

# **KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ**

---

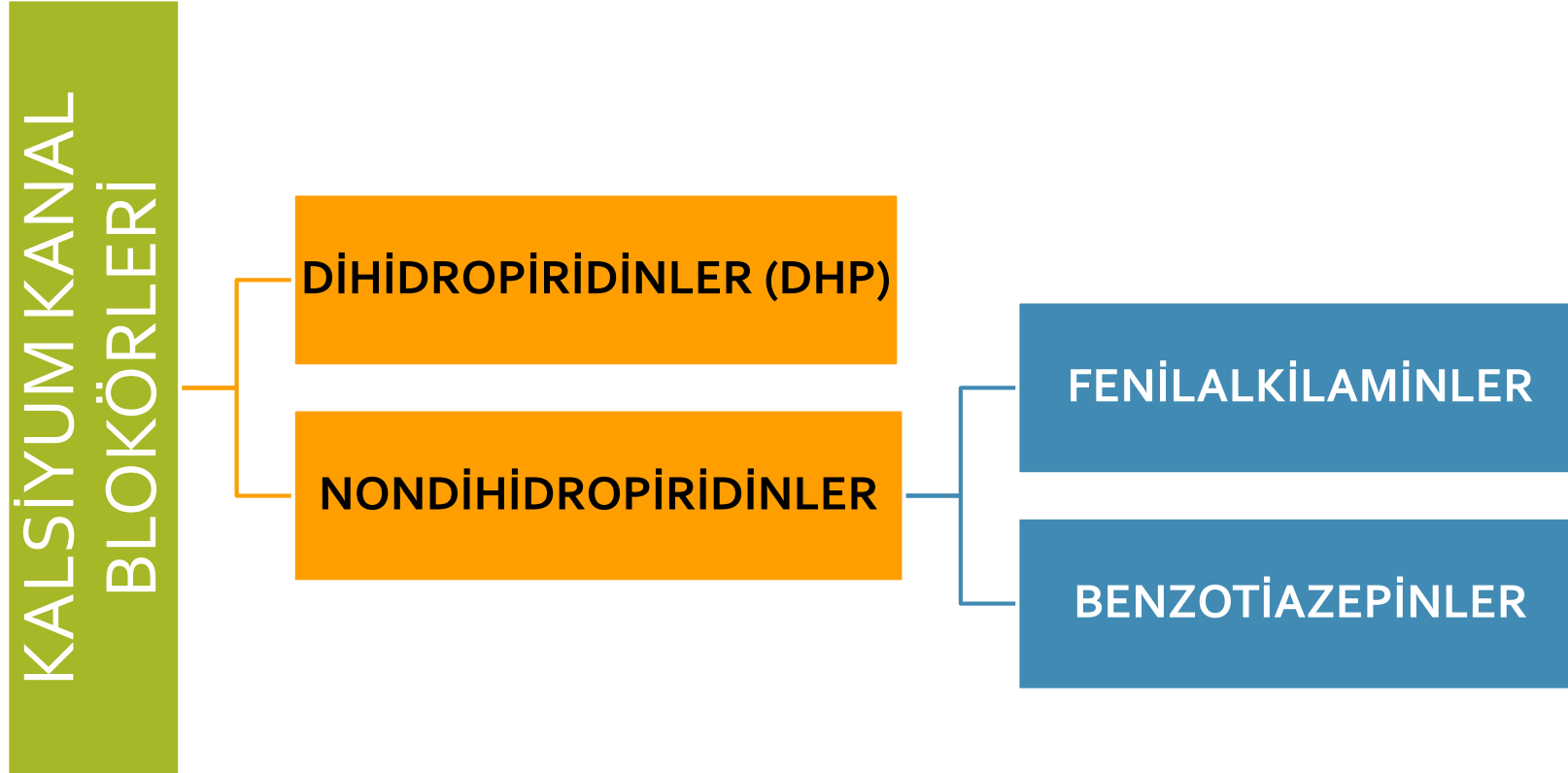
# Kalsiyum Kanal Blokörleri

- Nöron ya da kas hücreleri gibi uyarılabilir hücrelerde bulunan **voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını** kapatırlar, hücre dışından kalsiyumun girişini inhibe ederler ve hücre içi kalsiyum düzeyini düşürürler. Voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları, kardiyak myositler, düz kas hücreleri ve nöronlarda uyarı-kasılma, uyarı-ileti ve uyarı-transkripsiyon kenedinde hayati role sahiptir.

**Hücre içindeki kalsiyum iyonları** kasılma, salgılama ve nöral etkiler gibi fizyolojik olayların düzenlenmesinde rol oynar. Kalsiyum iyonlarının, kendine özgü kanallar aracılığıyla hücre içine girişi, damar düz kası ve kalp kasında **kasılmalara yol açar ve kan basıncının yükselmesine neden olur**; bu iyonların girişinin engellenmesi hipertansiyon, angina pectoris, vazospazm, atriyal fibrilasyon, miyokardiyal iskemi, periferik damar hastalıkları ve diğer birçok hastalığın tedavisinde önemli yer tutar.

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

- Kalsiyum kanal blokörleri kimyasal yapılarına göre sınıflandırılır:



# Kalsiyum Kanal Blokörleri

- Voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarında DHPler, fenilalkilaminler ve benzotiazepinler için ayrı ve **özgül bağlanma yerleri** bulunur.
- Voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları, kardiyak myositler, düz kas hücreleri ve nöronlar gibi uyarılabilir hücrelerin membranlarında bulunur ve istirahat halindeki uyarılabilir hücreye uygulanması gereken voltajın büyüklüğüne göre; düşük voltajla aktive edilen (LVA) ve yüksek voltajla aktive edilen (HVA) şeklinde iki ana gruba ayrılmaktadır.
- Düşük voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları **T**-tipi kalsiyum kanallarıdır; yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları ise **L, N, P, Q ve R** alt tiplerinden oluşur.

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

- Kalsiyum kanal blokörlerinin bu üç grubu kalsiyum kanallarının **L-tipine** yüksek afinite göstermektedir. L-tipi kalsiyum kanalları **kalp kasında, damar düz kasında, bronşial, gastrointestinal, genitoüriner ve uterus düz kaslarında** bulunmaktadır. Bunların dışında pankreas, hipofiz, adrenal bezi, tükrük bezleri, gastrik mukoza, lökositler, trombositler ve lakrimal doku gibi kontraktil olmayan yapılarda da L-tipi kalsiyum kanalları vardır.

Kalsiyum kanal blokörleri arasında farmakolojik etki profili açısından farklar bulunur. Dihidropridin türevleri **vazoselektif** ilaçlardır; fenilalkilamin türevi olan verapamil ve benzotiazepin türevi olan diltiazemin **kardiyak kasa selektivitesi** daha fazladır. Ayrıca vazoselektif etki açısından bakıldığında damar yataklarının ilaçların etkilerine bölgesel ve segmental farklar gösterdiği görülmüştür.

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

## ETKİLERİ

- Kalsiyum kanal blokörlerinin başlıca etkileri **vazodilatasyon** oluşturmalarıdır. Vazodilatasyon etkileri **arteriyollerde** belirgindir; venüller üzerindeki vazodilatasyon önemsiz derecededir. Arteriyel basıncı düşürmelerine rağmen **böbrek ve serebral kan akımında azalma yapmazlar.**
- Vazodilatasyon etkide damar endotelinden **nitrik oksit (NO)** salıverilmesini artırmalarının da etkisi vardır.
- Sistemik ve koroner arter yataklarındaki düz kasları gevşeterek **vazodilatasyon, koroner kan akımında artış ve atım sonrası yükte azalmaya** neden olurlar.

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

## ETKİLERİ

- Özellikle nondihidropiridin türevleri, **negatif inotrop etki** oluşturur ve kardiyak iş yükünü daha da azaltarak kalp atım hızını düşürürler. Dihidropiridin türevleri damar düz kasında gevşemeye yol açarak **hipertansif ya da koroner vazospazmlı** olgularda özellikle yarar sağlarlar.
- Koroner vasküler direnci düşürürler ve **koroner kan akımını artırabilirler**. Dihidropiridinler fenilalkilaminlerden daha güçlü vazodilatörlerdir; fenilalkilaminler de benzotiazepinlerden daha güçlüdür.
- Bazı kalsiyum kanal blokörleri nötrofilleri etkileyebilmekte ve süperoksit anyonu oluşumunu baskılayabilmektedir.

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

## ETKİLERİ

- Vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlarda **büyüme ve proliferasyonu inhibe** edebildikleri gösterilmiştir. Ayrıca bazılarının kolajen, fibronektin, proteoglikan gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezini baskılayabilmekte olduğu görülmüştür.
- Lenfositlerde kalsiyumun ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının önemini inceleyen çalışmalarda **immün sistemin** kontrolünde de kalsiyum kanal blokörlerinin etkili olabileceği ve mast hücrelerinin L-tipi kalsiyum kanalı sentezleyebildiği gösterilmiştir. Bu da sitozolik ve mitokondriyal kalsiyumun düzenlenmesi **mast hücre aktivasyonu** ile ilgili bazı süreçlerde kalsiyum kanal blokörlerinin etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.



# Kalsiyum Kanal Blokörleri

## HİPERTANSİYONDA KULLANIMLARI

- Hipertansiyonda kalsiyum kanal blokörleri **hem başlangıç hem de idame** tedavisi olarak tercih edilebilmektedir.
- Günümüzde özellikle yaşlı nüfusun artması hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları gibi birçok kronik hastalığın mali açıdan önemi artmaktadır. Hipertansiyonun kalsiyum kanal blokörleriyle aylık ortalama tedavi maliyeti, ACE inhibitörleriyle veya ARB'lerle yapılan tedaviye göre daha uygundur.

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

## HİPERTANSİYONDA KULLANIMLARI

- **Hafif ve orta dereceli** esansiyel hipertansiyonda **monoterapi veya kombine tedavi** olarak kullanılabilir.
- Renin-anjiyotensin sistemi üzerinden etki göstermediği için **düşük reninli, plazma Ca<sup>2+</sup> düşük ve tuza duyarlı esansiyel hipertansiyonlularda** diğer antihipertansiflere göre daha etkili olabilmektedirler.

Düşük renin düzeyi özellikle yaşlı hastalarda sık görülmektedir. Bu nedenle düşük reninli yaşlı hastalarda ACE inhibitörleri ve ARB'ler çok etkili olmaz; bu hastalarda kalsiyum kanal blokörleri tercih edilir.

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

## HİPERTANSİYONDA KULLANIMLARI

- Yaşlı hastalar gibi **siyahilerde** de düşük renin düzeyi görülür; bu hastalarda görülen hipertansiyonda da diğer antihipertansiflerden daha başarılıdırlar.
- Yaşlılarda sık görülen **izole sistolik hipertansiyonda** (diastolik basınç normal sistolik basınç yüksek) da yararlıdırlar.
- Kalp ile ilgili bir durumu olmayan komplikasyonsuz hastalarda vazoselektif olan **dihidropiridin türevleri** tercih edilir.
- Anjina veya belirli taşiaritmileri olan hipertansiyon hastalarında **nondihidropiridin türevleri** tercih edilir.

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

## DİĞER ANTİHİPERTANSİFLERLE KARŞILAŞTIRMA

---

Antihipertansif etkinliği diüretikler, beta-blokörler, ACE inhibitörleri ve ARB'ler ile yaklaşık olarak **eşittir**.

---

Diüretik ve beta-blokörlerin aksine kalp, beyin, ve böbrek kan akımını ve diğer yerlerdeki **doku perfüzyonunu azaltmazlar, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını olumsuz etkilemezler; hatta lipid metabolizması üzerine olumlu etki yapabilirler.**

---

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

## DİĞER ANTİHİPERTANSİFLERLE KARŞILAŞTIRMA

---

Sempatolitik ilaçlara göre **daha nadir ve daha az ortostatik hipotansiyon** yaparlar.

---

Egzersiz toleransını **azaltmazlar**.

---

Dihidropiridin türevleri kalp debisini artırır;  
nondihidropiridin türevleri belirgin değişiklik yapmaz.

---

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

## DİĞER ANTİHİPERTANSİFLERLE KARŞILAŞTIRMA

---

Diyabetik nefropatililerde proteinüriyi azaltıcı etki gösterebilirler ancak bu etki ACE inhibitörleri ve ARB'ler kadar güçlü değildir.

---

Dihidropiridinler sol ventrikülün sistolik ve diastolik fonksiyonlarında düzelme yapabilirler.

---

Dihidropiridin türevi ilaçların myokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda mortaliteyi azaltmadığı görülmüştür.

---

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

- Kalsiyum kanal blokörleri **hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı; anjina pektoris** türlerinin tedavisinde kullanılırlar.
- Lenfositlerde kalsiyumun ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının önemi üzerine yapılan araştırmalar immün sistemin kontrolünde de etkili olabileceklerini göstermiştir. Bu immünomodülatör etkileri, bazı çalışmalarda Raynoud fenomeni, pernio ve kronik anal fissurlerin tedavisinde ilişkilendirilebilmektedir.

- **Raynaud Fenomeni:** Raynaud fenomeni parmaklarda solukluk, siyanoz, kızarıklık görülen, dijital arter ve arteriyollerin epizodik vazospazm atakları olarak; en sık da otoimmün hastalıklarla ilişkili vazospazm olarak tanımlanır. En yaygın olarak soğuk maruziyeti veya stres tarafından tetiklenir. Dihidropiridin türleri (özellikle nifedipin) Raynaud fenomeni tedavisinde en çok kullanılan ilaç grubudur.
- **Pernio:** Pernio, soğuğa maruziyet sonrası oluşan lokalize eritem ve şişliktir. Tedavide nifedipinin etkili olduğu ortaya konulmuştur.
- Bunların dışında kronik anal fissürler, vulvodini, keloidler ve yanık izleri, kalsinozis kutis, kutanöz leiomyom ve perioküler kırışıklık tedavisinde yararlı etkileri olduğu çalışmalar vardır.

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

## YAN ETKİLERİ

- Vazodilatasyon, negatif inotrop ve dromotrop etkinin sonucu ortaya çıkarlar. Bunlar; **baş ağrısı, baş dönmesi, al basması (Flushing) ve taşikardi** gibi durumlardır.
- Dihidropiridin türevi bileşikler kullanan hastaların %20–30'unda **baş ağrısı, baş dönmesi, flushing ve ayak bileği ödemi** görülür.
- Nondihidropiridin türevleri (verapamil ve diltiazem) **ödem, konstipasyon ve sinüs bradikardisi** yapabilirler.
- Dihidropiridin ve nondihidropiridin türevleri uzun süre kullanıldığında **diş etlerinde hiperplazi** yapabilirler.



# Kalsiyum Kanal Blokörleri

## YAN ETKİLERİ

- Pankreas beta hücrelerinden insülin salıverilmesinde rol oynayan  $Ca^{2+}$  girişini az da olsa inhibe edebildikleri için **glikoza toleransı azaltabilirler**.
- Daha az görülen yan etkiler; yüz ve sırtta telenjektazi, ışık duyarlılığı reaksiyonları, psoriasis alevlenmeleri, purpurik egzantemler, pemfigoid belirtiler, subakut kutanöz lupus eritematozus, jinekomasti, eritromelalji ve oral ülserlerdir.
- Uzun süreli tedavilerden sonra ilaç bir anda kesildiğinde **rebound olayı** olabileceği için ilaç kesileceği zaman doz giderek azaltılarak kesilmelidir.

# KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

## DİHİDROPİRİDİNLER (DHP)

- Nifedipin
- Nikardipin
- Nizoldipin
- İsradipin
- Felodipin
- Amlodipin
- Nimodipin
- Nitrendipin
- Lasidipin
- Nilvadipin
- Manidipin
- Barnidipin
- Lerkanidipin
- Silnidipin
- Benidipin

## NONDİHİDROPİRİDİNLER

### FENİLALKİLAMİNLER

- Verapamil
- Gallopamil

### BENZOTİAZEPİNLER

- Diltiazem

# DİHİDROPIRİDİNLER (DHP)

- Nifedipin
- Nikardipin
- Nizoldipin
- İsradipin
- Felodipin
- Amlodipin
- Nimodipin
- Nitrendipin
- Lasidipin
- Nilvadipin
- Manidipin
- Barnidipin
- Lerkanidipin
- Silnidipin
- Benidipin

- Klinik kullanıma ilk giren **nifedipin**dir; dihidropiridin ilaçların prototipidir.
- Başlıca endikasyonları hipertansiyon ve stabil anjindir.
- **Oral** yoldan kullanılırlar (bazı istisnalar vardır).
- Akut myokard enfaktüsünde akut olarak koroner dilatör amaçlı kullanılmazlar; sağkalımı uzatmazlar.
- Vazoselektif ilaçlardır; vasküler düz kas hücrelerinde, L-tipi kanallardan  $Ca^{2+}$  girişinin engellenmesi ve NO salınımı aracılığıyla oluşan vazodilatasyon, antihipertansif etkinin temelini oluşturur.

# DİHİDROPIRİDİNLER

- **Doku seçiciliği, uygulama sıklığı ve etki süresi** gibi farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere göre **jenerasyonlarına** ayrılırlar.
- Yeni jenerasyon kalsiyum kanal blokörleri, yakın zamanda geliştirilmiş ve daha lipofilik olan dihidropiridin türevleri olup bunlar, grubun prototipi olan nifedipine kıyasla daha yüksek vasküler selektivite, daha yavaş başlayan ve daha uzun süren hipotansif etkiye sahiptirler.
- Günümüzde klinik olarak etkili **dört farklı jenerasyonda** dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü tanımlanmıştır.

# DİHİDROPIRİDİNLER

- **1. JENERASYON DHP**

- **Nifedipin, nikardipin**

- Hipertansiyona karşı kanıtlanmış etkileri olmasına rağmen bu ilaçların **etkilerinin hızlı başlaması, kısa yarı ömürlü olmaları ve baroreseptör aktivasyonu** gibi bazı yan etkilerinden dolayı klinik kullanımlarında kısıtlamaya gidilmiştir.
- Nifedipine bağlı vazodilatasyonun çok hızlı gelişmesi, renin salınımı ve anjiotensin-II aracılı sempatik uyarılar da bu ilaçla tedavi sırasında, sempatik aktiviteyle ilgili yan etkilerin artmasına yol açar.

# DİHİDROPIRİDİNLER

- **2. JENERASYON DHP**

- **Yavaş salıverilen nifedipin, felodipin, nikardipin** ile daha yeni kimyasallar olan **benidipin, efonidipin, manidipin, nilvadipin, nitrendipin**
- Yavaş salıverilen şekilde, terapötik etki daha rahat kontrol edilebilir ve baroreseptör aktivasyonu azaltılmış olur.
- Benidipinle refleks taşikardi oluşma riski, nifedipinin yarısı kadardır.

# DİHİDROPIRİDİNLER

- 3. JENERASYON DHP

- **Amlodipin, barnidipin, azelnidipin**

- Bunlar daha lipofilik yapıdadırlar, daha stabil bir farmakokinetik profilleri vardır ayrıca daha **uzun etki** süreli, **daha az kardiyoselektif** olup **kalp yetmezliği** olan hastalarda daha iyi tolere edilirler ve kronik böbrek yetmezliği olanlarda yararlıdırlar.

# DİHİDROPIRİDİNLER

- 4. JENERASYON DHP

- **Silnidipin, lerkanidipin**

- Bunlar daha lipofilik yapıdadırlar, etkileri daha **uzun** süreli ve stabildir, yan tesirleri **azdır**, özellikle miyokard iskemisi ve konjestif kalp yetmezliğinde daha geniş terapötik spektruma sahiplerdir.
- Silnidipin, N-tipi kalsiyum kanallarını diğer blokörlere göre daha güçlü inhibe eder; Lerkanidipin ise lipofilik özelliği ve vasküler selektivitesi ile uzun süreli antihipertansif etki gösterir, sempatik aktivasyon ve refleks taşikardiyi indüklemediği için ve negatif inotropik etkileri olmadığı için iyi tolere edilir.



# DİHİDROPIRİDİNLER

- Nifedipin
- Nikardipin
- Nizoldipin
- İsradipin
- Felodipin
- Amlodipin
- Nimodipin
- Nitrendipin
- Lasidipin
- Nilvadipin
- Manidipin
- Barnidipin
- Lerkanidipin
  - Silnidipin
  - Benidipin

## TÜRKİYE'DE MEVCUT MÜSTAHZARI OLANLAR

- Nifedipin
- Amlodipin
- Benidipin
- Felodipin
- Lasidipin
- Lerkanidipin
- Nikardipin
- Nimodipin

# Nifedipin

- Dihidropiridinlerin **prototipidir**.

Dihidropiridin prototipi olan nifedipin, selektif olarak arteriyel direnç damarlarını **genişletir**; arteriyel kan basıncındaki bu azalma, taşikardi ve pozitif inotropi ile sonuçlanan sempatik refleksler meydana getirir. Nifedipinin in vitro direkt negatif inotropik etkileri de vardır ancak kalp üzerinde belirgin direkt etkiler için gerekenden anlamlı olarak daha düşük konsantrasyonlarda **vasküler düz kası gevşetir**. Böylece **arteriyolar direnç ve kan basıncı düşer**, kontraktilite ve segmental ventriküler fonksiyon iyileşir ve kalp atım hızı ve kalp debisi az miktarda artar. Nifedipinin oral alımından sonra arteriyel dilatasyon periferik kan akımını artırır ama venöz tonus değişmez. Diğer dihidropiridinler nifedipinin bu kardiyovasküler etkilerini paylaşır.

# Nifedipin

- Kan basıncını **hızlı** düşürür ve **kısa etkilidir**. Bu özelliği nedeniyle yinelenen dozlarda kan basıncında dalgalanmalara neden olur. Bundan dolayı hipertansiyon tedavisinde **modifiye; uzatılmış veya yavaş salımlı** formları kullanılır.
- Oral verilişten sonra mide-bağırsak kanalından **hızlı ve tama yakın** olarak absorbe edilir.
- Karaciğerde **ilk geçiş** eliminasyonuna uğrar; biyoyararlanım yaklaşık **%65**dir.
- Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık **5 saattir**.
- Nifedipin **sublingual** olarak da hızlı absorbe edilir bu nedenle kan basıncının aşırı yükseldiği acil durumlarda nifedipinin hızlı salımlı formu **çiğnenip yutulularak** kullanılabilir.

# Nifedipin

## YAN ETKİLER

- **Baş ağrısı**
- **Palpitasyon;** kalp çarpıntısı
- Yüzde ve bacaklarda cilt damarlarının vazodilatasyonuna bağlı olarak **yanma hissi**
- **Burun tıkanıklığı**
- **Yüz kızarması**
- **Ayak bileği ödemi** (Bu yan etki dihidropiridin türevlerine özgü bir yan etkidir. Prekapiler arteriyol genişlemesine ve refleks postkapiler venül büzülmesi sonucu kapiler içi basıncın yerçekimiyle de beraber bacakların alt kısmında fazla artışı sonucu oluşur.) (Bu yan etki DHP'ler arasında en fazla amlodipinde görülür.)

# Nifedipin

## YAN ETKİLER

- Uzun süre kullanıldığında **diş etlerinde hiperplazi** yapabilir.
- **Hafif hiperkalemi** yapabilir.
- Daha seyrek olarak baş dönmesi, ağız kuruluğu, bacak krampı, bulantı ve sporadik ventriküler prematür atışa neden olabilir.
- **Postüral hipotansiyon** ve nadiren ürtiker yapabilir.
- Ciltte vazodilatasyona bağlı yan etkiler ve baş dönmesi nifedipinin **modifiye salımlı formlarında daha az görülür.** (Amlodipin gibi daha uzun etkili olan dihidropiridinlerde de bu yan etkiler daha az görülmektedir.)

# Nifedipin

## YAN ETKİLER

- Uzun süreli tedavi sonrası yan etkilerin çoğu **azalır**.
- Ventriküler disfonksiyonu olanlarda konjestif kalp yetmezliğini belirgin hale getirebilir.
- Nadiren **hiperprolaktinemi ve jinekomasti** yapabilir.
- Aşırı Na kısıtlaması uygulanan hipertansiyon hastalarında kalsiyum kanal blokörlerinin kullanımı kan basıncını paradoksik olarak artırabilmektedir.

# Nifedipin

## NİFEDİPİN İÇEREN MEVCUT MÜSTAHZARLAR

- NIDICARD KAPSUL 10 mg
- ADALAT CRONO KONTROLLU SALIM TABLETI 30—60 MG

# Nikardipin

- Nifedipin gibi **kısa** etki sürelidir.
- Myokard üzerindeki depresan etkisi nifedipinden daha **düşüktür**.
- Nifedipine göre **daha vazoselektiftir**.
- Kalbin iletim sistemi ve elektrofizyolojik parametreleri üzerinde belirgin depresan etkisi **bulunmaz**.
- Tedavi başlangıcında kalp hızını artırabilir ancak zamanla bu etki kaybolur.
- Oral yoldan alındıktan sonra önemli oranda presistemik eliminasyona uğrar.
- Eliminasyon yarılanma ömrü **1-2 saattir**.
- Eliminasyon böbrek hastalığında pek değişmezken karaciğer hastalığında yavaşlar.



# Nikardipin

## YAN ETKİLERİ

- Vazodilatasyona bağlı **yüz kızarması (flushing)**
- **Palpitasyon**
- **Baş ağrısı**
- **Ayak bileği ödemi**
- **Bacaklarda sıcaklık**

Bu yan etkiler **doza bağımlıdır**; genelde tedavinin başlangıcında belirgindir ve zamanla azalır.

# Nikardipin

## NİKARDİPİN İÇEREN MEVCUT MÜSTAHZARLAR

- NINAX IV INFUZYON ICIN KONSANTRE COZELTI ICEREN AMPUL 25 mg/10 ml

# Amlodipin

- **Uzun etki sürelidir.** Etki süresinin uzunluğu eliminasyon yarılanma ömrünün uzunluğuna (yaklaşık **34 saat**), sanal dağılım hacminin büyüklüğüne ve Ca kanallarındaki reseptörlere bağlanmasının ve ayrılmasının yavaş olmasına bağlıdır.

Amlodipin yapısında **iyonize grup** içerdiği için iyonize olmayan nötral dihidropiridin türevlerinin çoğundan farklıdır.

Diğerlerinden farklı olarak NO<sub>2</sub> grubu içermez; ışığa duyarlı değildir.

Nötral türevler kalsiyum kanallarında sadece voltaja bağımlı blok yaptıkları halde amlodipin hem voltaja hem de frekansa bağımlı blok yapar.

Diğerlerinden farklı olarak kalsiyum kanallarının sadece DHP bağlanma yerlerine değil, verapamil ve diltiazem bağlanma yerlerine de bağlanır.

# Amlodipin

- Diğer dihidropiridinlerden **daha az** ilk geçiş eliminasyonuna uğrar.
- Diğer dihidropiridinler gibi plazma proteinlerine **yüksek** oranda bağlanır (%98).
- Karaciğerde **yavaş** metabolize edilir.
- Eliminasyon yarılanma ömrü uzun olduğu için yinelenerek verildiğinde plato konsantrasyonuna erişmesi **1 haftalık** uygulama dan sonra olur.
- Reseptöre bağlanması yavaş olduğu için terapötik etkinlik yavaş gelişmektedir.

# Amlodipin

## YAN ETKİLERİ

- Ayak bileği ödemi

Vazodilatör ödem, antihipertansif ilaç kullanan hipertansif hastalarda yaygın görülen bir yan etkidir. Bu yan etki kalsiyum kanal blokörlerinden **dihidropiridin türevlerinde**; bunlardan da en çok **amlodipinde** görülür. Bu grup ilaçların en yaygın görülen ve en rahatsız edici yan etkisidir.

Amlodipin kullanımı sonucu oluşan periferik ödem **alt ekstremitte ödemi, ayak bileği ödemi veya pedal ödem** olarak tanımlanabilir.

Amlodipin kullanımıyla görülen ayak bileği ödemi, **hafif, orta veya şiddetli** düzeyde olabilir. Eğer hastadaki ödem alt ekstremitelerde basit bir dolgunluk hissi ise basit birkaç hasta eğitimiyle bu yan etki önlenerek hastanın yaşam kalitesi artırılabilir.

# Amlodipin

## YAN ETKİLERİ

- Ayak bileği ödemi

### HASTA EğİTİMİ

- Öncelikle amlodipin kullanacak hastaya ayak bileğinde ödem yapabileceği mutlaka söylenmelidir. Hasta, bu durumun ilacın bir yan etkisi olduğunu bilmediğinde “bu ilaç bana iyi gelmedi” diye düşünerek ilacı almayı kendi kendine bırakabilir ve bu da tedavi başarısızlığına neden olarak pek çok olumsuz duruma yol açar. Hastaya bu yan etki anlatılmalı ve bu yan etkiyi en aza indirmek için yapması gerekenler ile ilgili hasta eğitimi yapılmalıdır.
- Alt ekstremitte ödemi en aza indirmek için ilacını **akşam saatlerinde gece yatmadan önce alması** ve **gün içerisinde belli bir süre (30 dk-1 saat) ayaklarını göğüs hizasında olacak şekilde kaldırarak uzatması** önerilmelidir.

# Amlodipin

## YAN ETKİLERİ

- Baş ağrısı
- Yüzde kızarma
- Baş dönmesi
- Sersemlik
- Yorgunluk

# Amlodipin

## AMLODİPİN İÇEREN MEVCUT MÜSTAHZARLAR

- AMLODIS TABLET 5—10 mg
- AMLOKARD TABLET 5—10 mg
- DILOPIN TABLET 5—10 mg
- MONOVAS TABLET 5—10 mg
- NIPIDOL TABLET 5—10 mg
- NORLOPIN TABLET 5—10 mg
- NORMOPRES TABLET 5—10 mg
- NORVADIN TABLET 5—10 mg
- NORVASC TABLET 5—10 mg
- VASOCARD TABLET 5—10 mg
- PENVASC TABLET 5—10 mg
- VAZKOR TABLET 5—10 mg



# Amlodipin

## AMLODİPİN İÇEREN KOMBİNE MÜSTAHZARLAR

ETKEN MADDE KOMBİNASYONU	MÜSTAHZARLAR
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Atorvastatin (Atorvastatin Kalsiyum)	CADUET FILM TABLET 5 mg/10 mg- 5/20-10/10-10/20
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Kandesartan Sileksetil	CANLOX TABLET 16 mg/10 mg- 16/5-32/10-32/5 TANSIFA TABLET 16 mg/10 mg -16/5
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Valsartan	CARDOFIX FILM TABLET 5 mg/160 mg-10/160 EXFORGE FILM TABLET 5 mg/160 mg-10/160 VALCODIN FILM TABLET 5 mg/160 mg-10/160
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Perindopril Arjinin (Perindopril)	COVERAM FILM TABLET 5 mg/10 mg-5/5-10/10-10/5
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Olmesartan Medoksomil	EXCALIBA FILM TABLET 20 mg/5 mg-40/5-40/10 SEVIKAR FILM TABLET 20 mg/5 mg-40/5-40/10

# Amlodipin

## AMLODİPİN İÇEREN KOMBİNE MÜSTAHZARLAR

ETKEN MADDE KOMBİNASYONU	MÜSTAHZARLAR
İrbesartan Amlodipin	IRDAPIN FILM TABLET 150 mg/10 mg-150/5—300/10 KARVEA DUO FILM TABLET 150 mg/10 mg- 150/5-300/10
Amlodipin (Amlodipin Besilat) İndapamid	NATRIXAM DEGİSTİRİLMİS SALIMLI TABLET 1.5 mg/10 mg-1.5/5
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Telmisartan	TELMODIP TABLET 80 mg/10 mg-80/5

# Amlodipin

## AMLODİPİN İÇEREN KOMBİNE MÜSTAHZARLAR

ETKEN MADDE KOMBİNASYONU	MÜSTAHZARLAR
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Hidroklorotiyazid Kandesartan Sileksetil	CANLOX PLUS TABLET 16 mg/5 mg/12,5 mg- 16/10/12,5 TANSIFA PLUS TABLET 16 mg/5 mg/12,5 mg
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Hidroklorotiyazid Valsartan	CARDOFIX PLUS FILM TABLET 5 mg/160 mg/12.5 mg 5/160/25-10/160/12,5-10/160/25
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Hidroklorotiyazid Olmesartan Medoksomil	EXCALIBA PLUS FILM KAPLI TABLET 20 mg/5 mg/12,5 mg -40/5/25-40/10/12,5-40/10/25- 40/5/12,5

# Amlodipin

## AMLODİPİN İÇEREN KOMBİNE MÜSTAHZARLAR

ETKEN MADDE KOMBİNASYONU	MÜSTAHZARLAR
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Hidroklorotiyazid İrbesartan	IRDAPIN PLUS FILM TABLET 150 mg/10 mg/12.5 mg- 150/5/12,5-300/10/12,5
Amlodipin (Amlodipin Besilat) İndapamid Perindopril Erbumin	NORMOTRI FILM KAPLITABLET 5 mg/1,25 mg/4,07 mg- 10/12,5/4.07-5/2.5/8.4-10/2.5/8.4 TRIPLIXAM FILM TABLET 5 mg/1.25 mg/5 mg-5/1.25/10- 10/2.5/5-10/2.5/10
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Hidroklorotiyazid Telmisartan	TELMODIP PLUS TABLET 80 mg/5 mg/12.5 mg-80/10/25

# Benidipin

## BENİDİPİN İÇEREN MEVCUT MÜSTAHZARLAR

- BENİPİN FİLM TABLET 4—8 mg
- CONİEL TABLET 4 mg

# Felodipin

## FELODİPİN İÇEREN MEVCUT MÜSTAHZARLAR

- PLENDİL UZUN ETKİLİ FİLM TABLET 2.5—5 mg

# Lasidipin

## LASİDİPİN İÇEREN MEVCUT MÜSTAHZARLAR

- LACIPIIL TABLET 4 mg

# Nimodipin

## NİMODİPİN İÇEREN MEVCUT MÜSTAHZARLAR

- NIMOTOP TABLET 30 mg
- NIMOTOP FLAKON 10 mg/50 ml 50 ml

# Lerkanidipin

## LERKANİDİPİN İÇEREN MEVCUT MÜSTAHZARLAR

- LERCADIP FILM TABLET 10—20 mg
- LERCIX FILM KAPLI TABLET 10—20 mg

## LERKANİDİPİN KOMBİNE MÜSTAHZARLARI

- ZANIPRESS FILM TABLET 20 mg/10 mg-20/20

## ETKEN MADDELERİ

Enalapril maleat  
Lerkanidipin Hidroklorür

# NONDİHİDROPIRİDİNLER

## NONDİHİDROPIRİDİNLER

FENİLALKİLAMİNLER

- Verapamil
- Gallopamil

BENZOTİAZEPİNLER

- Diltiazem

Dihidropridin türevleri vazoselektif ilaçlar iken; fenilalkilamin türevi olan **verapamil** ve benzotiazepin türevi olan **diltiazem**in **kardiyak kasa selektivitesi** daha fazladır.

Piyasada gallopamil bulunmaz sadece **verapamil** vardır.



# Verapamil

- Dihidropiridinlerden farklı olarak belirgin kardiyak etki gösterir. **Negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop** etkileri kan basıncı düşmesine bağlı refleks sempatik stimölasyonla tam anlamıyla baskılanamayacak kadar belirgindir.
- Dihidropiridinlerden **daha zayıf vazodilatör** etkilidir.
- Hipertansiyonla beraber **supraventriküler taşikardi veya hipertrofik kardiyomyopatisi** olan hastalarda diğer kalsiyum antagonistlerine tercih edilir.
- Antihipertansif etkinliği beta blokörlere yakındır; kardiyak etkinlikleri aynı yönde olduğu için hipertansiyon tedavisinde beta blokörlerle kombinasyonu ciddi yan etkilere neden olabilir.
- Terapötik etkinliği yaklaşık nifedipine eşittir.

# Verapamil

- Mide-bağırsak kanalından **çabuk ve tam** absorbe edilir.
- Karaciğerde ileri derecede ilk geçiş eliminasyonuna uğrar; **oral biyoyaralanım düşüktür (%10-20)**.
- A-V düğüm üzerindeki depresyon yapıcı etkisinden dolayı **antiaritmik** ilaç olarak da kullanılır.
- Antihipertansif olarak **oral**; antiaritmik olarak **iv** verilir.
- Stabil ve vazospastik anjinada anjina krizlerinin sayısını azaltır, egzersize toleransı artırır ve sublingual nitra alma ihtiyacını azaltır.

# Verapamil

## YAN ETKİLERİ

- En sık görülen yan etki **konstipasyon (kabızlık)** tır.
- **Bradikardi ve A-V blok** yapabilir.
- **Mide bozukluğu ve pruritus** yapabilir.
- Dihidropiridinler kadar olmasa da ciltte vazodilatasyon, yüzde kızarma, baş ağrısı, baş dönmesi, alt ekstremitte ödemi ve ortostatik hipotansiyon yapabilir.
- Nadiren prolaktinemi yapabilir.

# Verapamil

## YAN ETKİLERİ

- İskemik kalp hastalığı olanlarda uzun süreli tedaviden sonra ilacın birden kesilmesiyle **rebound olayı** olur ve bu da ağır iskemik nöbetlere, akut myokard enfarktüsüne yol açabilir. Bu nedenle tedavi kesileceği zaman ilaç bir anda kesilmemeli doz giderek azaltılarak kesilmelidir.
- **Sinüs bradikardisi, A-V blok, kardiyomegali, kardiyojenik şok, kalp yetmezliği ve hasta sinüs sendromunda kontrendikedir.**
- Digoksin alan hastada **digoksinin serum düzeyini yükseltir.**

# Verapamil

## VERAPAMİL İÇEREN MEVCUT MÜSTAHZARLAR

- ISOPTIN FILM TABLET 40—80 mg
- ISOPTIN KKHYAVAS SALIMLI FILM TABLET 120 mg
- ISOPTIN SR FILM TABLET 240 mg

## VERAPAMİL KOMBİNE MÜSTAHZARLARI

- TARKA FILM TABLET 180 mg/2 mg
- TARKA FORTE FILM TABLET 240 mg/4 mg
- VERAPIN FILM TABLET 180 mg/2 mg
- VERAPIN FORTE FILM TABLET 240 mg/4 mg

## ETKEN MADDELERİ

Trandolapril  
Verapamil Hidroklorür

# Diltiazem

- Farmakolojik etki profili, yan etkileri ve kontrendikasyonları açısından **dihidropiridinler ile verapamil arasında** yer alır.
- Verapamilden **daha zayıf kardiyak negatif inotropik etki** gösterir.
- Verapamil gibi A-V düğümün refrakter periyodunu uzatır ve A-V iletimini deprese eder; bu yönden **eşit ekinlik** gösterirler.
- Akut myokard enfarktüsü geçirmiş kişilerde uzun süre kullanılmasının **kardiyoprotektif** etki gösterdiği ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bulunmuştur.

# Diltiazem

- Mide-bağırsak kanalından **az** absorbe edilir.
- Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık **4 saattir.**
- Sol ventrikül yetmezliği olanlarda ve enfarktüs sırasında pulmoner konjesyon gelişmiş olan kişilerde mortaliteyi artırabildiği için **kontrendikedir.**
- Antianjinal olarak kullanılabilirken antiaritmik olarak **kullanılmaz.**

# Diltiazem

## YAN ETKİLERİ

- Ödem
- Baş ağrısı, baş dönmesi
- Yorgunluk
- Sinüs bradikardisi
- Yüz kızarması (flushing)
- Konstipasyon
- A-V blok
- Karaciğer transaminazlarında artış



# Diltiazem

## DİLTİAZEM İÇEREN MEVCUT MÜSTAHZARLAR

- DILTIZEM TABLET 30—60—240 mg
- DILTIZEM SR TABLET 90—120 mg
- PROGOR KONTROLLU SALIMLI MIKROPELLET KAPSUL 120 mg
- LOCAFEN KREM %2 30 g tüp
- DILTIZEM-L 25 mg 1 ampul

# Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Pleitropik Etkileri

(KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİNİN DIŞINDAKİ YARARLARI)

## Renal Etki

- **Lerkanidipin**, ilk üç jenerasyon dihidropiridinlerden farklı olarak, böbrekte hem afferent hem de efferent arteriyolleri dilate ettiği için intraglomerüler basınç artışına yol açmaz, bu nedenle kronik böbrek hastalığı olan hipertansiyon hastalarında tercih edilir.
- **Benidipin** glomerüler basınç kontrolünde önemli olan N tipi kanal ve bunun dışında L ve T tipi kalsiyum kanallarını da bloke ederek renal protektif etki de gösterir. Ayrıca tuza duyarlı hipertansiyonda üstünlük kazandıran diüretik etkisi de vardır.

# Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Pleitropik Etkileri

## Endotel Koruyucu Etki

- **Dihidropiridin türevi** kalsiyum kanal blokörleri, endotel hücrelerinde endotelial **nitrik oksit (NO)** aktivasyonu ve ekspresyon artışı yaparlar. Yine bu grup, hipertansiyona bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyonunda da oksidatif stresi azaltarak endotele bağlı gevşemeyi düzenlerler.
- İki farklı enantiyomerden oluşan **amlodipin**, S enantiyomeri ile L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederken; R enantiyomeri ile nitrik oksit sentetazın aktivitesini artırır; **NO** üretimini ve salıverilmesini artırır, düz kaslarda vazodilatasyon ve dokularda oksijenlenmenin artışı sonucu vasküler hücre yaşlanmasını inhibe eder.
- Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, **nifedipin** plazma lipoperoksidaz ve isoprostan düzeylerini azaltmış, plazma antioksidan kapasitesini artırmış ve nitrik oksit biyoyararlanımını düzenlemiş olduğu görülmüştür.
- **Barnidipin ve lekarnidipinin** diyabetik ve hipertansif hastalarda, endotel hasarını ve oksidatif stresi gösteren bazı parametrelerde düzelme yaptığı gösterilmiştir.

# Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Pleitropik Etkileri

## Antioksidan ve Antienflamatuvar Etki

- **Nifedipin**, ratların aortunda vasküler düz kas endotel hücrelerinden vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) salınımını artırarak **süperoksit dismutaz (SOD)** salınımını stimüle ettiği ve artmış oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir.
- **Lerkanidipin** hipertansiyon hastalarında, plazma lipoperoksid, isoprostan, myeloperoksidaz, malondialdehit gibi **oksidatif stres** belirteçlerinin düzeylerini azaltmaktadır.
- Yapılan bir çalışmada esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, **barnidipinin** oksidatif stresin önemli göstergelerinden olan, isoprostan düzeylerini düşürdüğünü görülmüştür.
- Vasküler enflamasyon, **aterosklerozun** gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Daha yeni ve uzun etkili dihidropiridin olan **azelnidipin**, antioksidan bir mekanizma ile endotelial enflamatuvar yanıtları ve vasküler düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu da inhibe etmektedir.

# Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Pleitropik Etkileri

## Antiaterosklerotik Etki

- Bazı dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri **antienflamatuvar veya antiaterosklerotik** etkileri sayesinde ateroskleroz gelişimini önler ve inme, kardiyovasküler olay ve mortalite riskini düşürürler.
- **Azelnidipin** ile yapılan çalışmalarda, aterogenez ve plak stabilitesini kapsayan makrofaj fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir.
- **Lasidipinin**, çeşitli hayvan ve insan modellerinde ateroskleroz gelişimini azalttığı görülmüştür.
- **Nifedipinin** de fare ve tavşan modellerinde aterosklerotik değişiklikleri azalttığı gösterilmiştir.
- Bazı klinik çalışmalarda **azelnidipin ve amlodipinin** koroner arter hastalığı olan kişilerde koroner plak hacmini azalttığı belirtilmektedir.

# Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Pleitropik Etkileri

## Deri Hastalıkları Üzerine Etkileri

- Deri flap nekrozunun önlenmesi ve tedavisini araştırmak amacıyla sıçan karın duvarına yapılan deri flaplerinde, **verapamil** uygulaması sonucu daha az nekroz geliştiği görölmüştür.
- Fare ve tavşanlarda oluşturulan deneysel modellerde de deri flap nekrozunun önlenmesi için **nifedipin, nitrendipin, nimodipin ve diltiazem** topikal veya sistemik olarak uygulanmış ve nekroz oluşumunda azalma gözlemlenmiştir.
- Pernio tedavisinde **nifedipinin** olumlu etkilerini gösteren pek çok çalışma mevcuttur.
- Yapılan araştırmalarda kalsiyum kanal blokörlerinin **keloidler ve yanık** üzerine etkileri araştırılmış ve ekstrasellüler matrikste kollajen depolanmasını önemli derecede azalttıkları ve farklı kollajenlerin ekspresyonunu inhibe ettikleri belirtilmiştir.
- **Nifedipin, diltiazem, ve lasidipin,** anal sfinkter tonusunu düşürdüklerinden kronik anal fissürlerin konservatif tedavisinde oral ve topikal olarak kullanılabilir.
- Yapılan çalışmada kas hücrelerinde kronik kasılmaların önlenerek, **kırışıkların** derinliğinin azalabileceği hipotezi ile topikal %0,5 nifedipin kremi 64 kadın hastada 90 gün süreyle uygulanmış ve perioküler kırışıklıkların derinliğinin azaldığını görölmüştür.

# Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Pleitropik Etkileri

## Serebrovasküler Etki

- Beyinde, kan basıncındaki ani değişikliklere karşı serebral kan damarlarında kasılma ya da gevşeme yaparak, serebral kan akımını ayarlayan **otoregülasyon** kapasitesi vardır. Yapılan araştırmalarda santral sinir sisteminin emosyonel süreç için önemli olan **limbik bölgesinde**, yüksek yoğunlukta **dihidropiridin (DHP)** bağlayan noktalar olduğu görülmüştür.
- İnsanlarda, ayrıca fare, sıçan ve hücre kültürü modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının **parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı ve multipl skleroz** gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıklarda ve hatta ağrı olgularında önemli rolü olduğu gösterilmiştir.
- Kalsiyum kanal blokörlerinin, hipertansiyon veya mikrovasküler lezyonlara bağlı kognitif fonksiyon bozukluklarında da olumlu etkileri vardır.
- **Nimodipin**, anevrizmaya bağlı subaraknoid kanamalı hastalarda damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyerek, vazospazmı önler; azalan serebral kan akımı ve iskemiye karşı toleransı artırarak subaraknoid kanamada, serebral arter spazmı ile oluşan iskemik hasarın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır.
- Bazı araştırmalarda **alzheimer hastalığında**, patofizyolojik damar harabiyetinin varlığı ve normal popülasyona göre serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık sıklığının artmış olması ve korunmada kullanılan kalsiyum kanal blokörlerinin vasküloprotektif etkileri sayesinde bu hastalığın sıklığını azalttığına dair sonuçlar bulunmuştur.

# Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Pleitropik Etkileri

## Migren Tedavisi Üzerine Etkileri

- T-tipi kalsiyum kanallarını bloke eden **flunarizin**, pek çok çalışmada tutarlı antimigren etkinlik gösterdiği görülmüş ve halen grup içinde migren koruyucu tedavide önerilecek tek ilaç olup, **lipofilik** özelliğinden dolayı kan beyin bariyerini geçer, yarılanma ömrü uzundur ve anti-migren etkisi en az iki ayda belirginleşir. Flunarizin migren tedavisinde, beta blokörlerin etkili olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda, ikinci ilaç olarak kullanılabilir.

## Depresyon Tedavisi Üzerine Etkileri

- Duygulanım bozukluklarının patofizyolojisinde hücre içi kalsiyumun rolü, hiperkalseminin depresyonla ilişkisi ve bipolar depresif hastaların trombosit ve lenfositlerinde hücre içi kalsiyum düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir.
- Depresyonlu hastalarda beyin omurilik sıvısında kalsiyum düzeyinin **yüksek**; manik hastalarda ise **düşük** olduğu bulunmuştur.
- Deneysel depresyon modellerinde, zorunlu yüzme testinde ve diğer öğrenilmiş çaresizlik testlerinde **dihidropiridin türevleriyle** olumlu sonuçlar alınmış ve bu ilaçların, özellikle hipertansif depresif yaşlılarda ve depresyonla birlikte seyreden serebrovasküler hastalığı olan kişilerde ikili yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.



# Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Pleitropik Etkileri

## Epilepsi Tedavisine Üzerine Etkileri

- Hücre içine aşırı miktarda kalsiyum iyonu girişi, epileptik aktivite oluşumunda tetikleyici rol oynar ve antiepileptik ilaçların kalsiyum birikimine bağlı depolarizasyon gibi, nöronal fonksiyonların birçoğunu bloke eder; in vitro çalışmalarda, kalsiyum kanal blokajının nöbet oluşumunu ve yayılımını önlediği gösterilmiştir.
- Kalsiyum kanal blokörlerinden **nifedipin, nimodipin, amlodipin ve lekarnidipinin** çeşitli deneysel modellerde antikonvülsan etkileri olduğu gösterilmiştir. Lerkanidipinin olumlu **nöroprotektif** etkisiyle, konvülsiyonların tedavisinde, potansiyel bir ilaç olabileceği belirtilmektedir.

## Özofagus Motilite Bozukluğu Üzerine Etkileri

- Özofagusun primer motor bozukluğu olarak bilinen akalazyaya, diffüz özofagial spazm nutcracker özofagus ve hipertansif alt özofagial sfinkter gibi hastalıklarda kalsiyum kanal blokörleri **düz kas gevşetici** olarak kullanılmaktadır. **Nifedipin** akalazyanın hafif vakalarında semptomatik tedavide yararlı olabilir.

## Kanser Tedavisine Üzerine Olası Etkileri

- Lösemi, melanoma, insülinoma, retinoblastoma, meme, kolon, prostat, ve over kanserinde T-tipi kalsiyum kanalları eksprese edilmiş ve hayatta kalma, çoğalma ve hücre döngüsünün ilerlemesinde anahtar rolü oynadıkları da gösterilmiştir.

# Kaynaklar

- Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt*, 13. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012.
- Li Moorman R. Whalen K(ed). *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*, 6. ed. Çin, Wolters Kluwer, 2015.
- *Goodman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı*, 2. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri.
- <https://www.tebrp.com/>
- <https://www.nature.com/articles/nrendo.2015.6>
- DOI: [10.2147/VHRM.S20737](https://doi.org/10.2147/VHRM.S20737)
- <https://www.researchgate.net/publication/314184883>
- Canpolat Ş. Ve Nurulloğlu Atalık K.E. Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Pleiotropik Etkileri ,Kafkas J Med Sci 2019; 9(2):125–131.
- Polat M. ve Uzun Ö. Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Pleiotropik Etkileri, *Türkderm* 2013; 47: 75-9.