modülasyon etkilerini artırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir [36]. Sınıflandırması Tablo 1’de sunulmuştur [37]. Ülkemizde bu sınıfa ait bileşiklerden 8 tanesi piyasada bulunmaktadır (Şekil 7).

Tablo 1. Dihidropiridin türevi bileşiklerin sınıflandırılması

NESİL	BİLEŞİK	TİCARİ ADI	NESİL	BİLEŞİK	TİCARİ ADI
1.Nesil	Nifedipin	Procardia, Adalat Crono*	3.Nesil	Barnidipin	Libradin, Vasexten
2.Nesil	Felodipin	Plendil*		Benidipin	Coniel, Benipin*, Benitide*
	İsradipin	Lomir		Efonidipin	Landel
	Nikardipin	Ninax*, Perdipine		Lasidipin	Motens, Lacipil*
	Nimodipin	Nimotop*, Myodipine		Lerkanidipin	Zanidip, Lercadip*, Lercix*
	Nisoldipin	Baymycard, Sular, Syscor		Manidipin	Calslot, İpten
	Nitrendipin	Nitrel, Bayotensin		Nilvadipin	Nivadil
	Amlodipin	Norvasc*, Amlodis*		Silnidipin	Atelec
3.Nesil	Aranidipin	Sapresta		Klevidipin	Cleviprex
	Azelnidipin	Calblock, Rezaltas		Levamlodipin	Conjupri

* Ülkemizde müstahzarı bulunanlar



Şekil 7. Türkiye’de müstahzarı bulunan 1,4-dihidropiridinler

Amlodipin

Amlodipin; en uzun etkili, lipofilik ve üçüncü nesil bir dihidropiridin türevi L-tipi kalsiyum kanal blokörü bileşik olarak 1987 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır [38]. Klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan farmasötik form, *S*(-)-amlodipin ve *R*(-)-amlodipinin rasemik karışımıdır [39,40].

Amlodipin kalsiyumun vasküler düz kas hücrelerine ve miyokardiyal hücrelere akışını inhibe ederek periferik vasküler direncin azalmasına sebep olmaktadır. Hipertansiyon, kronik stabil anjina ve vazospastik anjina tedavisinde endikedir. Bir dizi randomize çalışma sonucu hipertansiyonun yanı sıra anjina pektoris de kullanımı kanıtlanmıştır [41,42].

Periferik ödem, amlodipinin yaygın yan etkilerinden biridir. Ayrıca baş dönmesi, yorgunluk, kızarıklık, vertigo, baş ağrısı, kalp çarpıntısı, bulantı yan etki olarak görülebilmektedir [43].

Klaritromisin veya eritromisinle birlikte kullanımının, CYP3A4 tarafından metabolizmasını azaltması nedeniyle hipotansiyon ve akut böbrek hasarı riskini artırdığı bildirilmiştir. Yüksek dozda statinlerle birlikte kullanıldığında, miyopati ve rabdomiyoliz riski artış göstermektedir [44,45].

Felodipin

Felodipin, hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan 1978 yılında patent almış ve 1988 yılında klinikte kullanımı onaylanmış ikinci nesil bir bileşiktir. Türkiye’de Ocak 2000 tarihinde onaylanmıştır. L-tipi voltaja bağlı kalsiyum kanallarını bloke ederek depolarizasyon sırasında kalsiyum iyonlarının vasküler düz kas ve kalp kası hücrelerine akışını inhibe etmektedir. Bu da arteriyel vazodilatasyonun oluşmasına, kardiyak yükün ve oksijen tüketiminin azalmasına neden olmaktadır [46,47].

Felodipinin doza bağlı yaygın yan etkileri kızarma, çarpıntı ve baş ağrısıdır. Kullanımında en sık görülen klinik yan etkisi ise periferik ödemdir. Felodipinin dozdan bağımsız yan etkileri arasında yorgunluk, bulantı ve dış eti hiperplazisi yer almaktadır. Dış eti hiperplazisi hastaların %1’inden azında görülür ve genellikle felodipinin kullanımının bırakılmasıyla geçmektedir [48,49].

Benidipin

Benidipin, 1981 yılında patent almış ve 1991 yılında klinikte kullanımı onaylanmıştır [46]. Benidipin, sadece L-tipi Ca^{2+} kanalını değil aynı zamanda N-tipi ve T-tipi Ca^{2+} kanallarını da inhibe ederek etki göstermektedir. Vazospastik anjina tedavisinde önemli ölçüde faydalı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca aldosteron üretimini ve aldosteron kaynaklı mineralokortikoid reseptör aktivasyonunu doğrudan inhibe ettiği de gösterilmiştir [50].

Geniş spektrumlu bir kalsiyum kanal blokörü olan benidipinin, ayrıca kalsiyumun nöronlara girişini bloke ederek nörodejenerasyonu önlemede etkili olduğu bilinmektedir. Bu durum benidipinin epilepsideki nörodejenerasyon üzerinde de olumlu etkileri olabileceğini ortaya koymaktadır [51].

DHP'den türetilen birçok KKB bileşik, afferent arteriyolları genişletmektedir. Ancak benidipin hem afferent hem de efferent arteriyolları genişletir. Efferent arteriyolları genişletme etkisi benidipinin karakteristik özelliği olarak bilinmektedir ve bu özelliği ilacın böbrek koruyucu etkilerine katkıda bulunmaktadır [52].

İsradipin

İsradipin, 1978 yılında patent almıştır ve 1989 yılında klinikte kullanımı onaylanmıştır [46]. Voltaja bağlı L-tipi kalsiyum kanallarını hedef almaktadır. İsradipin, kardiyak ve arteriyel düz kas hücrelerine kalsiyum akışını engellemek için spesifik ve yüksek affiniteli olarak kalsiyum kanallarına bağlanır. Özellikle anjina pektorisin profilaktik tedavisinde ve hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra, güncel bazı çalışmalar Parkinson hastalığının tedavisinde de kullanılabileceğini göstermektedir [53]. Ayrıca isradipinin serebral kan akışını iyileştirdiğinin gözlenmesi isradipinin kokain bağımlılığının yaygın iskemik sonuçları için potansiyel bir tedavi olabileceğini göstermiştir [54].

Levamlodipin

Amlodipinin S enantiyomeridir, S-amlodipin olarak da bilinmektedir. Amlodipine göre farmakokinetik profili ve tolere edilebilirliğinin iyi olması, daha az periferik ödem insidansı göstermesi nedeniyle anjina ve hipertansiyonda kullanılmaktadır [55].

Nifedipin

Nifedipin 1969 yılında geliştirilmiş ve 1972 yılında hipertansiyon, anjina ve kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Nifedipin, voltaja bağlı L- tipi kalsiyum kanallarını inhibe eder, bu da vasküler düz kasların gevşemesine, kalp üzerinde negatif inotropik ve kronotropik etkilerin gözlenmesine neden olmaktadır [56, 57]. Nifedipin, oksitosin veya prostaglandin tarafından indüklenen kasılmaların genliğini ve sıklığını azaltmaktadır. Nifedipin ayrıca spontan erken doğum tehdidini geciktirmek için kullanılan bir bileşiktir ancak etkinliği sınırlıdır [58].

İdiyopatik chilblains (Pernio); nemli, soğuk havaya maruz kalma ile tetiklenen enflamatuvar bir hastalıktır. Ayırıcı tanısı Raynaud fenomeni, soğuk pannikülit ve chilblain lupustur. Pernio tedavisi öncelikle önleyici tedbirleri içerir, ancak şiddetli veya geçmeyen vakalarda farmakolojik tedavide oral nifedipin kullanılabilmektedir [59].

Nifedipin düz kas gevşemesine neden olduğu için anal fissür tedavisinde %0.2 oranında topikal olarak tercih edilmektedir [60].

Aranidipin

Aranidipin, nifedipininkine benzer hipotansif aktivite sergileyerek güçlü ve uzun süreli damar genişletici etkisi göstermektedir [61].

Şimdiye kadar geliştirilen diğer dihidropiridinlerden farklı olarak aranidipinin metabolitlerinden M-1(α) [(R*)-2-hidroksipropilmetil(R*)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridindikarboksilat] ve M-1(β) [(R*)-2-hidroksipropilmetil(S*)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridindikarboksilat], kalsiyumun indüklediği kasılmayı inhibe etmektedir. Ancak bu metabolitlerin hipotansif aktiviteleri aranidipininkinden daha düşük gözlenmiştir [62].

Nilvadipin

Hipertansiyon tedavisi için kullanılan ikinci nesil bir dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörüdür. Retina ve optik sinir başı (ONH) gibi oküler nöral dokulara ulaşmada yüksek lipofilitesi nedeniyle avantajlıdır. Bu yüzden glokom tedavisinde de tercih edilmektedir [63].

Nilvadipin merkezi sinir sistemine diğer KKB'lerden daha yüksek konsantrasyonlarda ulaşarak serebral kan akışını artırabilmektedir. Aynı zamanda hücre içi kalsiyum iyonu konsantrasyonundaki aşırı artışları doğrudan engelleyerek nöronları da korumaktadır [64].

Azelnidipin

Azelnidipin, 2003 yılında Calblock olarak Japonya'da pazara sunulan üçüncü nesil dihidropiridin türevi bileşiktir [65]. Amlodipin ve nifedipin gibi birinci ve ikinci nesil KKB'ler ağırlıklı olarak L- tipi kalsiyum kanallarını bloke ederken azelnidipin hem afferent hem de efferent arteriyollerde bulunan T- tipi kalsiyum kanallarını da bloke etmektedir. Etkisini düz kasların hücre membranlarındaki voltaja bağımlı kanallar yoluyla transmembran Ca^{2+} akışını inhibe ederek göstermektedir [66].

Klinik çalışmalar azelnidipinin hipertansif hastalarda sempatik sinir aktivitesini baskılayarak kalp atım hızını ve proteinüriyi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Diğer dihidropiridin türevlerinden farklı olarak azelnidipin, kan basıncında kademeli bir düşüşe neden olduğundan refleks taşikardiye neden olmaz [67].

Azelnidipinin güvenilir ve genellikle iyi tolere edilebilir olduğu görülmüştür. Hafif baş ağrıları, baş dönmesi ve kızarma gibi sınırlı yan etkilerle ilişkilendirilmiştir [68].

Efonidipin

Efonidipin, hem T- hem de L-tipi voltaja bağlı kalsiyum kanallarını bloke eden antihipertansif ve antianjinal bir ilaçtır [69].

Diğer dihidropiridin KKB bileşiklerinden farklı olarak efonidipin, hipertansiyon ve böbrek hastalığı olan hastalarda plazma aldosteronunu azaltmaktadır. Bu etkiyi adrenal hücreler tarafından aldosteron üretiminin doğrudan inhibisyonu ile sağlamaktadır. Bu nedenle efonidipinin; ACE inhibitörleri, ARB'ler ve mineralokortikoid reseptör blokörleri gibi renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) inhibitörlerinden farklı bir mekanizma ile aldosteronun zararlı etkilerinden kardiyovasküler koruma sağlamaktadır [70].

KKB bileşikler arasında verapamil ve efonidipinin diyabetik hastalarda böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirmede etkili olduğu rapor edilmiştir [71].

Nimodipin

1971 yılında patent almış ve 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde klinik kullanımı için onaylanmıştır [46]. Etkisini düz kas hücrelerinin depolarizasyonunu takiben transmembrandaki Ca^{2+} akışını inhibe ederek ve Ca^{2+} 'ya bağımlılığı azaltarak göstermektedir. L- tipi kalsiyum kanal blokörü olarak başlangıçta hipertansiyon tedavisi için geliştirilmiş ancak yalnızca subaraknoid kanamada kullanım için onaylanmıştır [31,72].

Nimodipin, subaraknoid kanamada vazospazmın önlenmesi amacıyla nörolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. Nimodipinin Alzheimer hastalığı veya kronik organik beyin sendromu olarak adlandırılan hastalık tablosunda hem bilişsel hem de davranışsal semptomları iyileştirdiği rapor edilmiştir [73].

Yapılan kontrollü çalışmalar bölünmüş dozlarda günlük 120 mg oral nimodipinin, klasik veya yaygın migreni olan hastalarda migren ataklarının sıklığını, şiddetini ve süresini azalttığı görülmüştür [74].

Nisoldipin

Nisoldipin, 1975 yılında patent almış ve 1990 yılında klinikte kullanım için onaylanmış L-tipi kalsiyum kanal blokörü bileşiktir. Kalsiyum akışını engellenmesiyle hücreler üzerinde bulunan voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek sistemik düz kas hücreleri üzerine etki etmektedir. Kalsiyumdaki azalma, koroner ve sistemik arterlerin genişlemesine neden olmaktadır. Bu da sistemik kan basıncının düşmesine ve miyokardiyal oksijen talebinin azalmasına neden olmaktadır. Böylece hem antihipertansif hem de antianjinal etki gözlenmektedir [75,76]. Ayrıca nisoldipin KKB bileşiklerinin

gösterdiği periferik ödem, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, yüzde kızarma, hipotansiyon gibi yan etkiler göstermektedir [77].

Nitrendipin

Nitrendipin; T-tipi kalsiyum kanallarını inhibe eden dihidropiridin türevi bir bileşiktir. Hipertansiyonun klinik tedavisinde kullanılmaktadır. Nitrendipinin kullanımı hipertansiyona bağlı ölümcül olmayan felcin ve tüm kardiyak sorunların görülme insidansında azalmayla ilişkilendirilmiştir [78]. 1971 yılında patent almış ve 1985 yılında klinikte kullanım için onaylanmıştır [46].

Nitrendipin kullanan hipertansiyon hastalarında demans prevalansı azalmıştır. Bu da nitrendipinin nöroprotektif bir etkisi olduğunu göstermektedir [73].

Nitrendipinin yarı ömrü 8 saattir. Vücuda alındıktan sonra ilk geçiş etkisi göstererek karaciğerde inaktive olur. Bu yüzden de nitrendipinin dilaltı mukozal uygulaması, hipertansif acil durumların tedavisi için uygundur. Oral tablet olarak alındığında daha yavaş antihipertansif aktivite göstermektedir [79].

Manidipin

Manidipin; kalp atış hızında veya kalp debisinde önemli bir artış olmadan, 24 saat boyunca sürekli bir etkiyle kan basıncını etkili bir şekilde azaltan üçüncü nesil bir dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü bileşiktir [80]. 1982 yılında patent almış ve 1990 yılında klinikte kullanım için onaylanmıştır [46].

Manidipin, adipositlerin oluşumunu ve farklılaşmasını uyarmanın yanı sıra peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- γ) aktivitesini koruyarak insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Ayrıca oksidatif stres üzerinde de olumlu etkileri gözlenmiştir [81].

Hipertansif hastalarda manidipinin, tek başına veya bir RAAS inhibitörleri ile kombinasyon halinde kan basıncında amlodipine benzer düşme görülmesine rağmen amlodipin ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir böbrek koruması sergilediği görülmüştür. Bu da manidipinin L- ve T- tipi kalsiyum kanallarını birlikte bloke etmesiyle açıklanmıştır [82].

Diyabet, metabolik sendrom veya diyabet geliştirme riski taşıyan hipertansif hastalarda RAAS inhibitörleri kullanılmaktadır. Ancak ikinci bir antihipertansif ilaca ihtiyaç duyulduğunda kalsiyum kanal blokörü olarak manidipin tedavide kullanılmalıdır [83]. Manidipin kullanan hastalarda yan etki olarak periferik ödem, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, yüzde kızarma görülebilmektedir [84].

Nikardipin

Nikardipin; vasküler bozuklukların tedavisinde kullanılan L-tipi voltaja duyarlı bir kalsiyum kanal blokürüdür. 1973 yılında patent almış, Aralık 1988 yılında FDA tarafından klinik kullanımı onaylanmıştır. Serebral ve koroner kan damarları için daha seçicidir ve iskemik inme, travmatik beyin hasarı ve subaraknoid kanama dahil olmak üzere akut beyin hasarı sonrası şiddetli hipertansiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [46,85].

Kardiyak iletim yollarını etkilemeden periferik arteriyel vazodilatasyon üretir ve dolayısıyla bradikardi riski düşüktür. Bu nedenle, akut serebrovasküler acil durumlarda tedavide birinci basamak olarak önerilmektedir. İntravenöz olarak uygulanmaktadır. Yarı ömrü kısa ve yan etkileri azdır [86].

Silnidipin

Silnidipin klinik uygulamada renoprotektif, nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Hem L- hem de N- tipi voltaja bağlı kalsiyum kanallarını bloke ederek etki göstermektedir [87]. 1984 yılında patent almış ve 1995 yılında klinikte kullanımı Japonya'da onaylanmıştır [46].

Silnidipin, periferik sempatik sinir uçlarında inhibisyon sağlayarak kan basıncını düşürmektedir. Silnidipin, sabah yüksek tansiyonu olan hastalarda sempatik sinirlerin aşırı aktivasyonunun potansiyel rol oynadığı durumları da tedavi etmektedir. Silnidipin, vasküler endotel disfonksiyonunu düzelterek kardiyovasküler hastalıkların uzun vadeli tedavisinde fayda göstermektedir [87,88].

Oral uygulamadan sonra ilaç konsantrasyonları 1.8 ile 2.2 saat arasında pik yapar ve yarı ömrü 7.5 saattir. İlaç, %98 oranında proteine bağlanır ve bu nedenle yarılanma ömrü kısa olmasına rağmen

nifedipin ve nikardipine göre daha yavaş etki gösterdiği fakat daha uzun süre etkili olduğu gösterilmiştir [88].

Silnidipin, N-tipi kalsiyum kanallarını diğer KKB'lere göre daha güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Ayrıca glukoz homeostazisinde önemli bir rol oynamaktadır. Tip 2 diyabetli hipertansif hastalarda katekolamin düzeylerini önemli ölçüde azaltır ve insülin direncini iyileştirir. Magnezyum takviyesiyle birlikte kullanımı enerji metabolizması ve oksidatif durum üzerine ek fayda sağlamaktadır [89].

Günde bir kez uygulanmasının, aşırı hipotansiyon veya refleks taşikardi olmadan kan basıncını etkili bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak baş dönmesi, kızarma, baş ağrısı, uyuşukluk, depresyon, titreme, ateş, döküntü, miyalji, gastrointestinal rahatsızlıklar, periferik ödem, çarpıntı, anormal karaciğer fonksiyonu gibi yan etkiler gözlemlenmektedir [90,91].

Flordipin

Flordipin, nifedipine benzer bir yapıya ve kardiyovasküler etkilere sahip kalsiyum kanal blokörüdür. Ancak diğer kalsiyum kanal blokörlerinin aksine negatif inotropik etkisi yoktur. Nifedipinden farklı olarak aktivasyonu için hepatik metabolizma gerekmektedir [92]. Yapılan bir çalışmada flordipinin düşük kan basıncı sağlarken refleks taşikardiye sebep olabileceği gösterilmiştir [93].

Klevidipin

Çok kısa etkili bir ilaç olan klevidipin, kardiyak veya kardiyak olmayan müdahalede şiddetli hipertansiyon durumunda intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan bir lipit emülsiyonudur. Yeni nesil dihidropiridin türevi L-tipi kalsiyum kanalı blokörü olarak perioperatif kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır. Esterazlarla hidrolizi nedeniyle yarılanma ömrü yaklaşık 2 dakikadır [69,94].

Klevidipin periferik arterleri genişletir, vasküler direnci azaltır ve ardından kan basıncını düşürmektedir. Ayrıca arteriyel düz kas depolarizasyonu sırasında kalsiyum akışına aracılık ederek kardiyovasküler sistemdeki uyarılma ve kasılmayı birleştirir [95]. Klevidipin atriyal fibrilasyon başlangıcı, baş ağrısı, kızarma, ateş, mide bulantısı, kusma gibi yan etkiler göstermektedir [96].

İlaçlarla yiyecekler arasındaki etkileşimi önlemek için klevidipin tedavisi sırasında flavonoid açısından zengin içecek ve yiyeceklerin alımı azaltılmalıdır [97].

Lasidipin

Lasidipin; günde bir kez oral olarak uygulanan, lipofilik dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür. 1984 yılında patent almış ve 1991 yılında klinikte kullanımı onaylanmıştır. Uzun bir etki süresi ve yüksek vasküler seçiciliği vardır. Voltaja bağlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek vazodilatasyon sağlar ve böylece toplam periferik vasküler direnci zayıflatarak kan basıncının azalmasını sağlamaktadır. Kalsiyum kanalıyla modüle edilen vazodilatasyona ek olarak lasidipin, diğer dihidropiridin KBB'lerden daha fazla antioksidan aktivite göstermektedir [46,98].

Amlodipin ve lasidipinin çeşitli biyolojik aktiviteleri dikkate alındığında *Leishmania donovani*'nin neden olduğu Visseral leishmaniasis (Karahumma) hastalığında etkili olabileceği gösterilmiştir. Nifedipin ise hastalığın başlangıcında *Leishmania*-makrofaj tutunmasını inhibe edebilmektedir [99].

Barnidipin

Barnidipinin klinik antihipertansif etkinliği, nitrendipin ve amlodipin gibi diğer 1,4-DHP türevi KBB'ler ile ve atenolol ve enalapril gibi diğer ilaç sınıflarına ait antihipertansiflerle benzer olan L-tipi kalsiyum kanalı blokörüdür. Kardiyovasküler kalsiyum reseptörlerine karşı seçici antagonist etkiye sahip olduğu ve antihipertansif etkisini kalsiyum iyonu akışının seçici olarak bloke edilmesiyle göstermekte olup yaşlı hastalarda hipertansiyon tedavisinde hidroklorotiyazid kadar etkili ve iyi tolere edildiği bilinmektedir [100].

Lerkanidipin

Lerkanidipin, hidroklorür formunda kullanılan üçüncü nesil bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür. İlk kez 1997 yılında Hollanda'da satışa sunulmuş olup şu anda hafif-orta şiddette hipertansiyonun tedavisinde kullanılmaktadır. Hipertansif hastalarda nitrik oksit biyoyararlanımını ve endotel bağımlı vazodilatasyonu artırmaktadır. Aynı zamanda plazmada bulunan lipoperoksit, izoprostan ve miyeloperoksidaz gibi oksidatif stres belirteçlerini de azaltmaktadır [101].

Intraglomerüler kılcal basınçta herhangi bir değişiklik olmadan hem afferent hem de efferent glomerüler arterleri doğrudan genişleterek diğer türevlerden farklı etki göstermektedir. Bu etkisi L-tipi ve T-tipi kalsiyum kanalının inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Yüksek lipofilitesi nedeniyle lipid membranlara bağlanarak L-tipi kalsiyum kanalıyla uzun süreli etkileşime girmektedir. Böylelikle diğer DHP'lere kıyasla daha uzun etki süresi oluşmaktadır [102].

Benzotiyazepin Türevi Bileşikler

1970'lerin başında aromatik heterosiklik halkada çeşitli süstitüsyonlar ile geliştirilmiş olan ilk analog bileşikler 1980'lerde popüler hale gelmiştir [11,103].

Diltiazem

Diltiazem; 1982 yılında ABD'de klinikte kullanım için onaylanmış, L- tipi voltaja bağlı kalsiyum kanal blokörüdür. Kalp hızını azaltarak miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmaktadır. Bu etki, antianjinal etkilerine katkıda sağlamaktadır. Benidipin ve diltiazemin kombinasyon tedavisi, anjina pektoris tercih edilmektedir. Çünkü diltiazem, miyokardın oksijen ihtiyacını benidipine göre daha etkili bir şekilde azaltır [52].

Diltiazem vazodilatasyona neden olarak damar direncini azaltırken optik sinir başındaki kılcal kan hızını artırmaktadır. Bu nedenle düşük tansiyonlu glokomda kullanılmaktadır [104].

Fenilalkilamin Türevi Bileşikler

Fenilalkilamin yapısına sahip L-tipi kalsiyum kanal blokörler olan verapamil ve gallopamil günümüzde kardiyak aritmi, hipertansiyon ve anjina pektoris tedavisinde kullanılmaktadır (Şekil 4) [105]. Fendilin, lidoflazin, perheksilin diğer benzer ilaçlar arasında sayılmaktadır [11]. Fenilalkilamin türevi KKB bileşikler vasküler sistem ve kalp ile nodal yapılar üzerinde etki ederken, dihidropiridin türevi KKB bileşikler esas olarak vasküler dilatasyon oluşturarak etki etmektedirler [106].

Verapamil

Verapamil, 1981 yılında ABD'de klinikte kullanım için onaylanmıştır [46]. Verapamil, kalsiyumun kardiyak iletim sistemine, kardiyak miyositlere ve vasküler düz kaslara hızlı akışını bloke ederek iletim süresinin uzamasına, miyokardiyal kontraktilitenin azalmasına ve vasküler gevşemeye neden olmaktadır [31].

Supraventriküler taşikardide verapamilin diltiazemden daha etkili olduğu görülmüştür. İntravenöz verapamil, reetran supraventriküler taşikardinin akut dönüşümü için etkilidir. Ayrıca özellikle yaşlı hastalarda amiodaron veya flekainidle tedavide verapamil eklenmesinin atriyal fibrilasyon nükslerini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir [71].

Tip 1 diyabetli bireylerde sürekli oral verapamil kullanımı diyabetin ilerlemesini geciktirir. Endojen beta hücre fonksiyonunu desteklerken insülin gereksinimini azaltmaktadır. Ayrıca verapamil, tiyoredoksin sistemini düzenlemektedir. Verapamil Langerhans adacıklarında antioksidatif, anti-apoptotik ve immünomodülatör gen ekspresyon profilini desteklemektedir [107].

Kabızlık, verapamilin bağırsak düz kasları üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle sık görülen bir yan etkidir. Ayrıca verapamil için kaydedilen en yaygın advers reaksiyonlar arasında baş dönmesi, baş ağrısı ve yorgunluk yer almaktadır [108].

Gallopamil

Gallopamil, verapamilin kimyasal yapısında bulunan fenil halkasına bir metoksi grubunun daha ilave edilmesi ile elde edilen türevidir ve bir fenilalkilamin kalsiyum kanal blokörüdür. Hücre zarı üzerinde kalsiyuma bağlı akımı inhibe ederek L-tipi voltaja bağlı kalsiyum kanallarına etki etmektedir.

Akut miyokard iskemisi ve reperfüzyon ile ilişkilendirilen metabolik değişiklikleri ve iyon değişikliklerini azaltarak kardiyoprotektif etki göstermektedir [106, 109].

Lidoflazin

Lidoflazin bir piperazin türevidir. Janssen Pharmaceutica'da 1964 yılında keşfedilen ve anjina pektoris, akut koroner sendromu, atriyal fibrilasyon tedavisinde kullanılan bir kalsiyum kanal blokörüdür [11].

Edinilmiş uzun QT sendromu (aLQTS) vakalarının neredeyse tamamı, hERG kanalının kimyasal blokajıyla ilişkilendirilmiştir. hERG ile etkileşime giren diğer proteinlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin küçük moleküller tarafından inhibe edilebileceğini ve dolayısıyla aLQTS'ye neden olabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden aLQTS vakaları lidoflazin bileşiğinin kullanımını sınırlandırmıştır [110].

Fendilin

Fendilin, L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe eden antianjinal bir bileşiktir (Şekil 4). Kalsiyum aracılı kardiyak aksiyon potansiyellerini inhibe ederek etki gösterir [111]. Fendilin ve sisplatinin birlikte uygulanmasıyla indüklenen nöroblastoma büyümesinin inhibisyonu bir sinerjizm ile karakterize edilmiştir. Fendilin, sisplatinin pro-apoptotik aktivitesini güçlü bir şekilde arttırmaktadır. Kombine tedavi ile nöroblastoma hastalarının hayatta kalma oranı artmakta ve nüks riski azalmaktadır [112].

Perheksilin

Bir piperidin türevi olan perheksilin (Şekil 4), ilk olarak 1970'lerde bir antianjinal ilaç olarak geliştirilmiştir. Anjina için etkili bir bileşik olmasına rağmen şiddetli hepatoksisite ve nörotoksisite raporları 1980'lerin sonlarına doğru küresel kullanımın azalmasına neden olmuştur. Bununla birlikte perheksilin, dirençli anjina pektorisli hastaların veya diğer tedavilerin kontrendike olduğu anjinalı hastaların tedavisinde onaylandığı Avustralya ve Yeni Zelanda dahil olmak üzere birçok ülkede reçete edilmeye devam etmektedir. Ayrıca kalp yetmezliğinde ve hipertrofik kardiyomiyopatide miyokardiyal enerjiyi arttırmaktadır [113,114,115].

Diaminopropanol Eterler

Bepridil

Bepridil daha önce önemli antianjinal aktivitesi nedeniyle kullanılmış olan uzun etkili, nonselektif bir amin türevi kalsiyum kanal blokörüdür (Şekil 4). Bepridilin kardiyak iyon kanalı akımları üzerinde birçok etkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak antiaritmik etkileri tam olarak tanımlanmamıştır. Atriyal fibrilasyonun tedavisi için olası bir seçenek olarak tartışılmaktadır. Bepridil şu an yalnızca Japonya'da mevcuttur [11,116].

Bepridil, düşük biyoyararlanımı (<%60), büyük dağılım hacmi (8 l/kg) ve uzun yarı ömrü (48-80 saat) nedeniyle plazma konsantrasyonlarında bireyler arası değişkenliğe neden olmaktadır. Bepridil, esas olarak hepatik CYP2D6 ve kısmen de CYP3A tarafından metabolize edilmektedir [117]. McN-A-2600 (2-[[3-(fenil)(fenil-metil)amino]-2-(1-pirolidinil)propoksi]metil]-2-propanol) ve McN-6303 (4-[[2-(2-metil-propoksi)-1-[[[(fenil)(fenilmetil)amino]metil]etil]amino]bütnoik asit) majör metabolitleri olarak bilinmektedir [118].

Bepridil'in COVID-19'un patojeni olan SARS-CoV-2'nin temel ana proteazını inhibe etme açısından düşük mikromolar EC₅₀ değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu da bepridilin antiviral etkisi olabileceğini düşündürmektedir [119]. Ayrıca Haziran 2015'te, Ebola için potansiyel farmasötik tedavileri araştıran bir deney sırasında Ebola'ya maruz kalan fareler için bepridilin %100 hayatta kalma oranıyla sonuçlandığını ortaya koyan ve gelecekteki Ebola tedavisinde kullanılabileceğini gösteren bir araştırma yayınlanmıştır [120].

Diğer Bileşikler

Mibefradil

Mibefradil tetralol türevi bir organik bileşiktir (Şekil 4). Hoffmann LaRoche'taki araştırmacılar tarafından geliştirilen ilk L- ve T-tipi kalsiyum kanal blokörü olarak Posicor ticari adıyla 1997 yılında ABD'de piyasaya çıkmıştır. Mibefradil kimyasal olarak diğer T-tipi KKB bileşiklerden farklıdır ve nanomolar konsantrasyonlarda T-tipi Ca_v kanallarına karşı L-tipi kanallara göre 30 kat daha etkilidir. Klinik çalışmalar antihipertansif, antianjinal ve antiiskemik etkinliğinin bazı L-tipi kalsiyum kanal blokörlerine eşit veya hatta onlardan daha üstün olduğunu göstermektedir. Bazı L-tipi kalsiyum kanal blokörlerinin aksine, mibefradilin refleks taşikardiye veya negatif inotropizmi tetikleme eğilimi daha azdır [121,122].

Klinik uygulama sonrası gözlemler, özellikle yaşlı hastalarda mibefradil ile beta blokörler, digoksin, verapamil ve diltiazem arasında ciddi bir potansiyel etkileşim olduğunu ortaya çıkarmıştır. 8 Haziran 1998 yılında Roche firması tarafından ilaç-ilaç etkileşiminin olumsuz kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle ilaç piyasadan gönüllü olarak çekilmiştir [11,123].

T-tipi kalsiyum kanalları, kanser hücresi çoğalmasının tümör büyümesinin temel düzenleyicileri olduğundan son zamanlarda antikanser etkinliği açısından FDA tarafından bir "yetim ilaç" olarak onaylanan mibefradil farmakolojik açıdan yeniden tasarlanıp kullanılmaya başlanmıştır. Yumurtalık ve pankreas kanseri ile glioblastoma tedavisinde yer almaktadır. Ayrıca çeşitli kanser hücre dizileri üzerinde antiproliferatif etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir [122].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında ele alınan kalsiyum kanal blokörü bileşiklerinin (Tablo 2) kalsiyum kanallarını inhibe ederek etki göstermesi nedeniyle öncelikle bu kanalların özellikleri hakkında bilgi verilmiş olup detaylı literatür verileri ile ele alınan KKB'ler incelenip değerlendirilmiştir. Kalsiyum kanallarının kalp atış hızında, elektriksel kalp iletimi ve kan basıncı düzenlenmesinde önemli olduğu bilinmektedir. Böylece bu kanalların blokajı çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir strateji olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, çeşitli KKB türleri arasındaki farklılıklar, hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre tedavide yerini almaktadır. Başlıca L-tipi kalsiyum kanalları üzerine etkili 1,4-dihidropiridinler antihipertansif etkilerini vazodilatör olarak gösterirken 1,4-DHP ve diğer gruplara ait bazı türevler N- tipi ve T-tipi kalsiyum kanallarını da etkileyerek hem antihipertansif etki hem de organ koruyucu ve analjezik aktivite göstermektedir. T-tipi kalsiyum kanallarının kardiyovasküler, endokrin ve sinir sisteminde bulunması, bu dokuların gelişiminde ve onarımında görev alması T-tipi kalsiyum kanal blokörlerinin organ koruyucu etkilerini ortaya çıkarmıştır. Bunun dışında N-tipi kalsiyum kanallarının ağrı sinyallerinin periferden merkezi sinir sistemine taşınmasında görev alması N-tipi kalsiyum kanal blokörü bileşiklerin analjezik aktivite ve nöropatik ağrıda da etkili olabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda benidipin, efonidipin, nitrendipin, azelnidipin, manidipin, silnidipin, lerkandipin gibi kalsiyum kanal blokörü bileşiklerin L-tipi kalsiyum kanallarının dışında N-tipi ve/veya T-tipi kalsiyum kanallarını da etkilemesi ile beraber renoprotektif, nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkileri ortaya çıkmaktadır. Bu bileşiklerden benidipin her üç kanalı da bloke etme özelliği nedeniyle geniş spektrumlu KKB olarak nitelendirilmektedir. Genel olarak, L-tipi kalsiyum kanalları dışında T-tipi kalsiyum kanallarını da bloke ederek etki gösteren bileşikler, olumlu yan etki profili göstermekte ve KKB'lerin sebep olabileceği refleks taşikardiye, sempatik sinir sistemi aktivitesini baskılayarak ortadan kaldırmaktadır. L-tipi kalsiyum kanalı dışında T- ve N-tipi kalsiyum kanalları üzerine etki gösteren bileşiklerin organ koruyucu etkileri kronik olarak kardiyovasküler sistem hastalıklarından muzdarip olan hastalar için önemli bir olguyu meydana getirmektedir. Bu organ koruyucu etkilerin neticesi uzun vadede kalp damar sistemi hastalıklarının sebep olabileceği hasarı en aza indirmekte veya ortadan kaldırmakta etkili olacaktır.

Etki olarak farklılaşan KKB türevlerinin yan etki profillerindeki farklılıklar da tedavi sırasında yan etkilerin yönetilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Örneğin, periferik ödem riskini en aza indirmek için dihidropiridinler yerine fenilalkilaminler tercih edilebilir. Bu nedenle, bu ilaçların farmakolojisini optimize etmeye daha fazla ihtiyaç vardır. Dahası, bu ilaçların uzun vadeli etkilerinin ne olduğu da belirsizdir. Bu yüzden klinik deneylerde ayrıntılı olarak çalışılması gerekmektedir. Olumsuz kardiyovasküler sonuçların önlenmesinde kan basıncının düşürülmesi birincil öneme sahiptir.

Tablo 2. Kalsiyum kanal blokörlerinin etki yöresi, endikasyonları ve yan etkileri

Bileşik	Bloke Ettiği Ca ²⁺ Kanal Tipi	Endikasyon	Yan Etki
Amlodipin	L-Tipi	Hipertansiyon Koroner arter hastalıkları Kronik stabil anjina	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Yorgunluk, Yüzde kızarma, Çarpıntı
Felodipin	L-Tipi	Hipertansiyon	Periferik ödem, Yorgunluk, Yüzde kızarma, Çarpıntı, Diş eti hiperplazisi
Benidipin	L-, N- ve T-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina	Periferik Ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Çarpıntı, Kabızlık
İsradipin	L-Tipi	Hipertansiyon	Periferik ödem, Baş ağrısı, Sıcak basması
Levamlodipin	L-Tipi	Hipertansiyon	Amlodipine göre daha az periferik ödem insidansı
Nifedipin	L-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina Vazospastik anjina	Baş dönmesi, Baş ağrısı, Yorgunluk, Yüzde kızarma , Titreme, Kas krampları, Refleks taşikardi
Aranidipin	L-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Yüzde kızarma, Hipotansiyon
Nilvadipin	L-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina Vazospastik anjina	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Yorgunluk, Yüzde kızarma
Azelnidipin	T-Tipi	Hipertansiyon	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı
Efonidipin	L- ve T-Tipi	Hipertansiyon	Baş ağrısı, Sıcak basması, Yüzde kızarma
Nimodipin	L-Tipi	Subaraknoid kanama sonrası nörolojik sonuçları iyileştirmede	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Yüzde kızarma
Nisoldipin	L-Tipi	Hipertansiyon	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Yorgunluk, Yüzde kızarma, Hipotansiyon
Nitrendipin	T-Tipi	Hipertansiyon	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Yorgunluk, Yüzde kızarma
Manidipin	L- ve T-Tipi	Hipertansiyon	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Yorgunluk, Yüzde kızarma
Nikardipin	L-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina Travmatik beyin hasarı ve subaraknoid kanama sonrası nörolojik sonuçları iyileştirmede	Baş dönmesi, Baş ağrısı, Yorgunluk, Yüzde kızarma, Kas krampları, Kabızlık
Silnidipin	L- ve N-Tipi	Hipertansiyon Uç-organ hasarı	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Yüzde kızarma, Diş eti hiperplazisi
Flordipin	L- ve T-Tipi	Hipertansiyon	Refleks taşikardi
Klevodipin	L-Tipi	Hipertansiyon	Atriyal fibrasyon başlangıcı, Baş ağrısı, Kızarma, Ateş, Mide bulantısı, Kusma
Lasidipin	L-Tipi	Hipertansiyon	Baş dönmesi, Baş ağrısı, Yorgunluk, Yüzde kızarma, Taşikardi, Bulantı, Poliüri
Barnidipin	L-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina	Periferik ödem, Baş ağrısı, Yüzde kızarma, Çarpıntı
Lerkandipin	L- ve T-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina Raynaud sendromu	Periferik ödem, Baş dönmesi, Yorgunluk, Yüzde kızarma, Çarpıntı, Diş eti hiperplazisi
Mibefradil	L- ve T-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina	Normal olmayan QT uzaması
Diltiazem	L-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina Vazospastik anjina	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Mide bulantısı, Döküntü
Verapamil	L-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina Vazospastik anjina Stabil olmayan anjina Supraventriküler taşiaritmilerde	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Mide bulantısı, Kabızlık
Gallopamil	L-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina Kardiak aritmi	Periferik ödem, Mide bulantısı
Lidoflazin	L-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina	Periferik ödem, Baş ağrısı, Yüzde kızarma, Düzensiz kalp atımı
Fendilin	L-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina	Periferik ödem, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Kabızlık
Perheksilin	L-Tipi	Kronik stabil anjina	Baş dönmesi, Mide bulantısı, Uyuşukluk, Titreme, Nörotoksikite, Hepatotoksikite
Bepridil	L-Tipi	Hipertansiyon Kronik stabil anjina	Baş ağrısı, Döküntü, Mide bulantısı, Renal fonksiyon testlerinde bozukluk, Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, İdrar testlerinde bozukluk

Çok sayıda desteklenen veri ile KKB'lerin hipertansiyon tedavisinde kan basıncını etkili şekilde azalttığı bilinmektedir. Bu yüzden KKB'ler, bazı ulusal komiteler tarafından kan basıncını düşürmek için tek başına veya diğer tedavilerle kombinasyon halinde başlangıç tedavisi için önerilmektedir. Ayrıca diğer ilaç gruplarıyla kombine tedavi, tedavinin etkinliğini artırabilir ve yan etki riskini azaltabilir. Bu tür kombinasyon tedavilerde optimal dozaj ve kombinasyon stratejilerinin belirlenmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kalsiyum kanal blokörlerinin mevcut kullanım alanlarının ötesinde nöroprotektif etkileri, antikanser özellikleri ve metabolik bozukluklarda potansiyel faydaları üzerine yapılan araştırmaların umut verici sonuçları her geçen gün artmaktadır. Özellikle, KKB'lerin nörolojik hastalıklar ve onkoloji alanındaki potansiyel terapötik etkileri, araştırılması ve üzerinde durulması gereken bir durumdur.

Terapötik önemleri göz önüne alındığında, kalsiyum kanallarının ve kalsiyum kanal blokörü ilaç araştırmalarının daha iyi anlaşılması, gelecek için büyük bir potansiyel barındırmaktadır. Yeni nesil KKB'ler ve bu bileşiklerin farklı kimyasal modifikasyonları, daha spesifik ve etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinin yanı sıra yan etki profilinin iyileştirilmesine yönelik çalışmalara ışık tutmaktadır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: M.C.Ü.; Tasarım: İ.H., S.G.K., M.C.Ü.; Denetim: İ.H., S.G.K., M.C.Ü.; Kaynaklar: İ.H., S.G.K., M.C.Ü.; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: - ; Analiz ve/veya Yorumlama: - ; Literatür Taraması: İ.H., S.G.K., M.C.Ü.; Makalenin Yazılması: İ.H., S.G.K., M.C.Ü.; Kritik İnceleme: İ.H., S.G.K., M.C.Ü.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. (2020). Cardiovascular diseases. From <https://www.who.int/>. Accessed date: 01.10.2024.
2. Al-Makki, A., DiPette, D., Whelton, P.K., Murad, M.H., Mustafa, R.A., Acharya, S., Beheiry, H.M., Champagne, B., Connell, K., Cooney, M.T., Ezeigwe, N., Gaziano, T.A., Gidjo, A., Lopez-Jaramillo, P., Khan, U.I., Kumarapeli, V., Moran, A.E., Silwimba, M.M., Rayner, B., Khan, T. (2022). Hypertension pharmacological treatment in adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary. *Hypertension*, 79(1), 293-301. [CrossRef]
3. Sipahi, I., Tuzcu, E.M., Schoenhagen, P., Wolski, K.E., Nicholls, S.J., Balog, C., Crowe, T.D., Nissen, S.E. (2006). Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(4), 833-838. [CrossRef]
4. Wahl, L., Tubbs, R.S. (2019). A review of the clinical anatomy of hypertension. *Clinical Anatomy*, 32(5), 678-681. [CrossRef]
5. Wang, J.G., Palmer, B.F., Vogel Anderson, K., Sever, P. (2023). Amlodipine in the current management of hypertension [Review]. *Journal of Clinical Hypertension*, 25(9), 801-807. [CrossRef]
6. World Health, Organization. (2023). Retrived April 8, 2025, from <https://iris.who.int/handle/>. Accessed date: 01.10.2024.
7. Aydoğdu, S., Güler, K., Bayram, F., Altun, B., Derici, Ü., Abacı, A., Tükek, T., Sabuncu, T., Arıcı, M., Erdem, Y., Özin, B., Sahin, İ., Ertürk, Ş., Bitigen, A., Tokgözoğlu, L. (2019). 2019 Turkish hypertension consensus report. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsiv*, 47(6), 535-546. [CrossRef]
8. Navadiya, K., Tiwari, S. (2015). Pharmacology, efficacy and safety of felodipine with a focus on hypertension and angina pectoris. *Current Drug Safety*, 10(3), 194-201. [CrossRef]
9. Whelton, P.K., Carey, R.M., Mancina, G., Kreutz, R., Bundy, J.D., Williams, B. (2022). Harmonization of the american college of cardiology/american heart association and european society of cardiology/european society of hypertension blood pressure/hypertension guidelines: Comparisons, reflections, and recommendations. *European Heart Journal*, 43(12), 1192-1201. [CrossRef]
10. Tocci, G., Battistoni, A., Passerini, J., Musumeci, M.B., Francia, P., Ferrucci, A., Volpe, M. (2015). Calcium channel blockers and hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 20(2), 121-130. [CrossRef]

11. Drapak, I., Perekhoda, L., Tsapko, T., Berezniakova, N., Tsapko, Y. (2017). Cardiovascular calcium channel blockers: Historical overview, development and new approaches in design. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54(4), 2117-2128. [\[CrossRef\]](#)
12. Catterall, W.A. (2023). Voltage gated sodium and calcium channels: Discovery, structure, function, and Pharmacology. *Channels*, 17(1), 2281714. [\[CrossRef\]](#)
13. Shah, K., Seeley, S., Schulz, C., Fisher, J., Gururaja Rao, S. (2022). Calcium Channels in the Heart: Disease States and Drugs. *Cells*, 11(6). [\[CrossRef\]](#)
14. Bean, B.P. (1989). Classes of calcium channels in vertebrate cells. *Annual Review of Physiology*, 51, 367-384. [\[CrossRef\]](#)
15. Yan, N., Gao, S. (2020). Structural basis of Cav1.1 modulation by dihydropyridine compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(6), 3131-3137. [\[CrossRef\]](#)
16. Simms, B.A., Zamponi, G.W. (2014). Neuronal voltage-gated calcium channels: Structure, function, and dysfunction. *Neuron*, 82(1), 24-45. [\[CrossRef\]](#)
17. Ishibashi, H., Rhee, J.S., Akaike, N. (1995). Regional difference of high voltage-activated Ca^{2+} channels in rat CNS neurones. *Neuroreport*, 6(12), 1621-1624. [\[CrossRef\]](#)
18. Dolphin, A.C. (2016). Voltage-gated calcium channels and their auxiliary subunits: Physiology and pathophysiology and pharmacology. *The Journal of Physiology*, 594(19), 5369-5390. [\[CrossRef\]](#)
19. Harraz, O., Visser, F., Brett, S., Goldman, D., Zechariah, A., Hashad, A., Menon, B., Watson, T., Starreveld, Y., Welsh, D. (2015). CaV1.2/CaV3.x channels mediate divergent vasomotor responses in human cerebral arteries. *The Journal of General Physiology*, 145, 405-418. [\[CrossRef\]](#)
20. Uebele, V.N., Gotter, A.L., Nuss, C.E., Kraus, R.L., Doran, S.M., Garson, S.L., Reiss, D.R., Li, Y., Barrow, J.C., Reger, T.S., Yang, Z.Q., Ballard, J.E., Tang, C., Metzger, J.M., Wang, S.P., Koblan, K.S., Renger, J.J. (2009). Antagonism of T-type calcium channels inhibits high-fat diet-induced weight gain in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(6), 1659-1667. [\[CrossRef\]](#)
21. Weiss, N., Zamponi, G. (2019). T-Type channel druggability at a crossroads. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(3), 1124-1126. [\[CrossRef\]](#)
22. Melgari, D., Frosio, A., Calamaio, S., Marzi, G.A., Pappone, C., Rivolta, I. (2022). T-Type calcium channels: a mixed blessing. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9894. [\[CrossRef\]](#)
23. Striessnig, J., Pinggera, A., Kaur, G., Bock, G., Tuluc, P. (2014). L-type Ca^{2+} channels in heart and brain. *Wiley interdisciplinary reviews: Membrane Transport and Signaling*, 3(2), 15-38. [\[CrossRef\]](#)
24. Tianhua, F., Subha, K., Khaled, B. (2018). L-Type calcium channels: structure and functions. *Ion Channels in Health and Sickness*, 77305 [\[CrossRef\]](#)
25. Jurkovicova-Tarabova, B., Lacinova, L. (2019). Structure, function and regulation of $\text{Ca(V)} 2.2$ N-type calcium channels. *Gen Physiol Biophys*, 38(2), 101-110. [\[CrossRef\]](#)
26. Emre, M. (2018). Voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve moleküller özellikleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27, 1-17. [\[CrossRef\]](#)
27. Schneider, T., Neumaier, F., Hescheler, J., Alpdogan, S. (2020). Cav2.3 R-type calcium channels: From its discovery to pathogenic de novo CACNA1E variants: a historical perspective. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 472(7), 811-816. [\[CrossRef\]](#)
28. Reuter, H. (2013). Voltage-Gated Ca^{2+} Channels. In *Encyclopedia of Biological Chemistry: Second Edition*, Elsevier, Amsterdam, p. 560. [\[CrossRef\]](#)
29. Snutch, T.P., Ploquin, J., Mathews, E., McRory, J.E. (2005). Molecular Properties of Voltage-Gated Calcium Channels. In G.W. Zamponi (Ed.), *Voltage-Gated Calcium Channels* (pp. 61-94). Springer US. [\[CrossRef\]](#)
30. Ferron, L., Zamponi, G.W. (2024). A tale of two calcium channels: Structural pharmacology of Cav2.1 and Cav3.2. *Cell Research*, 34(6), 401-402. [\[CrossRef\]](#)
31. Elliott, W.J., Ram, C.V. (2011). Calcium channel blockers. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13(9), 687-689. [\[CrossRef\]](#)
32. Catterall, W.A. (2023). Voltage gated sodium and calcium channels: Discovery, structure, function and Pharmacology. *Channels*, 17(1), 2281714. [\[CrossRef\]](#)
33. Sueta, D., Tabata, N., Hokimoto, S. (2017). Clinical roles of calcium channel blockers in ischemic heart diseases. *Hypertension Research*, 40(5), 423-428. [\[CrossRef\]](#)
34. Catterall, W.A. (1991). Structure and function of voltage-gated sodium and calcium channels. *Current Opinion in Neurobiology*, 1(1), 5-13. [\[CrossRef\]](#)
35. Kuthan, J., Kurfürst, A. (1982). Development in dihydropyridine chemistry. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, 21, 191-261. [\[CrossRef\]](#)

36. Ozer, E.K., Gunduz, M.G., El-Khouly, A., Sara, Y., Simsek, R., Iskit, A.B., Safak, C. (2018). Synthesis of fused 1,4-dihydropyridines as potential calcium channel blockers. *Turkish Journal of Biochemistry*, 43(6), 578-586. [\[CrossRef\]](#)
37. Ioan, P., Carosati, E., Micucci, M., Cruciani, G., Broccatelli, F., Zhorov, B.S., Chiarini, A., Budriesi, R. (2011). 1,4-Dihydropyridine scaffold in medicinal chemistry, the story so far and perspectives (part 1): Action in ion channels and GPCRs. *Current Medicinal Chemistry*, 18(32), 4901-4922. [\[CrossRef\]](#)
38. Pal, D., Maji, S., Maiti, R. (2023). Efficacy and safety of azelnidipine as an antihypertensive compared to amlodipine: A systematic review and meta-analysis. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 30(5), 401-410. [\[CrossRef\]](#)
39. Bulsara, K.G., Patel, P., Cassagnol, M. (2024). Amlodipine. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. Retrieved April, 8, 2025, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.
40. He, Y., Si, D., Yang, C., Ni, L., Li, B., Ding, M., Yang, P. (2013). The effects of amlodipine and s(-)-amlodipine on vascular endothelial function in patients with hypertension. *American Journal of Hypertension*, 27(1), 27-31. [\[CrossRef\]](#)
41. Fares, H., DiNicolantonio, J.J., O'Keefe, J.H., Lavie, C.J. (2016). Amlodipine in hypertension: A first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart*, 3(2), e000473. [\[CrossRef\]](#)
42. Ferrari, R., Pavasini, R., Camici, P.G., Crea, F., Danchin, N., Pinto, F., Manolis, A., Marzilli, M., Rosano, G.M.C., Lopez-Sendon, J., Fox, K. (2019). Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: Systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J*, 40(2), 190-194. [\[CrossRef\]](#)
43. Khan, M.Y., Pandit, S., Ray, S., Mohan, J.C., Srinivas, B.C., Ramakrishnan, S., Mane, A., Mehta, S., Shah, S. (2020). Effectiveness of amlodipine on blood pressure control in hypertensive patients in India: A real-world, retrospective study from electronic medical records. *Drugs - Real World Outcomes*, 7(4), 281-293. [\[CrossRef\]](#)
44. Gandhi, S., Fleet, J.L., Bailey, D.G., McArthur, E., Wald, R., Rehman, F., Garg, A.X. (2013). Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. *Jama*, 310(23), 2544-2553. [\[CrossRef\]](#)
45. Siriengkawut, M., Tansakul, P., Uchaipichat, V. (2017). Prevalence of potential drug interactions in Thai patients receiving simvastatin: The causality assessment of musculoskeletal adverse events induced by statin interaction. *Saudi Pharm J*, 25(6), 823-829. [\[CrossRef\]](#)
46. IUPAC, Fischer, J., Ganellin, C.R. (2006). *Analogue-based Drug Discovery*, Wiley, p.181-192 [\[CrossRef\]](#)
47. Navadiya, K., Tiwari, S. (2015). Pharmacology, efficacy and safety of felodipine with a focus on hypertension and angina pectoris. *Current Drug Safety*, 10(3), 194-201. [\[CrossRef\]](#)
48. Khzam, N., Bailey, D., Yie, H.S., Bakr, M.M. (2016). Gingival enlargement induced by felodipine resolves with a conventional periodontal treatment and drug modification. *Case Reports in Dentistry*, 2016, 1095927. [\[CrossRef\]](#)
49. Savage, R.D., Visentin, J.D., Bronskill, S.E., Wang, X., Gruneir, A., Giannakeas, V., Guan, J., Lam, K., Luke, M.J., Read, S.H., Stall, N.M., Wu, W., Zhu, L., Rochon, P.A., McCarthy, L.M. (2020). Evaluation of a common prescribing cascade of calcium channel blockers and diuretics in older adults with hypertension. *JAMA Internal Medicine*, 180(5), 643-651. [\[CrossRef\]](#)
50. Umemoto, S., Ogihara, T., Matsuzaki, M., Rakugi, H., Shimada, K., Kawana, M., Kario, K., Ohashi, Y., Saruta, T. (2018). Effects of calcium-channel blocker benidipine-based combination therapy on cardiac events -subanalysis of the COPE trial-. *Circulation Journal*, 82(2), 457-463. [\[CrossRef\]](#)
51. Koçak, M.N., Arslan, R., Albayrak, A., Tekin, E., Bayraktar, M., Çelik, M., Kaya, Z., Bekmez, H., Tavaci, T. (2021). An antihypertensive agent benidipine is an effective neuroprotective and antiepileptic agent: an experimental rat study. *Neurological Research*, 43(12), 1069-1080. [\[CrossRef\]](#)
52. Yao, K., Nagashima, K., Miki, H. (2006). Pharmacological, pharmacokinetic, and clinical properties of benidipine hydrochloride, a novel, long-acting calcium channel blocker. *Journal of Pharmacological Sciences*, 100(4), 243-261. [\[CrossRef\]](#)
53. Sadoon, N., Ghareeb, M. (2020). Formulation and characterization of isradipine as oral nanoemulsion. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(1), 143-153. [\[CrossRef\]](#)
54. Morikawa, H., Young, C.C., Smits, J.A. (2022). Usage of L-type calcium channel blockers to suppress drug reward and memory driving addiction: Past, present, and future. *Neuropharmacology*, 221, 109290. [\[CrossRef\]](#)
55. Dalal, J., Mohan, J.C., Iyengar, S.S., Hiremath, J., Sathyamurthy, I., Bansal, S., Kahali, D., Dasbiswas, A. (2018). S-Amlodipine: an isomer with difference-time to shift from racemic amlodipine. *International Journal of Hypertension*, 2018(1), 8681792. [\[CrossRef\]](#)

56. Mishra, A.P., Bajpai, A., Rai, A.K. (2019). 1,4-dihydropyridine: A dependable heterocyclic ring with the promising and the most anticipable therapeutic effects. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 19(15), 1219-1254. [\[CrossRef\]](#)
57. van Geijn, H.P., Lenglet, J.E., Bolte, A.C. (2005). Nifedipine trials: Effectiveness and safety aspects. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112(s1), 79-83. [\[CrossRef\]](#)
58. Arman, B.M., Binder, N.K., de Alwis, N., Beard, S., Debruin, D.A., Hayes, A., Tong, S., Kaitu'u-Lino, T.J., Hannan, N.J. (2023). Assessment of the tocolytic nifedipine in preclinical primary models of preterm birth. *Scientific Reports*, 13(1), 5646. [\[CrossRef\]](#)
59. Pratt, M., Mahmood, F., Kirchhof, M.G. (2021). Pharmacologic treatment of idiopathic chilblains (pernio): A systematic review. *Journal Of Cutaneous Medicine And Surgery*, 25(5), 530-542. [\[CrossRef\]](#)
60. Medhi, B., Rao, R.S., Prakash, A., Prakash, O., Kaman, L., Pandhi, P. (2008). Recent advances in the pharmacotherapy of chronic anal fissure: An update. *Asian Journal Of Surgery*, 31(3), 154-163. [\[CrossRef\]](#)
61. Miyoshi, K., Miyake, H., Ichihara, K., Kamei, H., Nagasaka, M. (1996). Contribution of aranidipine metabolites with slow binding kinetics to the vasodilating activity of aranidipine. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 355(1), 119-125. [\[CrossRef\]](#)
62. Jiang, J., Tian, L., Huang, Y., Li, Y., Xu, L. (2008). Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of aranidipine sustained-release, enteric-coated tablets in healthy chinese men: A phase I, randomized, open-label, single- and multiple-dose study. *Clinical Therapeutics*, 30(7), 1290-1299. [\[CrossRef\]](#)
63. Araie, M., Mayama, C. (2011). Use of calcium channel blockers for glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*, 30(1), 54-71. [\[CrossRef\]](#)
64. Tsuruga, H., Murata, H., Araie, M., Aihara, M. (2023). Neuroprotective effect of the calcium channel blocker nilvadipine on retinal ganglion cell death in a mouse ocular hypertension model. *Heliyon*, 9(3), e13812. [\[CrossRef\]](#)
65. Chen, B.L., Zhang, Y.Z., Luo, J.Q., Zhang, W. (2015). Clinical use of azelnidipine in the treatment of hypertension in Chinese patients. *Ther Clin Risk Manag*, 11, 309-318. [\[CrossRef\]](#)
66. Sada, T., Saito, H. (2003). Pharmacological profiles and clinical effects of azelnidipine, a long-acting calcium channel blocker. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 122(6), 539-547. [\[CrossRef\]](#)
67. Pal, D., Maji, S., Maiti, R. (2023). Efficacy and safety of azelnidipine as an antihypertensive compared to amlodipine: A systematic review and meta-analysis. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 30(5), 401-410. [\[CrossRef\]](#)
68. Ram, C.V.S. (2022). Therapeutic usefulness of a novel calcium channel blocker azelnidipine in the treatment of hypertension: A narrative review. *Cardiology and Therapy*, 11(4), 473-489. [\[CrossRef\]](#)
69. Godfraind, T. (2017). Discovery and development of calcium channel blockers. *FrontPharmacol*, 8, 286. [\[CrossRef\]](#)
70. Nakano, N., Ishimitsu, T., Takahashi, T., Inada, H., Okamura, A., Ohba, S., Matsuoka, H. (2010). Effects of efonidipine, an L- and T-type calcium channel blocker, on the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic hemodialysis patients. *International Heart Journal*, 51(3), 188-192. [\[CrossRef\]](#)
71. Godfraind, T. (2014). Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy. *Journal Of Cardiovascular Pharmacology And Therapeutics*, 19(6), 501-515. [\[CrossRef\]](#)
72. Carlson, A.P., Hänggi, D., Macdonald, R.L., Shuttleworth, C.W. (2020). Nimodipine reappraised: An old drug with a future. *Curr Neuropharmacol*, 18(1), 65-82. [\[CrossRef\]](#)
73. Nimrich, V., Eckert, A. (2013). Calcium channel blockers and dementia. *British Journal Of Pharmacology*, 169(6), 1203-1210. [\[CrossRef\]](#)
74. Tomassoni, D., Lanari, A., Silvestrelli, G., Traini, E., Amenta, F. (2008). Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: Evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clinical and Experimental Hypertension*, 30(8), 744-766. [\[CrossRef\]](#)
75. Chen, Y.H., Liu, R.C., Wang, S.P. (1996). Antianginal and anti-ischemic efficacy of nisoldipine in stable angina pectoris: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 58(5), 323-328.
76. Hu, H., Marban, E. (1998). Isoform-specific inhibition of L-type calcium channels by dihydropyridines is independent of isoform-specific gating properties. *Molecular pharmacology*, 53(5), 902-907.
77. White W.B., Saunders E., Noveck R.J., Ferdinand K. (2003). Comparative efficacy and safety of nisoldipine extended-release (ER) and amlodipine (CESNA-III study) in African American patients with hypertension. *American Journal Of Hypertension*. 16(9), 739-45. [\[CrossRef\]](#)
78. Basile, J. (2004). The role of existing and newer calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 6(11), 621-629. [\[CrossRef\]](#)
79. Bialy, L.P., Wojcik, C., Mlynarczuk-Bialy, I. (2018). Mucosal delivery systems of antihypertensive drugs: A practical approach in general practice. *Biomedical Papers*, 162(2), 71-78. [\[CrossRef\]](#)

80. Iimura, O., Shimamoto, K. (1993). Efficacy and mode of action of manidipine: A new calcium antagonist. *American Heart Journal*, 125(2), 635-641. [\[CrossRef\]](#)
81. SaizSatjes, M., Martinez-Martin, F.J. (2018). Manidipine: an antihypertensive drug with positive effects on metabolic parameters and adrenergic tone in patients with diabetes. *Drugs Context*, 7, 212509. [\[CrossRef\]](#)
82. Martínez Martín, F.J. (2009). Manidipine in hypertensive patients with metabolic syndrome: The MARIMBA study. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 7(7), 863-869. [\[CrossRef\]](#)
83. Barrios, V., Escobar, C., Echarri, R. (2009). Importance of medication adherence from the ONTARGET and TRANSCEND points of view. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 23(2), 259-260. [\[CrossRef\]](#)
84. Cheer, S.M., McClellan, K. (2001). Manidipine: A review of its use in hypertension. *Drugs*, 61, 1777-1799. [\[CrossRef\]](#)
85. Narotam, P.K., Puri, V., Roberts, J.M., Taylon, C., Vora, Y., Nathoo, N. (2008). Management of hypertensive emergencies in acute brain disease: Evaluation of the treatment effects of intravenous nicardipine on cerebral oxygenation. *Journal of Neurosurgery*, 109(6), 1065-1074. [\[CrossRef\]](#)
86. Peacock, W.F., Hilleman, D.E., Levy, P.D., Rhoney, D.H., Varon, J. (2012). A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. *The American Journal Of Emergency Medicine*, 30(6), 981-993. [\[CrossRef\]](#)
87. Chandra, K.S., Ramesh, G. (2013). The fourth-generation Calcium channel blocker: Cilnidipine. *Indian Heart Journal*, 65(6), 691-695. [\[CrossRef\]](#)
88. Chakraborty, R., Langade, D., More, S., Revandikar, V., Birla, A. (2021). Efficacy of cilnidipine (L/N-type Calcium Channel Blocker) in treatment of hypertension: A meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Cureus*, 13. [\[CrossRef\]](#)
89. Khatun Kali, M.S., Islam Khan, M.R., Barman, R.K., Hossain, M.F., Ibne Wahed, M.I. (2022). Cilnidipine and magnesium sulfate supplement ameliorates hyperglycemia, dyslipidemia and inhibits oxidative-stress in fructose-induced diabetic rats. *Heliyon*, 8(1), e08671. [\[CrossRef\]](#)
90. Buchiya, F.V., Jain, V., Raj, H. (2014). A review: Analytical methods for determination of cilnidipine in biological fluid and pharmaceutical dosage forms. *Pharma*, 2(11), 22-29.
91. Minami, J., Ishimitsu, T., Kawano, Y., Numabe, A., Matsuoka, H. (1998). Comparison of 24-hour blood pressure, heart rate, and autonomic nerve activity in hypertensive patients treated with cilnidipine or nifedipine retard. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 32(2), 331-336. [\[CrossRef\]](#)
92. Gordon, E.H., Wong, S.C., Klaustermeyer, W.B. (1987). Comparison of nifedipine with a new calcium channel blocker, flordipine, in exercise-induced asthma. *Journal of Asthma*, 24(5), 261-265. [\[CrossRef\]](#)
93. Sprague, P., Powell, J.R. (1984). Antihypertensive agents. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 19, 61-70. [\[CrossRef\]](#)
94. Deeks, E.D., Keating, G.M., Keam, S.J. (2009). Clevidipine. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 9(2), 117-134. [\[CrossRef\]](#)
95. Widiastuti, M., Bisri, D.Y., Rachman, I.A. (2024). The safety and efficacy of clevidipine for blood pressure management in neurocritical patients: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 14(1), 6355. [\[CrossRef\]](#)
96. Adlesic, E.C. (2013). Cardiovascular anesthetic complications and treatment in oral surgery. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 25(3), 487-506. [\[CrossRef\]](#)
97. Wang, X., Guo, X.Y., Xu, L., Liu, B., Zhou, L.L., Wang, X.F., Wang, D., Sun, T. (2017). Studies on the competitive binding of cleviprex and flavonoids to plasma protein by multi-spectroscopic methods: A prediction of food-drug interaction. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 175, 192-199. [\[CrossRef\]](#)
98. McCormack, P.L., Wagstaff, A.J. (2003). Lacidipine. *Drugs*, 63(21), 2327-2356. [\[CrossRef\]](#)
99. Palit, P., Ali, N. (2008). Oral therapy with amlodipine and lacidipine, 1,4-dihydropyridine derivatives showing activity against experimental visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(1), 374-377. [\[CrossRef\]](#)
100. Malhotra, H.S., Plosker, G.L. (2001). Barnidipine. *Drugs*, 61(7), 989-996. [\[CrossRef\]](#)
101. Grassi, G., Robles, N.R., Seravalle, G., Fici, F. (2017). Lercanidipine in the management of hypertension: An update. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 8(4), 155-165. [\[CrossRef\]](#)
102. Ferri, N., Corsini, A., Pontremoli, R. (2022). Antihypertensive treatment with calcium channel blockers and renal protection: Focus on lercanidipine and lercanidipine/enalapril. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 26(20), 7482-7492.
103. Budriesi, R., Cosimelli, B., Ioan, P., Carosati, E., Ugenti, P.M., Spisani, R. (2007). Diltiazem analogues: The last ten years on structure activity relationships. *Current Medicinal Chemistry*, 14(3), 279-287. [\[CrossRef\]](#)

104. Ganekal, S., Dorairaj, S., Jhanji, V., Kudlu, K. (2014). Effect of topical calcium channel blockers on intraocular pressure in steroid-induced glaucoma. *Journal of Current Glaucoma Practice*, 8(1), 15-19. [\[CrossRef\]](#)
105. Davogustto, G., Taegtmeier, H. (2015). Perhexiline, cardiac energetics, and heart failure. *JACC: Heart Failure*, 3(8), 659-660. [\[CrossRef\]](#)
106. Brogden, R.N., Benfield, P. (1994). Gallopamil. *Drugs*, 47(1), 93-115. [\[CrossRef\]](#)
107. Xu, G., Grimes, T.D., Grayson, T.B., Chen, J., Thielen, L.A., Tse, H.M., Li, P., Kanke, M., Lin, T.T., Schepmoes, A.A., Swensen, A.C., Petyuk, V.A., Ovalle, F., Sethupathy, P., Qian, W.J., Shalev, A. (2022). Exploratory study reveals far reaching systemic and cellular effects of verapamil treatment in subjects with type 1 diabetes. *Nature Communications*, 13(1), 1159. [\[CrossRef\]](#)
108. Steuber, T.D., Lee, J., Holloway, A., Andrus, M.R. (2019). Nondihydropyridine calcium channel blockers for the treatment of proteinuria: A review of the literature. *Annals of Pharmacotherapy*, 53(10), 1050-1059. [\[CrossRef\]](#)
109. Sokolov, S., Timin, E.N., Hering, S. (2001). On the role of Ca²⁺- and voltage-dependent inactivation in Cav1.2 sensitivity for the phenylalkylamine (-)gallopamil. *Circulation Research: Journal of the American Heart Association*, 89, 700-708. [\[CrossRef\]](#)
110. Zhou, P.Z., Babcock, J., Liu, L.Q., Li, M., Gao, Z.B. (2011). Activation of human ether-a-go-go related gene (hERG) potassium channels by small molecules. *Acta Pharmacologica Sinica*, 32(6), 781-788. [\[CrossRef\]](#)
111. Tripathi, O., Schreimbayer, W., Tritthart, H.A. (1993). Fendiline inhibits L-type calcium channels in guinea-pig ventricular myocytes: a whole-cell patch-clamp study. *British Journal of Pharmacology*, 108(4), 865-869. [\[CrossRef\]](#)
112. Brizzolara, A., Garbati, P., Vella, S., Calderoni, M., Quattrone, A., Tonini, G.P., Capasso, M., Longo, L., Barbieri, R., Florio, T., Pagano, A. (2020). Co-Administration of fendiline hydrochloride enhances chemotherapeutic efficacy of cisplatin in neuroblastoma treatment. *Molecules*, 25(22), 5234. [\[CrossRef\]](#)
113. Abozguia, K., Elliott, P., McKenna, W., Phan, T.T., Nallur-Shivu, G., Ahmed, I., Maher, A.R., Kaur, K., Taylor, J., Henning, A., Ashrafian, H., Watkins, H., Frenneaux, M. (2010). Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 122(16), 1562-1569. [\[CrossRef\]](#)
114. Cole, P.L., Beamer, A.D., McGowan, N., Cantillon, C.O., Benfell, K., Kelly, R.A., Hartley, L.H., Smith, T.W., Antman, E.M. (1990). Efficacy and safety of perhexiline maleate in refractory angina. A double-blind placebo-controlled clinical trial of a novel antianginal agent. *Circulation*, 81(4), 1260-1270. [\[CrossRef\]](#)
115. Ren, Z., Chen, S., Seo, J.E., Guo, X., Li, D., Ning, B., Guo, L. (2020). Mitochondrial dysfunction and apoptosis underlie the hepatotoxicity of perhexiline. *Toxicol In Vitro*, 69, 104987. [\[CrossRef\]](#)
116. Kazatani, T., Higaki, A., Tanaka, Y., Kawada, Y., Hiasa, G., Yamada, T., Okayama, H. (2022). Bepridil monotherapy failed to prevent coronary vasospasm in a Brugada syndrome patient. *Oxford Medical Case Reports*, 2022(8). [\[CrossRef\]](#)
117. Asai, Y., Arihara, H., Omote, S., Tanio, E., Yamashita, S., Higuchi, T., Hashimoto, E., Yamada, M., Tsuji, H., Kondo, Y., Hayashi, M., Yamamoto, Y. (2023). Effect of polypharmacy on plasma bepridil concentration in patients with heart failure: A multicenter retrospective study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 9(1), 10. [\[CrossRef\]](#)
118. Awni, W.M., Halstenson, C.E., Nayak, R.K., Opsahl, J.A., Desiraju, R.K., Minn, F.L., Matzke, G.R. (1995). Pharmacokinetics of bepridil and two of its metabolites in patients with end-stage renal disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 35(4), 379-383. [\[CrossRef\]](#)
119. Vatansever, E.C., Yang, K.S., Drelich, A.K., Kratch, K.C., Cho, C.C., Kempaiah, K.R., Hsu, J.C., Mellott, D.M., Xu, S., Tseng, C.K., Liu, W.R. (2021). Bepridil is potent against SARS-CoV-2 *in vitro*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(10). [\[CrossRef\]](#)
120. Johansen, L.M., DeWald, L.E., Shoemaker, C.J., Hoffstrom, B.G., Lear-Rooney, C.M., Stossel, A., Nelson, E., Delos, S.E., Simmons, J.A., Grenier, J.M., Pierce, L.T., Pajouhesh, H., Lehár, J., Hensley, L.E., Glass, P.J., White, J.M., Olinger, G.G. (2015). A screen of approved drugs and molecular probes identifies therapeutics with anti-Ebola virus activity. *Science Translational Medicine*, 7(290), 290ra289-290ra289. [\[CrossRef\]](#)
121. Renneberg, D., Hubler, F., Rey, M., Hess, P., Delahaye, S., Gatfield, J., Iglarz, M., Hilpert, K. (2015). Discovery of novel bridged tetrahydronaphthalene derivatives as potent T/L-type calcium channel blockers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(18), 3941-3946. [\[CrossRef\]](#)

122. Souza Bomfim, G.H., Mitaishvili, E., Aguiar, T.F., Lacruz, R.S. (2021). Mibefradil alters intracellular calcium concentration by activation of phospholipase C and IP(3) receptor function. *Molecular Biomedicine*, 2(1), 12. [\[CrossRef\]](#)
123. Mullins, M.E., Horowitz, B.Z., Linden, D.H., Smith, G.W., Norton, R.L., Stump, J. (1998). Life-threatening interaction of mibefradil and beta-blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. *Jama*, 280(2), 157-158. [\[CrossRef\]](#)