


# KALP-DAMAR SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

Prof. Dr. Özlem Temiz-Arpacı


Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

## 8.) Damar düz kasına etkili bileşikler (Kalsiyum Kanal Blokörleri=Kalsiyum antagonistleri)

Kalsiyum modölatörleri, sitoplazma membranındaki özel bağlanma yerlerine veya reseptörlerine bağlanarak  $Ca^{++}$  giriş ve çıkışını değiştirirler. Kasın kasılması için hücre uyarıldığında, hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonu  $10^{-5}$  M'a yükselir.  $Ca^{++}$  iyon transportu için kontraktıl protein sistemin (miyozin, aktin, troponin, tropomiyozin gibi) aktivasyonu gereklidir. Bunun için gereken enerji ATP'den sağlanır. ATP hidrolizi için ise aşırı oksijen kullanılmaktadır. Bu nedenle kalp damarlarındaki aşırı kasılma ile  $Ca^{++}$  taşınması ve dolayısıyla oksijen kullanımı arasında bir ilişki vardır.



İlk kez *Fleckenstein* ile kullanıma sunulan ve son yıllarda kalp-damar hastalıklarında ve iskemik kalp rahatsızlıklarında yaygın olarak kullanılmaya başlayan kalsiyum antagonistleri bir taraftan kalp kasılmasını azaltarak aritmiyi düzeltirken, diğer taraftan ATP ve oksijen tüketimini azaltarak ve koroner damar spazmlarını gidererek iskemik kalp hastalıklarında yarar sağlar. Bu bileşikler ayrıca, damar düz kasını da (özellikle koroner, beyin ve böbrek damarlarında) genişleterek beslenmeyi dolaylı olarak artırır, skleroz riskini azaltırlar.

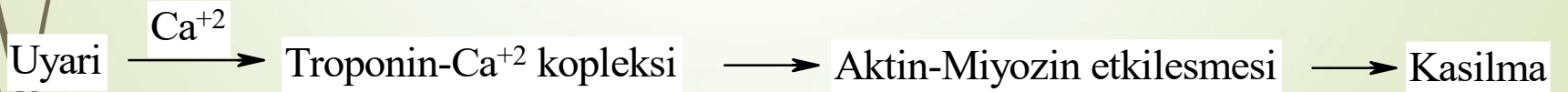


Akson veya düz kas membranının elektriksel uyarımı membranın  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^{++}$  geçirgenliğini değiştirir. Voltaja bağlı olan geçirgenlik, ilaçlar ve diğer kimyasal ajanlar tarafından değiştirilebilir.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^{++}$  için ayrı iyon kanalları olduğu kabul edilir. İyon kanalına elektriksel veya kimyasal bir uyarı geldiğinde iyon kanalında kapı denen oluşumlar konformasyonel bir değişikliğe uğrar. Bunlar, açılıp kapanan porlardır. İyonların bu porlardan geçişi sulu ortamda olur ve bir enerji engeli vardır. Uyarılabilir hücrelerin depolarizasyonu sırasında hücre dışı  $\text{Ca}^{++}$ , kalsiyum kanallarının açılması sonucu hücre içine girer ve depolarizasyonun yavaş fazına etki eder. Kalsiyumun, eksitasyon sırasında polarizasyon olayına katkısı, düz kas ve kalp hücrelerinde diğer hücrelere oranla daha fazladır.

## 8.1. Kalsiyum iyonlarının çeşitli dokulardaki etkileri

### 8.1.1. Kalp kası ve kalsiyum iyonları

Kalp kasında hücre içine kalsiyum geçişine olanak sağlayan akım kardiyak potansiyelle sağlanır. Bu potansiyel hücrede sarkoplazmik retikulumda  $Ca^{++}$  salınımını başlatır. Kalp ve diğer kaslardaki kasılma, aktin ve miyozin arasındaki reaksiyondan kaynaklanır. Kalp kasında miyozine bağlı troponin gibi proteinler, aktin ve miyozin arasındaki etkileşmeyi düzenler. Troponin C'ye bağlı serbest kalsiyum iyonları, aktin molekülü üzerine bağlanarak miyozinle etkileşmeyi sağlar. Bu ise kasılmaya yol açar.

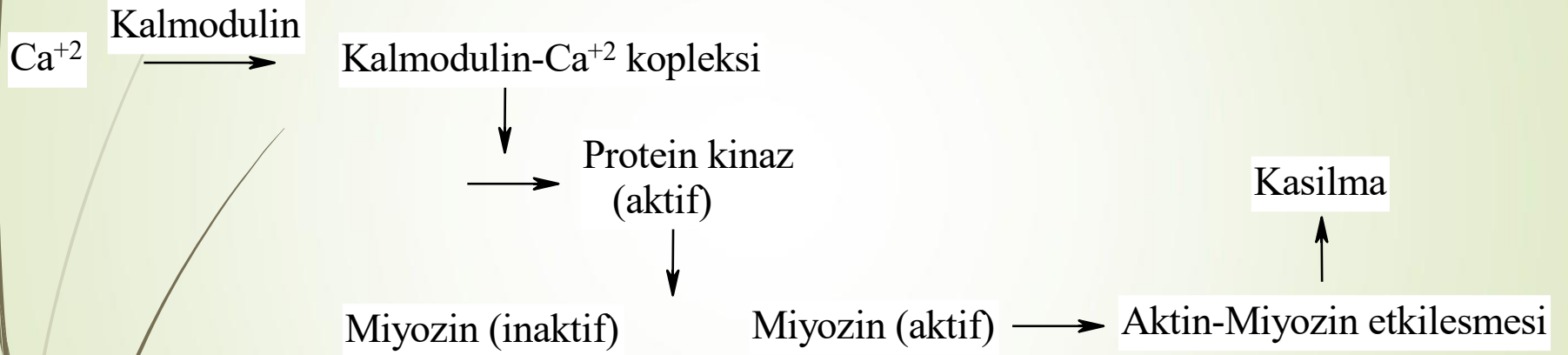


## 8.1.2. Vasküler kas ve kalsiyum iyonları

Kalp kası gibi, vasküler düz kasın kasılması da hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonuyla düzenlenir. Yükselmiş serbest  $Ca^{++}$ , düz kas hücresinde kalmodüline bağlanır. Burada kasılmayı sağlayan iki mekanizma vardır:

1. Elektromekanik etkileşme: Hücre membranının depolarizasyonu voltaja duyarlı kalsiyum kanallarından hücre içine  $Ca^{++}$  iyonlarının girişine yol açar ve kasılma başlar.

2. Farmakomekanik etkileşme: Hücre membranında depolarizasyon olmaksızın gerçekleşir. Fakat agonist-membran etkileşmesi gerektirir. Bu etkileşme, sarkoplazmatik retikülumda kalsiyum salınımına yol açar. Bu durum, kalsiyumun kalmodüline bağlanmasını değiştirir. Kalsiyum-kalmodülin kompleksi protein kinazı aktive eder ve miyozin zincirinde fosforilasyona neden olur. Bu fosforilasyon, miyozin-aktin bağlanmasını aktive ederek kasılmaya yol açar.




## 8.2. Kalsiyum Kanalları

Düz kası saran membran, iyonu geçirgen fosfolipit yapısında iki tabakadan oluşmuştur. Buna sarkolemma denir. Sarkolemmada bulunan proteinler, iyonların geçişine olanak sağlar. Bunlara iyon kanalları denir ve iyonlar için spesifiktir. Kalsiyum geçişine izin veren kanallar, belli voltajda kanalın kalsiyuma karşı açılıp kapanmasını sağlarlar. Reseptöre bağlı kalsiyum kanalları da vardır. İlaç-reseptör etkileşmesi, bu reseptörlerin aktivasyonu ile cAMP düzeylerinde artışa neden olur ve bu kanallardan kalsiyumun hücre içine girişini sağlar. Mekanistik açıdan kalsiyum kanallarının çeşitli tipleri vardır.




### **8.2.1. Voltaja bağımlı kalsiyum kanalları**

Bu kanallar, membran potansiyelinin belli bir eşdeğere erişmesine kadar açılırlar. Belli bir filtre sistemine sahiptirler. Kalp hücreleri çoğunlukla bu tür kanalları içerirler. Hücre depolarize olurken, transmembran potansiyelinin (-50) ile (-40) mV düzeyine erişmesi sonucu izole miyokard ve damar şeritleri yüksek  $K^+$  içeren ortamda depolarize olurlar. Bunun sonucu voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılır. Atriyum ve ventrikül miyokardı ile His-Purkinje sistemi bu kanallar bakımından zengindir. Bu yapılarda kalsiyum kanal blokörleri eksitasyon-kontraksiyon üzerine etkilidirler. Bu blokörler, kontraksiyonu ve depolarizasyonu azaltırken aksiyon potansiyelini etkilemezler.



Voltaja bağımlı kalsiyum kanalları, açık kalma zamanları ve diğer özelliklerine göre “**L**, **T** ve **N** tipi” olarak sınıflandırılırlar. L uzun süreli; T kısa süreli; N ise sinirsel kelimelerini ifade eder. Bu kanallar aktivasyon eşiği, kalsiyum kanallarının açılması için gerekli olan enerji, kalsiyum antagonistlerine olan duyarlılık,  $Ca^{++}$  yerine taşıyıcı olarak  $Ba^{++}$  iyonlarını kabul edebilme kapasitesi,  $Ca^{++}$  iletkenliği, stabilite, toksinlere karşı duyarlılık, aktivasyon süreleri bakımından birbirinden farklıdır.

Kalsiyum kanalları, bunların aktive edilmesi için hiperpolarize bir hücreye uygulanması gereken voltajın büyüklüğüne göre iki ana gruba ayrılmıştır.



**Düşük voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları:** Düşük voltajla aktive edilen kanallar T kanallarını kapsar. En hızlı açılıp kapanan kalsiyum kanalları T tipi olanlardır.

**Yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları:** Yüksek voltajla aktive edilen kanallar grubunun yaygın örneği L tipi kanallardır. Bu kanallar, kalsiyum antagonistlerinin bloke ettiği yapılardır. İlaçların bu kanallara karşı duyarlılığında farklıdır. Dihidropiridin türevi ilaçlar, sadece L tipi kanallara duyarlıdır. Nifedipin, nitrendipin ve diğer 1,4-dihidropiridinler, reseptöre bağlanarak kanalın açılmasını engelleyen antagonistlerdir. Verapamil ve diltiazem ise reseptör yanındaki allosterik noktalara bağlanarak kanalın açılmasını bloke ederler.

### **8.2.2. Reseptöre bağımlı kalsiyum kanalları**

Reseptöre bağımlı kalsiyum kanalları, hücre membranında özel bir G proteini aracılığıyla bir reseptöre kilitlenmiştir ve reseptöre uyan agonist bileşik molekülleri tarafından açılırlar. Kalsiyumdan başka Na<sup>+</sup> iyonunuda geçirirler. Kalsiyum antagonistleri, reseptöre bağımlı kalsiyum kanallarını voltaja bağımlı kanallar kadar güçlü bir şekilde bloke etmezler. Agonist bir ilacın etkisiyle hücrenin depolarize edilmesi, dolaylı olarak voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olabilir. Nifedipin ve benzeri dihidropiridin türevlerinin kalsiyum kanalının açılma ve kapanma kinetiğini bozmadıkları sadece açık kanal sayısını azaltarak etki gösterdikleri, verapamilin ise kanalın kinetiğini bozarak; kanalın aktivasyon ve inaktivasyonundan kurtulmasını geciktirdiği belirlenmiştir.

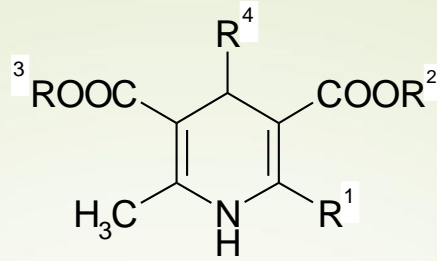
## 8.3. Sınıflandırılmaları

Kalsiyum kanal blokörleri başlıca dört grupta incelenebilirler:

1. 1,4-Dihidropridin (DHP) türevleri
2. Verapamil analogları
3. Difenilalkilamin türevleri
4. Diğer İlaçlar

### 8.3.1. 1,4-Dihidropiridin türevleri

Bu bileşiklerin prototipi nifedipin olduğu için bu grup bileşiklere nifedipin benzeri bileşiklerde denir. 1,4-Dihidropiridin analoglarının uzaysal formülleri kayık formasyonunda olup 4. konumdaki fenil grubu 3. ve 5. konumlardaki sübstitüentlere kısmen aksiyal durumdadır. Nifedipin ve türevlerinin ışığa karşı hassas oldukları bilinmektedir. En kararlı bileşikler, 1,4-dihidropiridin halkasının molekül içi oksidasyonunun zor olduğu 3-nitro türevleridir.



## Bileşik

### Nifedipin+

2,6-Dimetil-3,5-dikarbmetoksi-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin

R<sup>1</sup>

-CH<sub>3</sub>

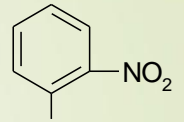
R<sup>2</sup>

-CH<sub>3</sub>

R<sup>3</sup>

-CH<sub>3</sub>

R<sup>4</sup>



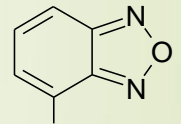
### İsradipin+

2,6-Dimetil-3-izopropoksi-karbonil-5-karbmetoksi-4-(2,1,3-benzoksadiazol-4-il)-1,4-dihidropiridin

-CH<sub>3</sub>

-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

-CH<sub>3</sub>



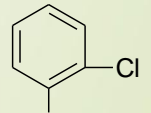
### Amlodipin+

2-[(2-aminoetoksi)metil]-3-karbmetoksi-4-(2-klorofenil)-5-karbmetoksi-6-metil-1,4-dihidropiridin

-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

-CH<sub>3</sub>



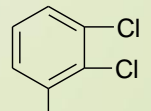
### Felodipin+ \*\*\*\*

2,6-Dimetil-3-karbmetoksi-4-(2,3-diklorofenil)-5-karbmetoksi-1,4-dihidropiridin

-CH<sub>3</sub>

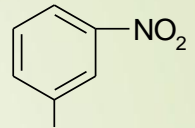
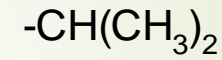
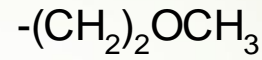
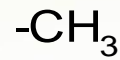
-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

-CH<sub>3</sub>

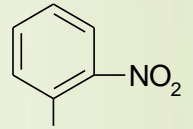
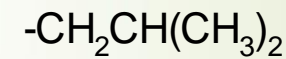
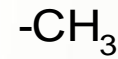


**Nimodipin<sup>+</sup>**

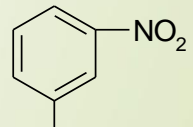
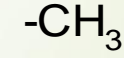
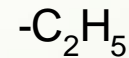
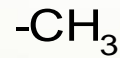
2,6-Dimetil-3-(2-metoksietoksikarbonil)-4-(3-nitrofenil)-5-(izopropoksikarbonil)-1,4-dihidropiridin

**Nisoldipin<sup>+</sup>**

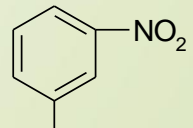
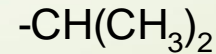
2,6-Dimetil-3-karbmetoksi-4-(2-nitrofenil)-5-(karbizobutoksi)-1,4-dihidropiridin

**Nitrendipidin<sup>+</sup> \*\*\***

2,6-Dimetil-3-karbetoksi-4-(3-nitrofenil)-5-karbmetoksi-1,4-dihidropiridin

**Nilvadipin<sup>+</sup> \*\*\***

2-Siyano-3-izopropiloksikarbonil-4-(3-nitrofenil)-5-karbmetoksi-6-metil-1,4-dihidropiridin

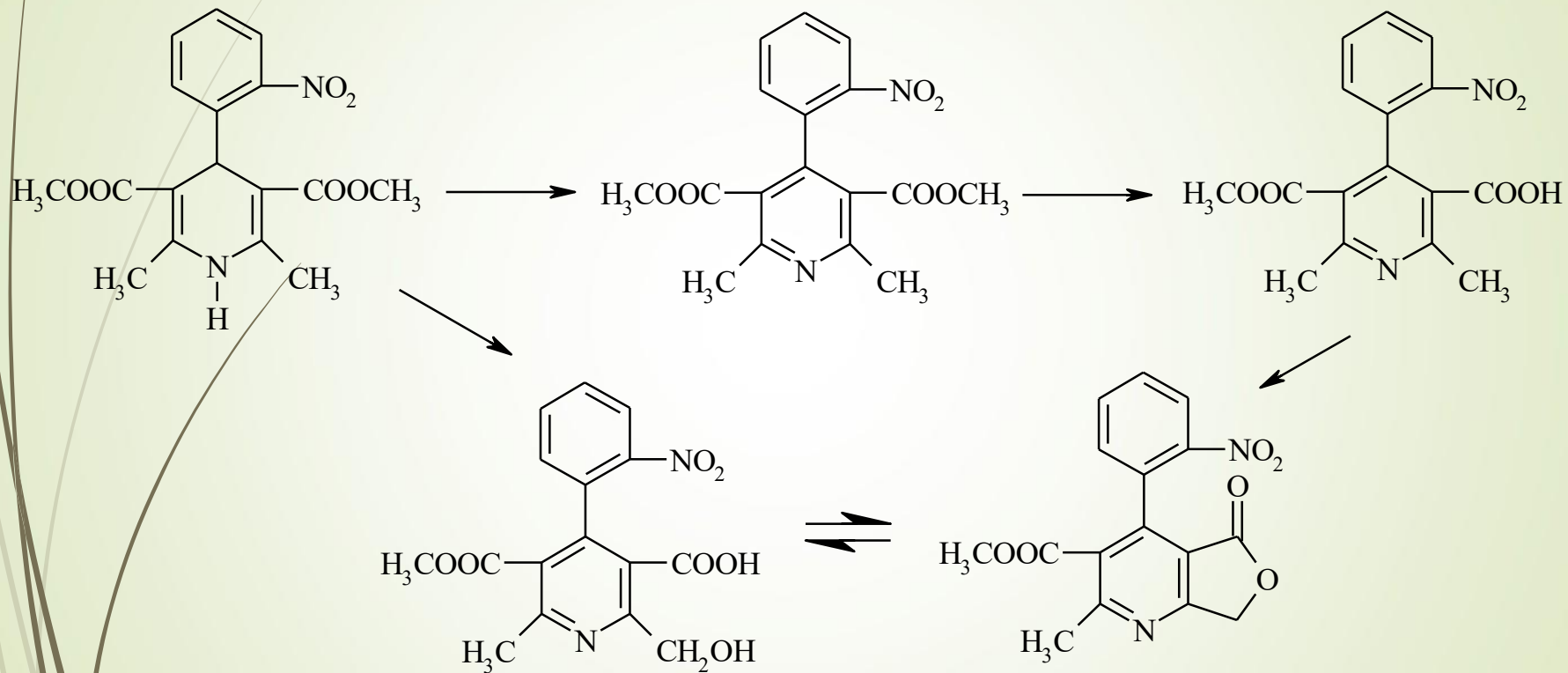


**Nifedipin+** NİDİKART Yumuşak jelatin kapsül 10 mg [KOÇAK], NİDİLAT Yumuşak jelatin kapsül 10 mg [SANOFİ AVENTİS], ADALAT CRONO Kontrollü salım tb. 30-60 mg [BAYER]

Oral alınımını takiben yaklaşık %90'ı bağırsaklarda absorbe olur. Büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Biyoyararlanımı %50-70 düzeyindedir. Eliminasyon süresi 2-5 saattir. Işığa duyarlı olup piridin analogu şekline dönüşmektedir. Antianginal kullanımının yanı sıra vazodilatör özelliği nedeniyle esansiyel ve renal hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Ayrıca miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, Raynaud Sendromu (Ekstremitelerin dolaşım bozukluklarında) kullanılır. Voltaja bağlı kalsiyum kanallarını bloke eder. Sublingualde kullanılır. Etki süresi 8-12 saattir. Vazodilatasyon ve buna bağlı olarak kan basıncı düşmesi, baş ağrısı, gastrointestinal şikayetler, döküntü ve eklemlerde ödem gibi bazı yan etkileri bilinmektedir. Gebelik döneminde çok gerekliyse kullanılmalıdır.



Nifedipin hepatik oksidasyonla bazı inaktif metabolitlerine dönüşür. Oksidasyonda sitokrom P450 enzim sistemi rol alır. İlaç ışığa duyarlı olup 1,4-dihidropiridin halkası dehidrojenasyona uğrayarak piridin şekline dönüşür. Piridin türevleri inaktif metabolitlerdir. Nifedipin, ester hidroliziyle uygun asit türevlerine, oksidasyonla 2. ve 6. konumdaki metil grupları hidroksillenerek hidroksimetil analoglarına dönüşür. Nifedipin için diğer bir biyotransformasyon yolağı, 2. konumdaki alkil grubu ile 3. konumdaki ester grubu arasındaki lakton oluşumudur. İlacın %80'i idrardan, geri kalan kısmı feçesle atılır. Hipotansiyon, başta basınç hissi, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, taşikardi gibi yan etkiler görülebilir.



## **İlaç Etkileşmeleri:**


Beta blokörlerle birlikte kullanıldığında iyi tolere edilir. Ancak nadiren konjestif kalp yetersizliği, ciddi hipotansiyon ve angina da artış olabilir. Nitratlarla güvenle kullanılabilir. Digital ile birlikte kullanıldığında digoksin seviyesini yükseltebileceğinden hastalar dikkatle takip edilmelidir. Angina pectoris veya hipertansiyon krizlerinde etkinin çabuk görülmesi için kapsüller çiğnenerek içlerindeki sıvı yutulmadan ağız içinde veya dil altında tutulur. Nifedipin dilaltı mukozasından hızla emilip kısa zamanda kana geçer.

## **İsradipin+ DYNACIRC SRO Kapsül 5 mg [NOVARTİS]**

İsradipin, kalsiyum iyonlarının hücre içine ve kas hücrelerine girişini engelleyen bir ilaçtır. Arteriollerde dilatasyon yapar ve sonuçta periferik damar direncinde azalmaya neden olur. Hipertansiyon ve angina pectoriste kullanılır. Oral yoldan absorpsiyonu %90 nın altındadır. Büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plazma yarı ömrü 10 saattir.

**Amlodipin+** AMLODİS tb. 5-10 mg [ECZACIBAŐI-ZENTİVA], EVİPİDOL tb. 5-10 mg [BİOFARMA], PENVASC tb. 5 mg [DROGSAN]; Kombine: amlodipin-valsartan EXFORGE Film kaplı tb. 5/160-10/160 mg [NOVARTİS]; Kombine: amlodipin-atorvastatin CADUET Film kaplı tb. 10/10-10/20-5/10-5/20 mg [PFIZER]

Amlopidin, plazma membranındaki dihidropiridin reseptörlerini işgal ederek, voltaja bağlı kalsiyum kanallarını kompetitif olarak bloke eden bir ilaçtır. Esansiyel hipertansiyon ve angina pektoriste kullanılır. Oral absorpsiyonu %60-80 arasındadır. Tama yakın plazma proteinlerine bağlanır. Plazma yarı ömrü 30-60 saattir. Periferik ödem, bilinen yan etkilerindedir.



Oksidasyon sonucu, piridin yapısındaki metaboliti olan dehidroamlodipine dönüşür. 3 ve 5 nolu konumlardaki ester gruplarının hidrolizi, 2 numaralı konumdaki amin grubunun deaminasyonu ve metil gruplarının oksidasyonu ile hidroksimetil analoglarına dönüşümü, önemli biyotransformasyon yollarındandır. Oluşan metabolitlerin hiçbiri ana bileşikten daha aktif değildir. Metabolitlerin %62'si idrarla geri kalanı feçesle atılır. Baş dönmesi, baş ağrısı, kızarma, vertigo, hipotansiyon bilinen yan etkileridir.

## İlaç Etkileşimleri:

Amlodipin tiazid grubu diüretikler, beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle güvenle kullanılmıştır. Amlodipin sitokrom P 450 sistemi üzerinden metabolize edildiğinden, bu enzim sistemini etkileyen ilaçlarla etkileşim görülebilir. Azol grubu antifungal ilaçlar, eritromisin ve sitokrom P450 sistemini bloke eden diğer ilaçlar, amlodipin etkinliğini arttırabilir. Sildenafil, tadalafil ve verdenafil gibi ilaçların kan basıncını düşürücü etkileri, amlodipin kullanımıyla artabilir. Amlodipinin digoksin ile kombine kullanımlarında dikkatli olunmalıdır. Rifampin ve diğer enzim uyarıcıları, amlodipin metabolizasyonunu hızlandırabilir. Kalsiyum kanal blokörlerinin etkinliğinde azalmaya yol açabilir.

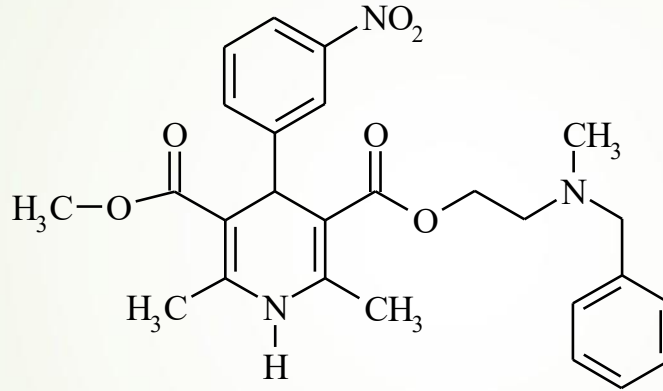
## **Felodipin+** PLENDİL Uzun etkili film tb. 2.5-5-10 mg [ASTRAZENECA]

Kalsiyum iyonlarının hücre içine ve kas hücrelerine girişini bloke eden bir ilaçtır. Ayrıca hücre içi kalsiyum bağlayan proteinlerle etkileşmektedir. Sarkoplazmik retikulumdan salınan kalsiyum, kalmodüline kalsiyumun bağlanmasını değiştirir. Kalmodülin-kalsiyum kompleksi fosforilasyonla düz kas kasılmasını aktive eder. Felodipin bu durumu inhibe ederek arteriyal vazodilatör olarak etki gösterir. Oral yoldan tamamı absorbe olur ve tamamı plazma proteinlerine bağlanır. Plazma yarıömrü 24 saattir. Hipotansiyon, baş ağrısı, kızarma, uyku hali ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar gibi yan etkiler bildirilmiştir. Felodipin, biyotransformasyon sonucu dehidrojenasyona uğrayarak piridin türevlerini verir. Ester hidroliziyle uygun asit türevine dönüştürülür. Oksidasyonla 2 ve 6. konumlardaki metil grupları hidroksillenerek hidroksimetil analoguna dönüşür. Felodipinin diğer bir biyotransformasyon yolağı 2 nolu konumdaki alkil grubu ile 3 nolu konumdaki ester grubu arasındaki lakton oluşumu ve takiben bu laktonun açılması şeklinde gerçekleşir. Tüm metabolitler farmakolojik olarak aktif değildir. Oluşan metabolitler konjuge olarak büyük oranda böbrek yoluyla atılırlar.



## Nikardipin+

2,6-Dimetil-3-[2-(N-metil-N-benzil)amino]etoksikarbonil]-4-(3-nitrofenil)-5-karbmetoksi-1,4-dihidropiridin



Kalp kası ve vasküler düz kas hücrelerine transmembran kalsiyum iyonunun membrandan girişini engelleyerek antihipertansif etki gösteren bir ilaçtır. Serum kalsiyum konsantrasyonunu etkilemez. Oral yoldan alınan ilacın tama yakını absorblanır. Büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plazma yarı ömrü 0.5-12 saat arasındadır. Kullanım sırasında hipotansiyon, bayılma, taşikardi gibi yan etkiler gözlenebilmektedir.

**Nimodipin+** NİMOTOP tb. 30 mg [BAYER], NİMOTOP enfüzyon solusyonu 10mg/50 ml [BAYER]

Oral yoldan kullanılan bir kalsiyum kanal blokörüdür. Serebral arteriyoller üzerindeki selektivitesi nedeniyle diğer dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri gibi hipertansiyon tedavisinde değil, daha çok subaraknoid kanamaların tedavisinde kullanılır. Büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plazma yarı ömrü 1.5-5.5 saattir. Taşikardi, hipotansiyon ve baş ağrısı gibi yan etkiler bildirilmiştir. Nimodipinin temel biyotransfarmasyon yolları; demetilasyon, piridin yapısına dehidrojenasyon, ester hidrolizi ve metil gruplarının hidrosimetil şekline oksidasyonu olarak sıralanabilir. Oluşan metabolitler daha az aktiftir.

## **İlaç Etkileşmeleri:**


Nimodipin, antihipertansif ilaç alan yüksek tansiyonlu hastalarda kan basıncı azalmasını şiddetlendirebilir. Aynı zamanda simetidin uygulandığında, nimodipinin kan konsantrasyonu artabilir. Ayrıca, serebrovasküler iskemik nörolojik defisitlerin önlenmesine yönelik tedavide: Kan basıncında belirgin düşüğe yol açabileceğinden nimodipinle birlikte aynı zamanda i.v. beta-reseptör blokörleri uygulanmamalıdır.

## **Nisoldipin+**

Oral kullanılır. Uzun etkili bir kalsiyum kanal blokörüdür. Bazı ülkelerde hipertansiyon ve anjina tedavisinde kullanılmak üzere sürekli salım yapan farmasötik şekilleri vardır.

**Nitrendipin+** BAYPRESS tb. 10-20 mg [BAYER], Kombine; nitrendipin-enalapril ENEAS tb. 10/20 mg [SOLVAY]

Oral yoldan kullanılır. Gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen absorbe olur. Plazma proteinlerine %97 bağlanır. Nitrendipin etkileri bakımından Nifedipine benzeyen kalsiyum kanal blokörü bir ilaçtır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılır.



**Nilvadipin+ NİLVADİS** Değiştirilmiş salımlı mikropellet kapsül 8 mg  
[ECZACIBAŐI İLAÇ SANAYİ]

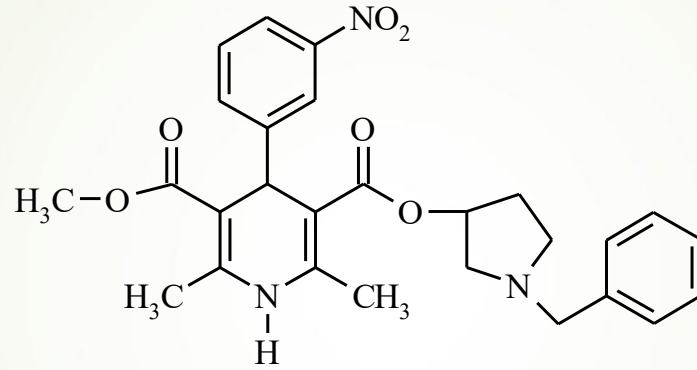
Oral yoldan kullanılan bir kalsiyum kanal blokörüdür. Hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Antihipertansif etkisini damar düz kaslarına kalsiyum girişini engelleyerek yapar. Arteriyal düz kas hücrelerine kalsiyum girişinin engellenmesiyle vasküler tonusta azalma, vazodilatasyon ve sonuçta kan basıncında düşme görülür.

## **İlaç Etkileşimleri:**

Nilvadipinin başka antihipertansif ilaçlar veya trisiklik antidepresanlarla beraber kullanımı antihipertansif etkinin artmasına yol açar. Kalsiyum kanal blokörlerinin beta blokör grubu ilaçlarla beraber kullanımında kalp yetmezliği bulguları gözlenebilir. Bu durumdaki hastalar dikkatle izlenmelidir. Simetidin ve yapısal olarak benzer ilaçlar, nilvadipinin plazma düzeylerini arttırabileceğinden günde 8 mg dozun aşılması gerekir. Geyfurt suyunun kalsiyum kanal blokörlerinin plazma düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle greyfurt suyuyla kullanılması tavsiye edilmez.

## Barnidipin+ LIBRADİN Kapsül 10-20 mg [GÜREL]

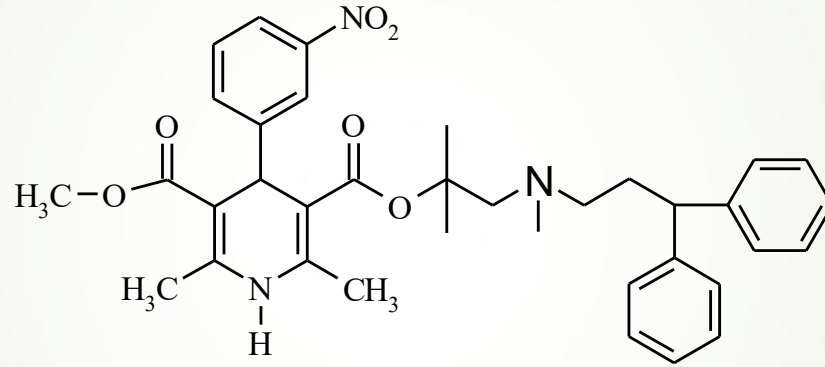
2,6-Dimetil-5-karbmetoksi-4-(3-nitrofenil)-3-(1-benzilpirolidin-3-  
iloksikarbonil)-1,4-dihidropiridin



Hafif orta dereceli esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Diğer dihidropiridin kalsiyum antagonistlerine benzer şekilde baş ağrısı, al basması ve periferik ödem gibi yan etkileri vardır.

## Lerkanidipin+ LERCADİP Film tb. 10-20 mg [FAKO]

2,6-Dimetil-3-[2-[N-(3,3-difenil-propil)-N-metilamino]-1,1-dimetil]etoksikarbonil-4-(3-nitrofenil)-5-karbmetoksi-1,4-dihidropiridin

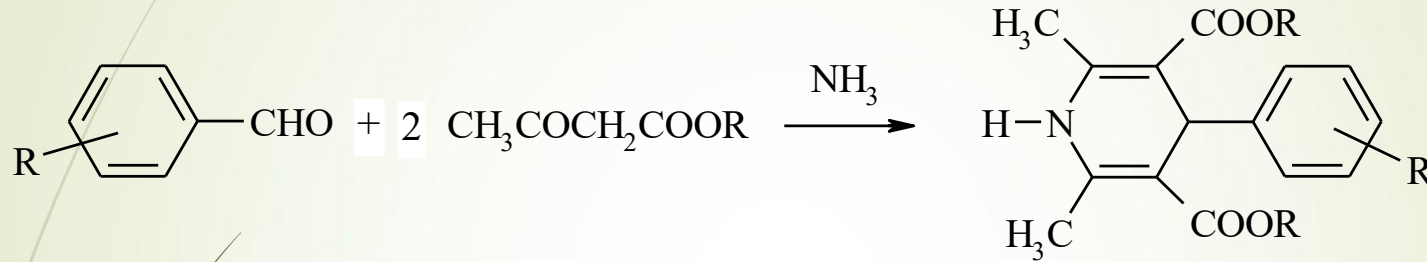


Oral yoldan kullanılır. Hafif orta dereceli esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılan son kuşak dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörüdür. Güçlü uzun etkili vazodilatör aktivitesi hipertansiyon tedavisinde günde tek doz alınarak kullanılmasına olanak sağlar. Yarıömrü 3-5 saat olmasına rağmen, lipid zarlarına yüksek bağlanışı nedeniyle terapötik aktivitesi 24 saat devam eder. Diğer dihidropiridin kalsiyum antagonistlerine benzer şekilde baş ağrısı, al basması ve periferik ödem gibi yan etkileri vardır.

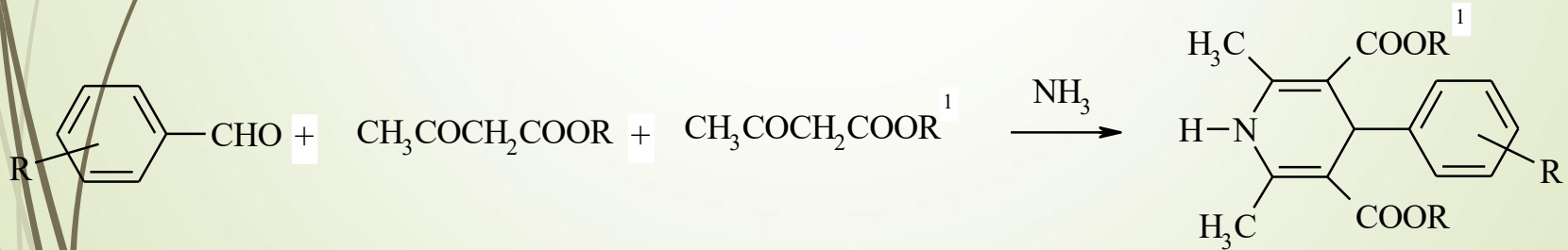


## 1,4-Dihidropridin türevlerinin sentezleri:

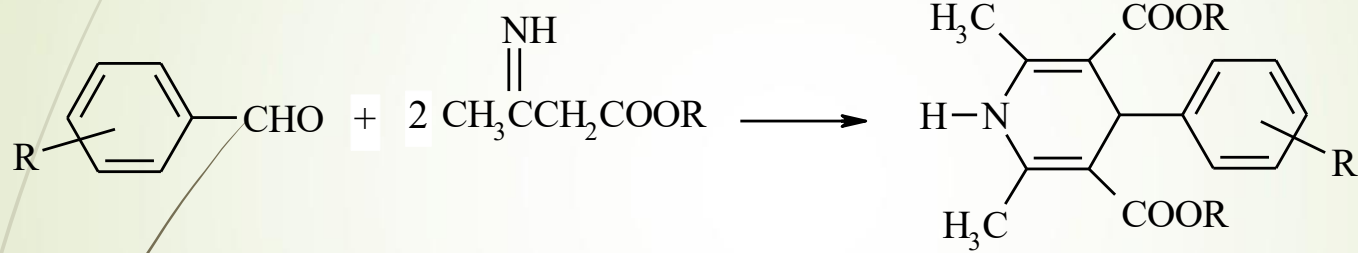
1,4-Dihidropridin türevleri Hantzsch 1,4-Dihidropridin senteziyle elde edilirler. Aromatik aldehid, asetoasetik asit esterleri ve amonyak, basınç altında veya uzun süre reaksiyona sokulur. (-3H<sub>2</sub>O)



Ester gruplarının farklı olması durumunda değişik asetoasetik asit esterleri kullanılır.



Sentez işlemi, asetoasetat türevi yerine uygun aminokrotonoat türevleri kullanılarak da gerçekleştirilebilir. (-NH<sub>3</sub>, -H<sub>2</sub>O)



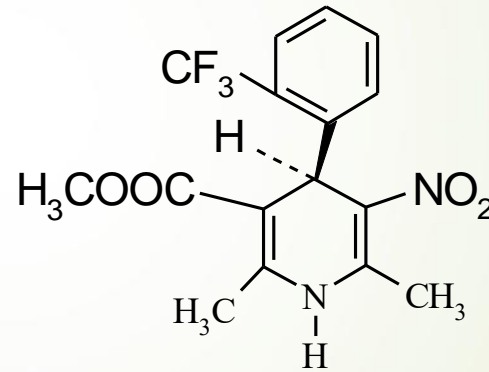
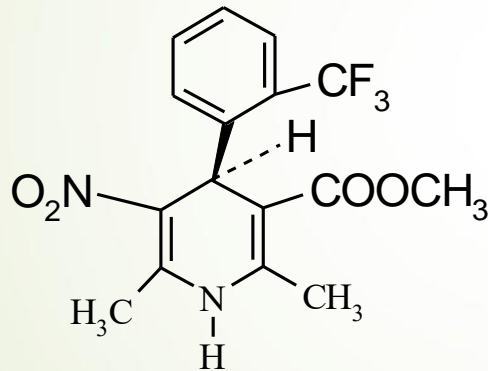
## Yapı-aktivite ilişkileri:

1,4-Dihidropridin türevleri üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda biyoyararlanımı artırma, etki süresini değiştirme ve yan etkilerini en aza indirmeye yönelik yapısal değişiklikler yapılmıştır. Bu grup bileşikler için ortaya konan yapı aktivite ilişkileri şöyle sıralanabilir.


- Optimum aktivite için 1,4-dihidropridin halkasının gerekli olduğu saptanmıştır. Etki için halkanın korunması gerekliliği vurgulanmaktadır. Halkanın oksidasyon veya redüksiyonu aktiviteyi düşürmektedir.
- Nifedipin temel yapısı üzerinde yapılan en önemli değişiklikler, 3 ve 5 nolu konumlarda bulunan ester fonksiyonu üzerinde olmuştur. 3. ve 5. konumlardaki ester sübstitüentleri 1,4-dihidropiridin aktivite ve seçiciliklerini büyük ölçüde etkiler. 3. ve 5. konumlarında farklı ester sübstitüentleri bulunan bileşiklerin, aynı sübstitüentleri taşıyanlara oranla daha kuvvetli vazodilatör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. 3 ve 5 nolu konumlarda farklı sübstitüentlerin bulunması, yapıya şiral bir merkez kazandırmakta ve bu bileşikler için iki ayrı stereoizomerden söz etmek mümkün olmaktadır. Bu stereoizomerler, farklı etkiler gösterebilirler.

Dihidropiridin halkasının 4 nolu konumunda asimetric merkez bulunması durumunda enansiyomerlerde etki agonist-antagonist olabilmektedir. Bay K 8644, bu duruma örnek verilebilir.

(-) R Bay K 8644  
ANTAGONIST




(+) R Bay K 8644  
AGONIST




•Ester fonksiyonunun açıl, amit, sülfonil, nitril gibi çeşitli karbonil fonksiyonlarıyla yer değiştirmesi kalsiyum modülasyonuna neden olan ilaçların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Açıl fonksiyonunun bir ve /veya ikisinin halka içine alındığı bileşiklerde de benzer etkiler gösterilmiştir. Ester fonksiyonlarının lakton şekline dönüştürülmesiyle kazanılan türevlerde agonist-antagonist etkiler görülmektedir.

•2. ve 6. konumlarda küçük alkil gruplarının bulunması optimum aktiviteye neden olmaktadır. 2,6-Dimetil sübstitüsyonu aktivite için en uygundur. Bununla beraber, alkil grubunun yerine amino, siyano veya formil grubunun getirildiği bileşiklerde de aktivite görülmektedir.



•4. Konumda sübstitüe bir aril ve/veya heteroaril yapısı taşıyan bileşikler idealdir. Bunlarda farklı sübstitüentlerin aktivite üzerine etkisi incelenmiştir. En aktif olanlar, o-sübstitüe fenil türevler olup, m- sübstitüefenil türevler daha az aktiftir. Ancak benzen halkasındaki p-sübstitüsyonun aktivitede bir miktar azalmaya neden olduğu bilinmektedir. 4. konumdaki fenil halkasının o-konumunda; nitro, siyano, triflorometil, sülfonil ve klor gibi elektron çeken sübstitüentlerin, elektron veren gruplara kıyasla aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir.

•Sterik faktörlerinde aktivite üzerine oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. 1,4-dihidropiridin yapısı taşıyan bileşiklerde fenil halkasına o- sübstitüsyon, halkanın uzaysal konumlanmasını kısıtlar ve halka bu sübstitüentle 3,5-diester sübstitüentleri arasındaki etkileşmeyi minimuma indirmek için 1,4-dihidropiridin halkasına dik pozisyonda konumlanır. Dihidropiridin halkası kayık konformasyonunda olup fenil halkasının orto konumunda hidrojen dışında gruplar içeren bileşiklerde halka bükülmesinin en düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir. Halkanın bükülme miktarı ile sübstitüe olmamış bileşiğin ve o- ve m-sübstitüe türevlerin göreceli aktiviteleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Fenil halkasının o- ve/veya m- konumlarından disübstitüsyonu aktivite açısından uygundur.



•İlacın biyoyararlanımını geliştirmek için 1,4-dihidropiridin yapısına 1 nolu konumdaki azot atomu üzerinde durulmuş ve bu konumun sübstitüent içermemesi gerektiği vurgulanmıştır.

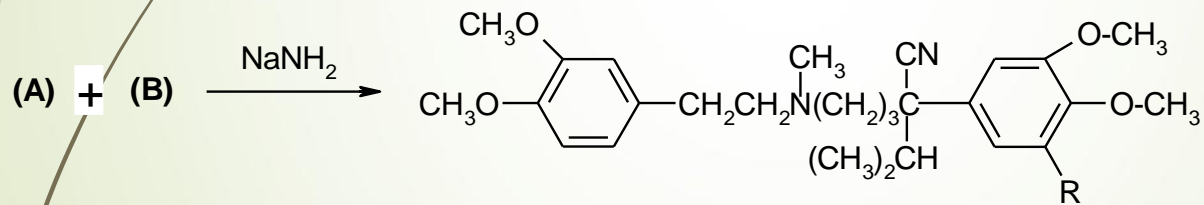
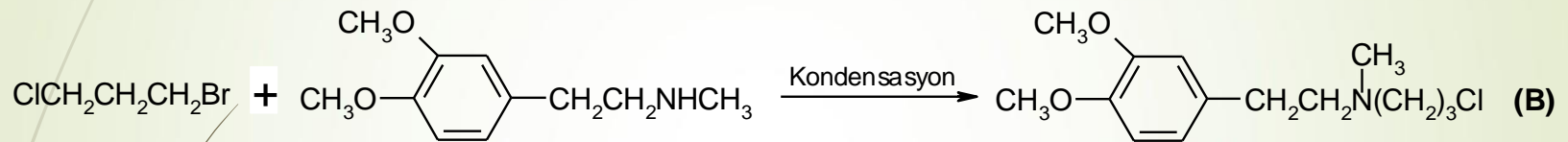
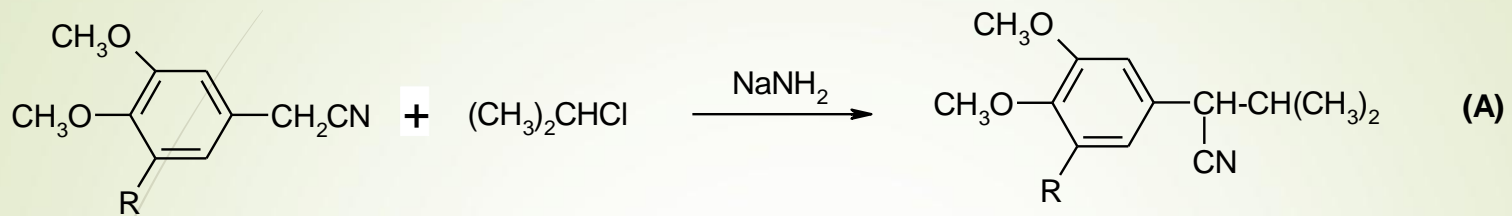
•1,4-dihidropiridin yapısının 4. konumunda sübstitüent içeren bileşikler etkisini, 3. ve 5. konumlardaki ester gruplarını oluşturan sübstitüentlerse vasküler seşiciliği etkilemektedir.



### 8.3.2. Verapamil analogları

Grubun en önemli üyesi verapamil olup galopamil daha sonra geliştirilmiştir. Verapamil başlangıçta beta-reseptör blokörü olarak düşünülmüş bir ilaçtır. Kimyasal yapı olarak papaverine benzer. Kalsiyumun kardiyovasküler sistemdeki önemi ve rolü ortaya konduktan sonra verapamilin kalsiyum antagonist etkili bir bileşik olduğu görülmüştür.

Bu gruptaki iki bileşik verapamil ve galopamil, rasemat şekilde hazırlanırlar. Bileşiklerin sentezi için; 3,4-dimetoksifenilasetonitril/2,3,4-trimetoksifenilasetonitrilin izopropil klorürle sodyum amidür varlığında alkillenmesi ile 2-(3,4-dimetoksifenil)-2-izopropilasetonitril/2-(2,3,4-trimetoksifenil)-2-izopropilasetonitril elde edilir. 1-Bromo-3-kloropropan ve N-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-N-metilaminin kondenzasyonu ile elde edilen N-(3-kloropropil)-N-metil-N-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]amin, sodyum amidür varlığında, 2-(3,4-dimetoksifenil)-2-izopropilasetonitril/2-(2,3,4-trimetoksifenil)-2-izopropilasetonitril ile reaksiyona sokularak bileşiklerin sentezi tamamlanır.



**R = -H : Verapamil+**

**R = -OCH<sub>3</sub> : Galopamil+**

**R = -H: Verapamil<sup>+</sup>:** ISOPTİN Ampul 2.5 mg/ml (2ml) [ABBOTT], FIBROCARD L.P. 240 mg [GALEPHARMA], ISOPTİN Film tb. 40-80-120 mg [ABBOTT], ISOPTİN SR 240 mg [ABBOTT], ORMİL Film tb. 40 mg [ATABAY]; Kombine verapamil-trandolapril TARKA Film tb: 180/2 mg [ABBOTT], TARKA FORTE Film tb: 240/4 mg [ABBOTT]


$\alpha$ -[3-[[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]metilamino]propil]- $\alpha$ -izopropil-3,4-dimetoksi fenasetonitril;

$\alpha$ -[3-[[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]metilamino]propil]-3,4-dimetoksi- $\alpha$ -(1-metiletil)benzenasetonitril;


5-[(3,4-Dimetoksifenetil)metilamino]-2-(3,4-dimetoksifenil)-2-izopropilvaleronitril

**R = -OCH<sub>3</sub>: Galopamil<sup>+</sup>:**  $\alpha$ -[3-[[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]metilamino]propil]- $\alpha$ -izopropil-3,4,5-trimetoksi fenasetonitril;

5-[(3,4-Dimetoksifenetil)metilamino]-2-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-izopropilvaleronitril



Düz kas hücrelerinde ve kalp iletim sistemi hücrelerinde  $Ca^{++}$  'un hücre içine girişini engellerler. Sonuçta vasküler düz kas tonusu ve periferik damar direncini azaltırlar. Supraventriküler aritminin yanı sıra tansiyon tedavisinde de kullanılışları vardır. Kalsiyumun kalp ve damar düz kasına girişini engelleyerek kalbin iletim sistemini etkilerler. Verapamil, periferik koroner dilatör bir ilaç olup koroner kan akımını artırır. Vasküler düz kas tonusu, periferik damar direncini ve miyokardın oksijen gereksinimini azaltır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, verapamilin inaktive edilmiş kalsiyum kanallarına yüksek affinite gösterdiğini açıklamıştır.

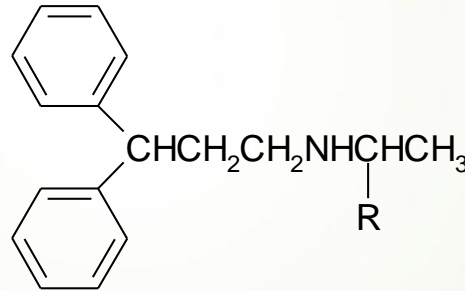


Verapamil ve analogları, iyonize olarak kanalın sistolik yüzeyine bağlanırlar. Verapamil ve türevleri, oral alımı takiben gastrointestinal kanaldan hızlı absorbe olurlar. %90 oranında plazma proteinlerine bağlanırlar. Plazma yarı-ömrü 2-7 saattir. Kabızlık, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon yapabilir.

Verapamil ve galopamil, asimetric merkez taşımaktadırlar. Bu ilaçların (-) enansiyomerleri (+) enansiyomerlerinden invitro ve in vivo olarak 10 kat daha etkilidir. Ayırım zorluğu yanı sıra, oral verildiklerinde tekrar rasemize olduklarından rasemik türevleri tedavide kullanılır.

### 8.3.3. Difenilalkil aminler

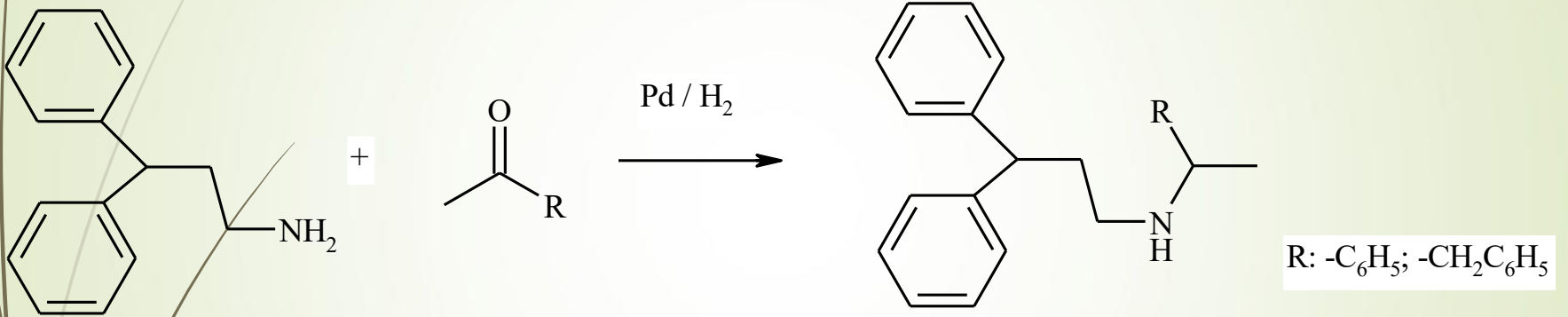
Kalsiyum antagonist aktivite gösteren bu bileşikler, amin yapısı içerirler. İskemik kalp hastalıklarında ikinci tercih edilen ilaç grubunu oluştururlar. Koroner sklerozlu hastalardaki etkileri şüphelidir.



**R= -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : Fendilin<sup>+</sup> : N-(1-Feniletıl)-3,3-difenilpropilamin**

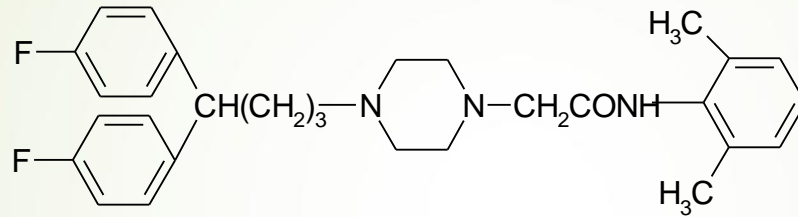
**R= -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : Prenilamin<sup>+</sup> : N-(1-Benziletıl)-3,3-difenilpropilamin**

Fendilin ve prenilamin sentezi için, 3,3-difenilpropilaminin uygun keton türevi ile redüktif alkilasyonu yapılır.



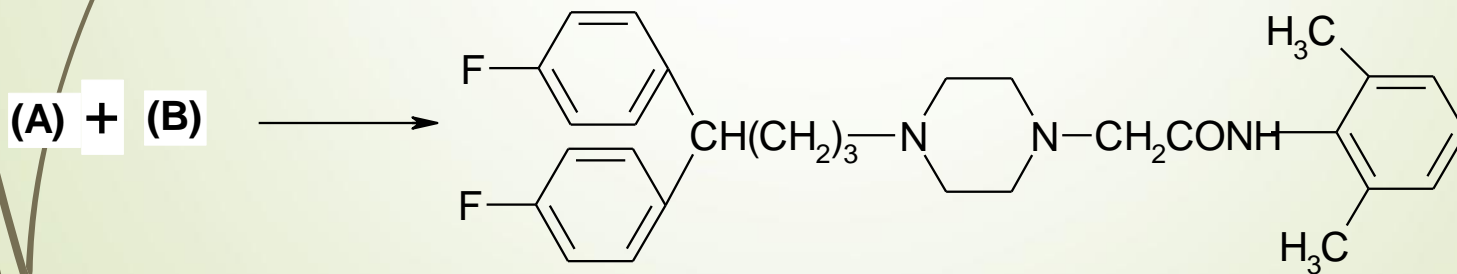
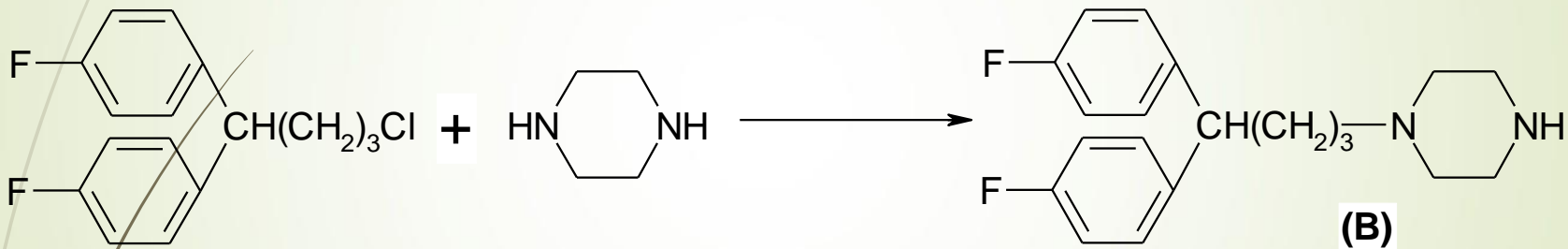
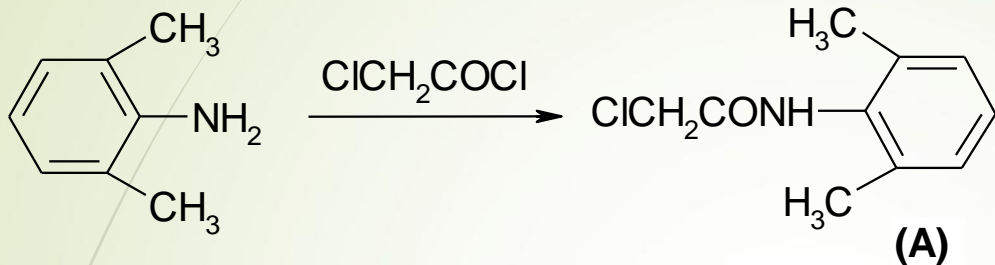
Fendilin, koroner kalp hastalıklarının tedavisinde HCl tuzu şeklinde kullanılan bir vazodilatördür. Prenilamin angina pectoris tedavisinde profilaktik olarak kullanılır. Kalsiyum kanal bloke edici etkisi de bilinmektedir. Prenilamin, laktat tuzu şeklinde oral yoldan kullanılır. kullanımı takiben bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal şikayetler ve sedasyon gibi yan etkiler bildirilmiştir.


**Lidoflazin<sup>+</sup>** : 1-[4,4-Di(4-fluorofenil)butil]-4-[(2,6-dimetilanilinokarbonil)metil] piperazin



**Sentezi** : Kloroasetil klorürün 2,6-dimetilanilini açillemesi sonucu oluşan  $\alpha$ -kloro-2,6-ksilidit, 1-[4,4-Di(4-fluorofenil)butil]piperazin ile kondanse edilerek lidoflazin elde edilir.

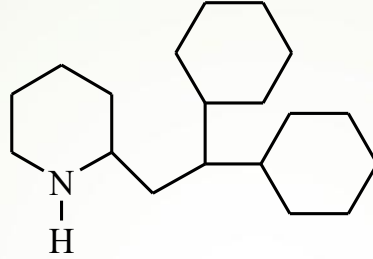






Lidoflazin, angina pektorisin uzun süreli tedavisinde kullanılır. Düz kaslarda kalsiyum kanal blokörü etkileri de vardır. Oral kullanılır. Baş ağrısı ve gastrointestinal şikayetlere sebep olabilir. Ayrıca aritmi yaptığı da bildirilmiştir.

## Perhekzilin+: 2-(2,2-Disikloheksiletil)piperidin

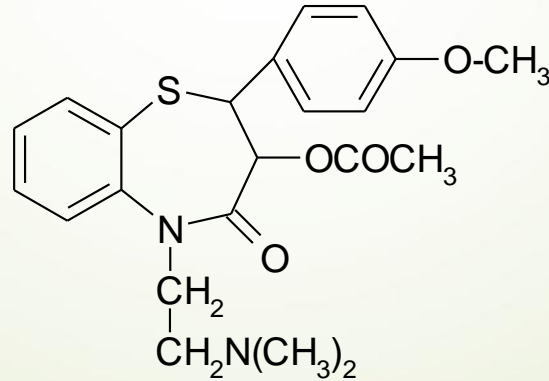



Perhekzilin, diğer antianginal ilaçlara cevap vermeyen hastalarda tercih edilen bir ilaçtır. Maleat veya hidroklorik asit tuzu şeklinde kullanılır. Kalsiyum antagonisti etkileri saptanmıştır. Antiaritmik özelliği de bulunmaktadır. Gastrointestinal kanaldan absorbe olur. Gastrointestinal şikayetler, plazma lipit anomalileri, tremor, ürtiker yan etkileri vardır.

### 8.3.4. Diğer İlaçlar:

**Diltiazem+** : DİLTİCARD SR 12 saat sürekli salım sağlayan tb. 30-60-90-120-240 mg [MUSTAFA NEVZAT], DİLTİAZEM Liyofilize enjektabl 25 mg 1Amp. [MUSTAFA NEVZAT], ALTİZEM SR Mikropellet kapsül 60-120 mg [NOBEL]

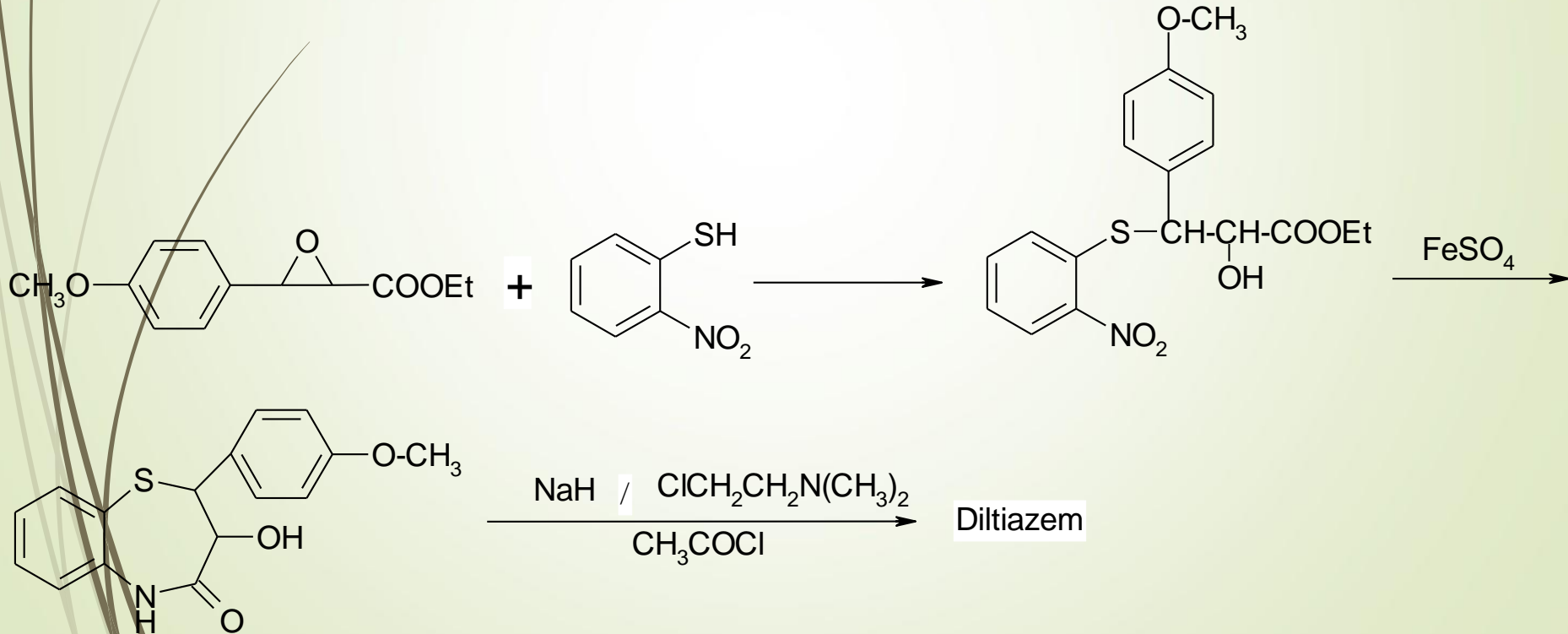
(+)-Cis-5-[2-(Dimetilamino)etil]-2,3,4,5-tetrahidro-2-(4-metoksifenil)-3-asetoksi-4-okso-1,5-benzo[b]tiyazepin






Diltiazem L kanalları aracılığıyla düz kas hücrelerine transmembran kalsiyum girişini doza bağlı olarak inhibe eden kalsiyum kanal blokörü bir ilaçtır. İskemik kalp hastalıklarının tedavisinde HCl tuzu şeklinde kullanılır. Diltiazem 2. ve 3. konumlarında iki asimetric merkez içerir. Aktif olarak tedavide kullanılan 2,3-cis (+)enansiyomeridir. Absorpsiyonu %100 olup yüksek ilk geçiş etkisi nedeni ile %40-45 biyoyararlanım gösterir. Sindirim sisteminde büyük ölçüde absorbe olur. Plazma proteinlerine büyük ölçüde bağlanır. 3-4 saatte maksimum kan düzeyine erişir. Plazma yarı-ömrü 2-11 saattir. Periferik arterleri genişletir. Antiaritmik özelliği de bilinmektedir. Oksijen tüketimini ve kalbin yükünü azaltır. Şiddetli bradikardide ve hamile bayanlarda kullanılması önerilmez. Gastrointestinal rahatsızlıklar, deri döküntüleri ve iştahsızlık bilinen yan etkileridir.

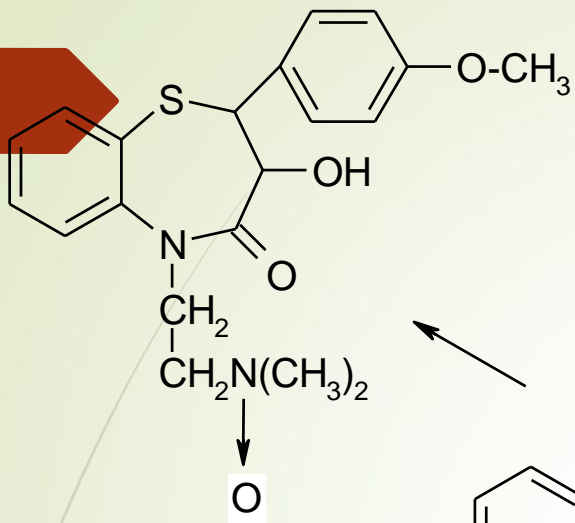
**Sentezi:** trans-4-metoksifenil glisidik asit etil esteri ve 2-nitrofenol ile eritro diastereomer 3-(4-metoksifenil)-3-(2-nitrofenil)merkapt-2-hidroksipropiyonik asit etil esteri hazırlanır. Bileşiğin demir-II-sülfat ile redüktif siklizasyonu sonucu benzotiyazepin halkası kapatılır. 3. konumdan asetilasyon, 5. konumdan 2-dimetil-aminoetilasyonla diltiazem elde edilir.



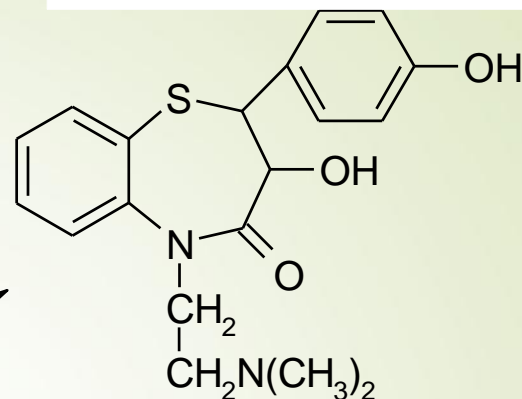


Diltiazemin ana metaboliti 3-deasetil türevidir. Oluşan deasetil türevi aktif olup yarılanma ömrü oldukça uzundur. Diğer metabolitler, N-oksit, O-demetil ve N-demetil analogları olup aktiftirler. Ancak %0.2-4'ü değişmeden elimine olur:

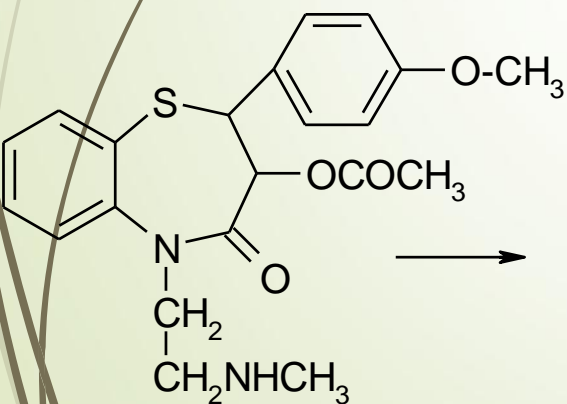
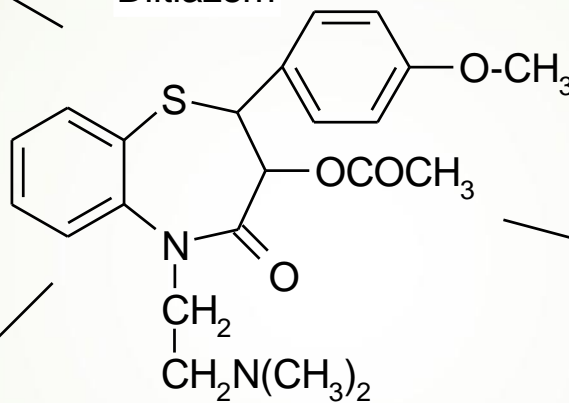
Desasetildiltiazem N-oksit



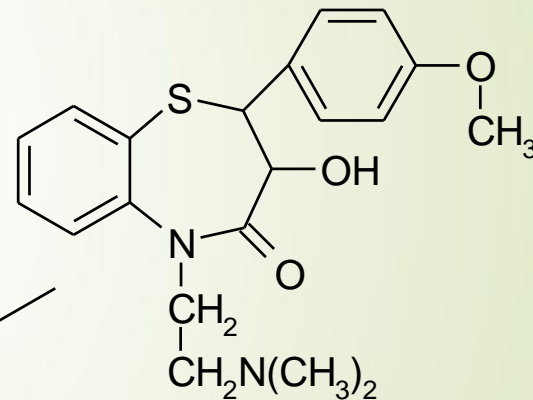
Desasetil O-desmetildiltiazem



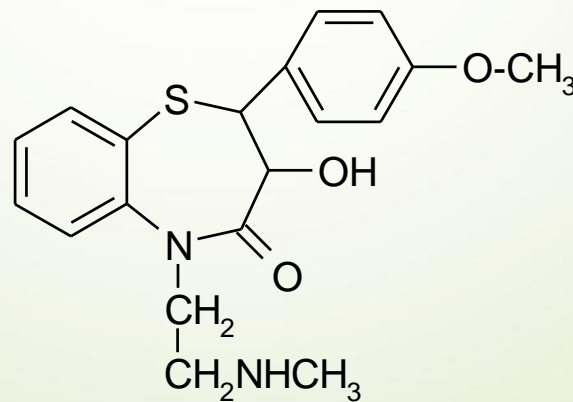
Diltiazem



N-Monodesmetildiltiazem



Desasetidiltiazem




Desasetilmonodesmetildiltiazem



### 8.3.5. Genel Olarak Kalsiyum Antagonistleri (Kalsiyum kanal blokörleri) İlaçların Ortak Özellikleri

Damar düz kas hücrelerinin membranındaki voltaja-bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek eksitasyon sırasında bu kanallardan hücre içine  $Ca^{++}$  girişini inhibe ederek vazodilatör etki yaparlar. Vazoselektif olmayanlar, ayrıca miyokard ve diğer kalp hücrelerinin membranındaki voltaja-bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını da bloke ederek, kalbi deprese ederler ve kalp debisini azaltırlar. Kalsiyum kanal blokörleri, kimyasal yapılarına göre 4 gruba ayrılırlar:

1. 1,4-Dihidropridin (DHP) türevleri
2. Verapamil analogları
3. Difenilalkilamin türevleri
4. Diğer İlaçlar




Bu dört grubun kalsiyum kanal proteini üzerindeki bağlanma yerleri farklıdır.

Antihipertansif olarak kullanılmaları ilave olarak antianginal olarak ve vazoselektif olmayanlar antiaritmik olarak da kullanılırlar. Hafif ve orta dereceli esansiyel HT'da monoterapi olarak kullanılabilirler. Vazodilatör etkileri, arteriyollerde venüllerdekine göre çok daha belirgindir. Arteriyel kan basıncını düşürmelerine rağmen, diğer bazı gruptaki ilaçların aksine, serebral ve böbrek kan akım hızında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma yapmazlar.

HT tedavisinde, DHP türevleri, vazoselektif oldukları için daha fazla tercih edilirler.

Kendi içlerinde en önemli farklılıkları etki süreleriyle ilişkilidir.



Ortak yan tesirleri; baş ağrısı, baş dönmesi, yüz kızarması, yüzde ve bacaklarda yanma hissi, ayak bileği ödemi, çarpıntı ve bazen taşikardi, hipotansiyon, kesiklik ve konstipasyondur.

Verapamil, DHP türevlerinden farklı olarak, belirgin kardiyak (negatif inotrop, negatif kronotrop ve dromotrop) etkinlik gösterir. Beta-blokörlerle beraber kullanılmamalıdır. Galopamil, yapıca ve farmakolojik etki profili bakımından verapamile benzer.

Diltiazem, verapamile göre daha zayıf kardiyak etkinlik gösterir. Beta-blokörlerle beraber kullanılırken dikkatli olunmalıdır.



# ANTIANGİNAL İLAÇLAR