

ASH ÖZEL KONU KAĞIT
İNCELEMESİ KAĞIT

Kalsiyum Kanal Engelleyiciler

William J. Elliott, MD, PhD;¹ C. Venkata S. Ram, MD²

Rush Tıp Fakültesi, Önleyici Tıp Bölümü, Rush Üniversitesi, Chicago, IL;¹ ve Texas Üniversitesi Güneybatı Tıp Merkezi, Dallas, TX²

Önemli Noktalar ve Pratik Öneriler

- Hücrelere kalsiyum akışını azaltarak arterleri genişleten kalsiyum kanal blokerleri, özellikle diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kan basıncını etkili bir şekilde düşürür ve bu sınıftaki ajanların bazı formülasyonları anjina veya kardiyak disritmilerin tedavisi için onaylanmıştır.
- Kalsiyum kanal blokerleri, cinsiyet, ırk / etnik köken, yaş ve diyetle alınan sodyum miktarından bağımsız olarak tüm hasta gruplarında kan basıncını düşürmektedir.
- Nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, dihidro-piridin alt sınıfına göre daha negatif kronotropik ve inotropiktir, bu da kardiyak disritmileri olan veya b-blokerlere ihtiyaç duyan hastalar için önemlidir.
- Karşılaştırmalı randomize çalışmalarda kapsamlı deneyim başlangıçtaki bir kalsiyum antagonistinin tüm

- Kalp yetmezliği (diüretiklerin daha üstün olduğu) hariç başlıca kardiyovasküler hastalık türleri. İlk dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, renin-anjiyotensin sistemi inhibitörleri kadar böbrek hastalığının ilerleme hızını azaltmamıştır, ancak dihidropiridin olmayan alt sınıf üyeleri albuminüriyi azaltabilir.
- Yüksek dozda dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri sıklıkla ödem, baş ağrısı, kızarma ve taşikar- diye neden olur; yüksek doz verapamil kabızlığa neden olabilir. Diltiazem ve verapamil diğerlerinin yanı sıra digoksin ve siklosporin ile önemli ilaç etkileşimlerine sahiptir. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:687-689. ©2011 Wiley Süreli Yayınlar A.Ş.

HÜCRESEL ETKİ MEKANİZMASI

Kalsiyum kanal blokerleri (CCB'ler) hücre duvarına yayılan iyon spesifik kanallar yoluyla hücre dışı kalsiyum akışını inhibe eder. Bu tür kanalların çeşitli türleri tanımlanmış olsa da, şu anda mevcut olan CCB'ler insanlarda L tipi kanalları inhibe etmektedir. İçeride doğru kalsiyum akışı inhibe edildiğinde, vasküler düz kas hücreleri gevşeyerek vazodilatasyona ve kan basıncının (KB) düşmesine neden olur. Kalp kasında kontraktilete azalır ve sinüs pacemaker ve atriyoventriküler iletim hızları yavaşlar.¹

CCBS'NİN ALT TİPLERİ

Dihidropiridin kimyasal yapısını ve çoğu farmakolojik etkiyi paylaşan birçok CCB bir grup olarak geliştirilmiş olsa da, şu anda mevcut olan iki "nondihidropiridin" kombinasyonundan önemli şekillerde farklılık gösterirler (Tablo).² Bu iki alt sınıftaki ilaçlar L-tipi kalsiyum kanalı üzerindeki ayrı bölgelere bağlanır, bu nedenle özellikle dil- tiazem ve bir dihidropiridin için kombinasyonlarının farmakolojik bir gereksesi vardır.

CCBS'NİN FARMAKOLOJİK PROFİLLERİ

Tüm CCB'ler periferik arteriyel dilatörlerdir. Eliminasyon yarı ömürleri kısa olan dihidropiridinler tipik olarak refleks taşikardiye neden olurlar (bir yan etki

Yazışma adresi: William. J. Elliott, MD, PhD, Önleyici Tıp Bölümü, Rush Tıp Fakültesi, Rush Üniversitesi, 1700 West Van Buren Street, Suite 470, Chicago, IL 60612
E-posta: welliott@rush.edu

DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00513.x

sürekli salınlı preparatlarla büyük ölçüde hafifletilmiştir). Verapamil, diltiazemden daha fazla negatif kronotropik etkiye sahiptir; bu etki her ikisini de akut intravenöz tedavi ve atriyal disritmilerin kronik olarak önlenmesi için yararlı kılmaktadır. Her ikisi de negatif inotropik etkilerle ilişkilidir, verapamil belki de diltiazemden daha fazladır. Böbrekte, KKB'ler renal kan akışını artırarak, afferent arteriyollerini genişleterek ve glomerüler filtrasyon basıncını artırarak natriürez üretir. Nondihidropiridin KKB'ler glomerüler permeabilitiyeyi ve Na^+ iyonlaştırarak veya renal perfüzyon basıncını düşürerek albüminüriyi azaltır.

CCBS İÇİN FDA ONAYLI ENDİKASYONLAR

Nimodipin (orijinal olarak hipertansiyon tedavisi için geliştirilmiştir, ancak sadece subaraknoid kanama için onaylanmıştır) hariç, tüm KKB'ler tek başına veya diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kan basıncını düşürmek için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Tüm kılavuz komiteleri KKB'leri hipertansiyonun ilk basamak tedavisi için uygun bir *seçenek* olarak görmektedir.³ Birleşik Krallık'ta KKB'ler siyah hastalar ve 55 yaş üstü hastalar için başlangıç tedavisi olarak önerilirken⁴ Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da bunun yerine "çoğu" hasta için bir diüretik önerilmektedir.³ Bazı KKB'ler kronik stabil anjina için onaylanmıştır

ve Ca^{2+} veya varyant (Prinzmetal) anjina (Tablo). Verapamil veya diltiazemin bazı formülasyonları atriyal disritmilerin tedavisi için onaylanmıştır.

CCB'ler Amerika Birleşik Devletleri'nde aşağıdakiler de dahil olmak üzere diğer birkaç ilaç sınıfıyla birlikte pazarlama için onaylanmıştır: anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)

TABLO. Kalsiyum Kanal Blokerleri

İsim	Yarılan ma ömr ü, h	Doz, mg/günde bir kez	LV fonksiy onunu etkiler	Pazar, %	FDA tarafından şunlar için onaylanmıştır	Başlıca Sonuç Odaklı Hipertansiyon Çalışmaları
Verapamil (Calan, Isoptin) (Calan SR, Isoptin SR, Verelan) (Covera-HS, Verelan-PM)	6-8 12-24 24	80-120/2 80-480/1 180-300/1	-	~8%	Hipertansiyon, anjina, atriyal disritmiler	VHAS, IKNA ET, ¹⁰ YATIRIM ¹¹
Diltiazem (Cardizem) (Cardizem SR, Tiazac, diğerleri) (Cardizem CD, Cartia XT, diğerleri) (Cardizem LA)	6-8 8-12 18-24 24	30-90/3 120-180/2 120-480/1 120-540/1	-	~11%	Hipertansiyon, anjina, atriyal disritmiler	NORDIL ¹²
Nifedipin (Procardia, Adalat) (Procardia XL, Adalat CC)	0.2-1 24 (?)	10-20/4-6 30-120/1	-	~5%	Hipertansiyon, anjina	IÇGÖRÜ, ¹³ STONE
Nikardipin (Cardene) (Cardene SR)	6-8 8-12	20-30/3 30-60/2	-	Küçük	Hipertansiyon	NICS-EH
İzradipin (DynaCirc) (DynaCirc CR)	8-12 12-18	2.5-5/2 5-10/1	- veya	Küçük Küçük	Hipertansiyon	MIDAS
Felodipin (Plendil)	11-16	2.5-10/1	veya 0	~3%	Hipertansiyon	SİCAK, ¹⁴ ATEŞ ¹⁵ (ikinci satır)
Amlodipin (Norvasc)	44+	2.5-10/1	veya 0	~71%	Hipertansiyon, anjina	AASK, ⁸ IDNT, ⁹ ALLHAT, ⁵ VALUE, ASCOT, ¹⁶ CASE-J, BAŞARMAK ¹⁷ (kombinasyon)
Nisoldipin (Sular)	7-12	10-40/1	- veya	~2%	Hipertansiyon	ABCD
Clevidipin (Cleviprex)	0.25	1-2 mg / saat, sadece intravenöz olarak		Minik	Hipertansif acil durumlar	Refleks taşikardi, hipotansiyon
Nimodipin (sadece Birleşik Devletler'de jenerik Devletler sonra Ekim 2009)	1-2	30 / 4-6	-	Küçük	Subaraknoid kanama	CYP3A4 tarafından metabolize edilir; için onaylanmamıştır Hipertansiyon!

Kısaltmalar: AASK, African American Study of Kidney Diseases and Hypertension; ABCD, Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; ACCOMPLISH, Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial; ASCOT, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; CASE-J, Japonya'da kandesartan antihipertansif sağkalım değerlendirmesi; CONVINCE, Kardiyovasküler Son Noktaların Kontrollü Başlangıçlı Verapamil Araştırması; CYP3A4, Hepatik Sitokrom P₄₅₀ Enzim Sisteminin 3A4 İzofomu; FEVER, Felodipin Olay Azaltma; HOT, Hipertansiyon Optimal Tedavi Çalışması; IDNT, İrbesartan Diyabetik Nefropati Çalışması; INSIGHT, Uluslararası Nifedipin (Gastrointestinal Terapötik Sistem) Çalışması; INVEST, International Verapamil-Sustained Release / Trandolapril Trial; MIDAS, Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study; NICS-EH, National Intervention Cooperative Study In Elderly Hypertensives; NORDIL, Nordic Diltiazem; STONE, Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly; VALUE, Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation; VHAS, Verapamil Hypertension Atherosclerosis Study.

inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, bir renin inhibitörü ve bir statin.

nabız basıncı ile ilişkili hipertansiyon genellikle CCB'ler tarafından iyileştirilir.

CCBS İÇİN ENDİKASYON DIŞI KULLANIMLAR

CCB'ler diğer birçok hastalıkta incelenmiştir. Periferik vazospazm içeren durumlarda (Raynaud fenomeni, migren ve küme baş ağrıları, yüksek irtifa akciğer ödemi ve hatta erken doğum) faydalı olabilirler. Siklosporin, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar veya genişlemiş

Geniş bir klinik çalışma kanıt tabanı mevcut olmasına rağmen, hiçbir CCB kardiyovasküler veya renal son noktaların önlenmesi için FDA onaylı değildir.

CCBS'NİN KONTRENDİKASYONLARI, YAN ETKİLERİ VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Tüm KKB'ler, belirli bir preparatın herhangi bir bileşenine karşı alerjisi olan hastalarda kontrendikedir. Verapamil ve diltiazem hipotansiyon, hasta sinüs sendromu (kalıcı bir kalp pili yoksa), ikinci veya üçüncü derece kalp y e t m e z l i ğ i olan hastalarda kontrendikedir.

atriyoventriküler blok ve atriyal flutter veya atriyal fibrilasyon ve aksesuar bypass yolu (örn. Wolff-Parkinson-White veya Lown-Ganong-Levine sendromları) olan hastalar. Ek olarak, verapamil ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda kontrendikedir, diltiazem ise akut miyokard enfarktüsü ve röntgende pulmoner konjesyonu olan hastalarda kontrendikedir.

KKB'ler genellikle azalmış sol ventrikül fonksiyonu nedeniyle kalp yetmezliği olan veya kalp yetmezliği riski yüksek olan hastalar için önerilmez. Diğer tedavilere eklendiğinde, uzun etkili dihidropiridin bileşikler kalp yetmezliği olan hastaların prognozunu önemli ölçüde değiştirmemiştir.⁵ Bir başlangıç diüretigi, kalp yetmezliğini önlemede bir CCB de dahil olmak üzere diğer tüm ilaç sınıflarından önemli ölçüde daha etkiliydi.^{6,7} CCB'ler böbrek hastalığı olan hastalarda genellikle tek başına kullanılmaz. Örneğin, amlodipine hipertansif nefrosklerozu olan diyabetik olmayan Afrikalı Amerikalılarda böbrek fonksiyonlarındaki düşüşü önlemede bir ACE inhibitöründen⁸ hipertansiyonu ve tip 2 diyabetik nefropatisi olan hastalarda ise bir anjiyotensin reseptör blokerinden daha düşüktü.⁹

KKB'lerin yaygın yan etkileri arasında ödem, kızarma, baş ağrısı, baş dönmesi, kabızlık (özellikle yüksek doz verapamil ile), bulantı, döküntü ve uyuşukluk yer alır.

KKB'lerin birçok önemli ilaç etkileşimi vardır.

Verapamil ve diltiazem digoksin düzeylerini artırır. Verapamil, diltiazem ve nikardipin plazma düzeylerini artırır ve siklosporin için doz gereksinimini azaltır. Verapamil ve diltiazem CYP3A4 tarafından metabolize edilir, bu nedenle indükleyiciler (örn. rifampin) ve inhibi- törler (örn. eritromisin, simetidin) bu iki KKB'nin plazma düzeylerinde sırasıyla azalma ve artışa neden olabilir. Birlikte uygulanan greylift suyu felodipin, nifedipin, nikardipin, nisoldipin ve verapamilin oral b i y o y a r a r l a n ı m ı n ı artırır. Kalp hızı ve miyokardiyal kontraktilete üzerindeki ortak olumsuz etkileri nedeniyle, b-blokerler ve verapamil aynı anda kullanılmaz.

Açıklama: Yazarlar bu sayıya katkılarından dolayı herhangi bir ücret almamışlardır.

Referanslar

1. Abernethy DR, Schwartz JB. Kalsiyum-antagonist ilaçlar. *N Engl J Med.* 1999;341:1447-1457.
2. Materson BJ. Kalsiyum kanal blokerleri: Yumruları ayırmanın zamanı geldi mi? *Am J Hypertens.* 1995;8:325-329.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Yüksek tansiyonun önlenmesi, saptanması, değerlendirilmesi ve tedavisine ilişkin ortak ulusal komitenin yedinci raporu. Ulusal Yüksek Kan Basıncı

- Eğitim Programı Koordinasyon Komitesi. *Hipertansiyon.* 2003; 42:1206-1252.
4. Littlejohns P, Ranson P, Sealey C, ve diğerleri; Kronik Koşullar Ulusal İşbirlikli Merkezi için. Hipertansiyon: Birinci basamakta yetişkinlerde hipertansiyon yönetimi (NICE Klinik Kılavuzu 18'in kısmi güncellemesi). *National Institute for Health and Clinical Excellence.* <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=278167>. Erişim tarihi 25 Haziran 2006.
5. Cleophas TJ, van Marun R. Kalp yetersizliğinde ikinci nesil dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin etkinlik ve güvenliğinin meta-analizi. *Am J Cardiol.* 2001;87:487-490.
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde tansiyon düşürücü ilaçların kullanımı: prospektif epidemiyolojik çalışmalardan beklentiler bağlamında 147 randomize çalışmanın meta-analizi. *BMJ.* 2009;338:b1665.
7. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Hipertansiyonda antihipertansif tedavi ve kalp yetmezliği gelişimi: hipertansiyonu ve yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda yapılan çalışmaların Bayesian net-work meta-analizi. *Arch Intern Med.* 2010;170: 427. epub 8 Kasım 2010; doi: 10.1001/archinternmed.2010.
8. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL ve diğerleri; Afro-Amerikan Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyon Çalışması (AASK) Çalışma Grubu için. Hipertansif nefrosklerozda ramipril ve amlodipinin renal sonuçlar üzerine etkisi: randomize kontrollü bir çalışma. *JAMA.* 2001;285: 2719-2728.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Tip 2 diyabete bağlı nefropatisi olan hastalarda anjiyotensin reseptör antagonisti irbesartanın renoprotektif etkisi. İşbirlikçi Çalışma Grubu. *N Engl J Med.* 2001;345:841-860.
10. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, ve diğerleri; CONVINCCE Araştırma Grubu adına. Kontrollü Başlangıçlı Verapamil Kardiyovasküler Son Noktaların Araştırılması (CONVINCE) Çalışmasının ilk sonuçları. *JAMA.* 2003;289:2073-2082.
11. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. Koroner arter hastalığı olan hastalar için kalsiyum antagonistine karşı kalsiyum antagonisti olmayan hipertansiyon tedavi stratejisi: Uluslararası Verapamil-Trandolapril Çalışması (INVEST): randomize kontrollü bir çalışma. INVEST Araştırmacıları. *JAMA.* 2003;290:2805-2816.
12. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, ve diğerleri; NORDIL Çalışma Grubu için. Hipertansiyonda diüretikler ve beta-blokerlerle karşılaştırıldığında kalsiyum antagonistlerinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerinin randomize çalışması: Nordic Diltiazem (NORDIL) Çalışması. *Lancet.* 2000;356:359-365.
13. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Uluslararası Nifedipin GITS çalışmasında uzun etkili bir kalsiyum kanal blokeri veya diüretik ile çift kör tedaviye randomize edilen hastalarda morbidite ve mortalite: Hipertansiyon Tedavisinde Bir Hedef Olarak Müdahale (INSIGHT). *Lancet.* 2000;356:366-372.
14. Hansson L, Zanchetti A, Julius S, ve diğerleri; HOT Çalışma Grubu adına. Hipertansiyonlu hastalarda yoğun kan basıncı düşürme ve düşük doz aspirinin etkileri: Hipertansiyon Optimal Tedavi (HOT) randomize çalışmasının temel sonuçları. *Lancet.* 1998;351:1755-1762.
15. Liu L, Zhang Y, Liu G, ve diğerleri; FEVER Çalışma Grubu için. Felodipin Olay Azaltma (FEVER) çalışması: Çinli hipertansif hastalarda randomize uzun süreli plasebo kontrollü bir çalışma. *J Hypertens.* 2005;23:2157-2172.
16. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial'da atenolol ve bendroflumethiazide'e karşı gerektiği kadar perin- dopril eklenmiş amlodipin antihipertansif rejimi ile kardiyovasküler olayların önlenmesi. *Lancet.* 2005;366:895-906.
17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL ve diğerleri; ACCOMPLISH Çalışması Araştırmacıları için. Yüksek riskli hastalarda hipertansiyon için benazepril artı amlodipin veya hidroklorotia- zid. *N Engl J Med.* 2008;359: 2417-2428.