

Kalsiumkanavan salpaajat

Kalsiumkanavan salpaajat ovat lääkeaineita, jotka estävät selektiivisesti kalsiumin virtausta solun ulkoisesta tilasta solun sisään. Tällöin vapaan kalsiumin määrä solulimassa vähenee, ja sen myötä sileän lihaksen ja sydämen supistumisedellytykset heikkenevät. Eri kalsiumkanavan salpaajien vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon poikkeavat huomattavasti toisistaan. Jotkut niistä laajentavat melko selektiivisesti verisuonia, toiset heikentävät myös sydämen supistuvireyttä sekä harventavat sykettä ja pienentävät minuuttitulavuutta. β -salpaajien ohella ne ovat saaneet vakaan aseman sydän- ja verenkiertosairauksien hoidossa (ks. luku 36).

Suomessa oli vuonna 2000 käytössä kaikkiaan kymmenen kalsiumkanavan salpaajaa: verapamiili, diltiatseemi ja kahdeksan verisuoniselektiivistä dihydropyridiinijohdosta (amlodipiini, felodipiini, isradipiini, lerkanidipiini, nifedipiini, nilvadipiini, nimodipiini, nisoldipiini). Kalsiumkanavan salpaajien tärkeimmät käyttöaiheet ovat kohonnut verenpaine ja angina pectoris. Verapamiilia käytetään myös rytmihäiriölääkkeenä. Tässä luvussa käsitellään kalsiumkanavan salpaajien vaikutusmekanismeja ja farmakologisia ominaisuuksia. Kalsiumkanavan salpaajien kliinistä käyttöä sepelvaltimotaudin ja verenpainetaudin hoidossa käsitellään tarkemmin luvussa 36.

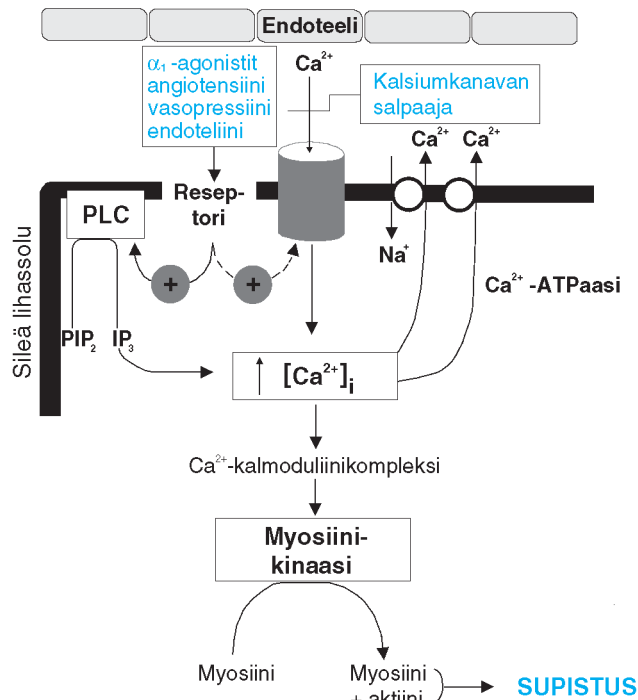
Vaikutusmekanismi

Kalsiumkanavan salpaajien vaikutusmekanismin ymmärtämiseksi on tarpeen tuntea kalsiumin merkitys sileän lihaksen supistumista- ja depolarisaatiojohtuun kalsiumin ja vain vähän natriumin virtauksesta soluun. Lihaksen supistumista määrää puolestaan sytoplasman vapaana oleva kalsium.

Kalsiumin pitoisuus solun ulkopuolella on noin 10 000 kertaa suurempi kuin vapaan kalsiumin pitoisuus solun sisällä. Ca^{2+} -ionit virtaavat soluun kalsiumkanavien kautta (ns. hitaat kanavat), jotka aktivoituvat paljon hitaammin kuin Na^{+} -ionien menoa soluun säätelevät ns. nopeat kanavat. Hitaita kalsiumkanavia on kahdenlaisia, jännitteen säätelemiä ja reseptorien säätelemiä (kuva 34-1). Solukalvon depo-

- *kalsiumin vaikutus lihassoluun*
 - *sileä lihas*

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkkeineet



Kuva 34-1. Kaavio kalsiumionien ja kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksista sileään lihassoluun; PLC = fosfolipaasi C, PIP_2 = fosfatidyylinositolidifosfaatti, IP_3 = inositolitrifosfaatti.

larisoituessa jännitteen säätelemä kalsiumkanava aukeaa ja kalsiumia virtaa soluun. Vapaiden Ca^{2+} -ionien pitoisuuden kasvu sytosolissa aiheuttaa sileälihassolussa lihaskontraktioon johtavan biokemiallisen tapahtumaketjun.

Reseptorivälitteinen mekanismi puolestaan aktivoituu reseptoriin sitoutuvan agonistin, kuten noradrenaliinin, vaikutuksesta. Agonisti käynnistää solukalvossa biokemiallisen tapahtuman, joka johtaa kalsiumin vapautumiseen solulimakalvostosta solulimaan. Tämä puolestaan lisää kalsiumin virtausta solun ulkopuolelta soluun ilman solukalvon depolarisaatiota. Paitsi jännitteen säätelemien ja reseptorivälitteisten kanavien kautta, kalsiumia pääsee soluun myös passiivisesti solukalvon läpi. Näiden mekanismien ohella mm. verisuonen venytys lisää kalsiumvirtaa suonen seinämän soluihin.

Sileälihassolussa soluliman kalsiumpitoisuuden kasvu lisää Ca^{2+} -ionien ja kalmoduliinin muodostaman kompleksin määrää. Tämän seurauksena myosiinikinaasi aktivoituu ja myosiini fosforyloituu saaden siten lihassupistukseen tarvitsemansa energian. Myosiini- ja aktiinisäikeet liukuvat toistensa lomaan ja aiheuttavat verisuonen sileän lihaksen supistuksen. Kalsiumia pumppaa solusta aktiivisesti ulos Ca^{2+} -ATPaasista riippuvainen mekanismi tai se vaihtuu natriumiin (kuva 34-1).

34. Kalsiumkanavan salpaajat

Sydänlihaksessa jännitteen säätelmä kalsiumkanava aukeaa, kun nopea Na^+ -välitteinen depolarisaatio on pienentänyt solukalvon jännite-eron -90 mV :sta -60 mV :n tasolle. Kalsiumin virtaus soluun on hidasta, ja se kestää herätepotentiaalin tasannevaiheen ajan. Sydänlihaksen soluissa kalsium sitoutuu kalmoduliiniin sijasta troponiini C-jarruproteiiniin, joka lepotilassa estää lihassolujen supistuksen sydämessä. Kun kalsiumin aktivoiman troponiinin jarrutusvaikutus häviää, myosiinin ja aktiinin välinen estovaikutus loppuu ja lihassäikeet supistuvat. Sydämessä Ca^{2+} -ionit vaikuttavat aktiopotentiaalin syntyyn enemmän sinussolmukkeessa ja eteis-kammiosolmukkeen proksimaalisissa osissa kuin eteis-kammiosolmukkeen distaalisissa osissa tai sydänlihaksessa. Patologisissa tiloissa aktiopotentiaali voi syntyä kalsiumin välityksellä myös itse lihaskudoksessa.

Kalsiumkanavan salpaajat estävät kalsiumin virtausta soluun kalvojännitteen säätelien kalsiumkanavien kautta ja vähentävät välillisesti kalsiumin vapautumista solulimakalvostosta. Jännitteen säätelmiä kalsiumkanavia tunnetaan ainakin neljänlaisia: 1) L-tyypin ("long-lasting") kanavat, jotka avautuvat suunnilleen koko aktiopotentiaalin ajaksi, 2) T-tyypin ("transient") kanavat, jotka avautuvat ohimenevästi aktiopotentiaalin alussa, 3) N-kanavat ("neuronal"), joita on vain hermokudoksessa ja 4) P-kanavat, joita on Purkinjen soluissa.

Hoitoannoksina kalsiumkanavan salpaajat vaikuttavat lähinnä L-tyypin kalsiumkanaviin. Solukalvon herätepotentiaali avaa L-kanavan, jolloin Ca^{2+} -ioneja virtaa soluun. Kanavan sulkeuduttua uusi ärsyke voi avata sen vasta tietyn ajan kuluttua (kuva 34-2). L-tyypin kalsiumkanavat muodostuvat useasta eri alayksiköstä. Kalsiumkanavan salpaajat sitoutuvat stereospesifisesti sen α_1 -alayksikköön (kuva 34-3). Salpaajat muuttavat kanavan epäherkemmäksi kalsiumin virtausta lisääville tekijöille. L-kanavia on erityisesti verisuonten sileässä lihaksessa, sydämessä ja aivoissa. Sydämessä niillä on suurin merkitys sinussolmukkeessa ja eteis-kammiosolmukkeessa sekä johtoradassa.

Sytosolin kalsiumpitoisuuden pienenessä lihassäikeiden supistumisedellytykset heikkenevät ja sileä lihas rentoutuu. Eristetyn sydämen supistustilavuus pienenee, syke harvenee ja herätepotentiaalin johtuminen hidastuu. Intaktissa elimistössä sileään lihakseen ja sydämeen kohdistuvat kalsiumkanavan salpaajien suorat vaikutukset kuitenkin peittyvät osin tai kokonaan kompensoivien adrenergisten heijasteiden aktivoituessa. Poikkijuovaisessa lihaksessa kalsiumia on aina riittävästi saatavilla lihassupistusta varten, joten tahdonalaisen lihaksen toimintaan kalsiumkanavan salpaajat eivät vaikuta.

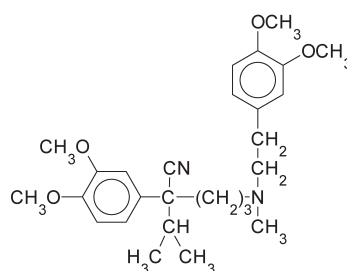
Eri kalsiumkanavan salpaajat sitoutuvat L-kanavissa hieman eri kohtiin, ja niiden sitoutumiskykykin vaihtelee. Kun lisäksi verenkierron perustonus sekä L-kanavien esiintyvyys ja luultavasti rakennekin verenkierron eri alueilla vaihtelevat, kalsiumkanavan salpaajien vaikutukset poikkeavat huomattavasti toisistaan. Suurimmat erot ovat dihydropyridiiniiryhmän ja verapamiilin sekä diltiatseemin välillä, mutta myös dihydro-

o sydän

• kalsiumkanavan salpaus

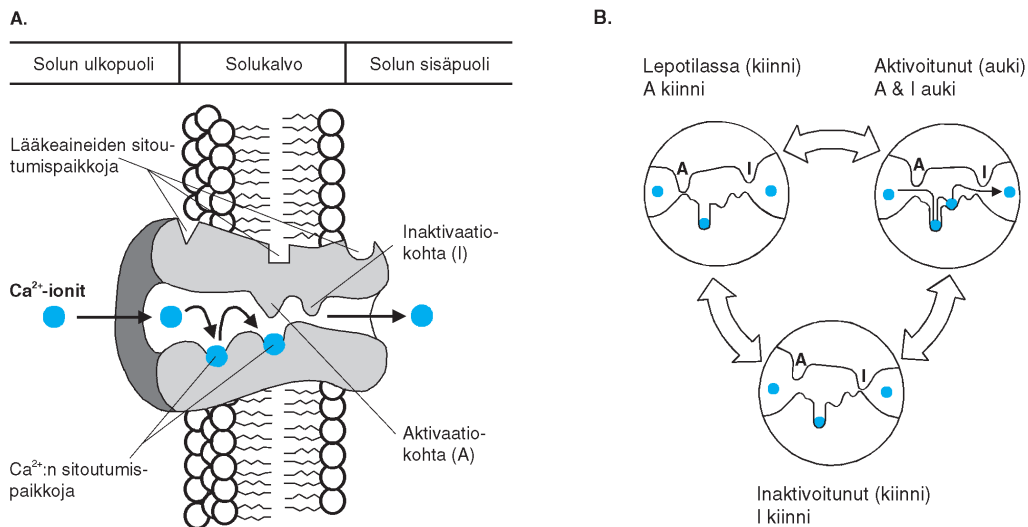
o L-tyypin kanavat

o vaikutus lihassoluun



Verapamiili

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkkeineet



Kuva 34-2. Kalsiumkanavan rakenne (A) ja kaavio sen toiminnasta solukalvolla (B).

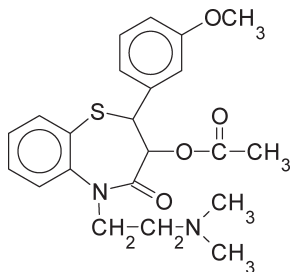
pyridiinin kesken on eroja. Myös T-kanavia salpaavia lääkkeitä on kehitetty. L-kanavan salpaajien tapaan nekin rentouttavat verisuonia. Niistä mibefradiili oli lyhyen aikaa kliinisessäkin käytössä, mutta vedettiin markkinoilta ongelmallisten yhteisvaikutustensa vuoksi.

Vaikutukset

Kalsiumkanavan salpaajien vaikutukset kohdistuvat lähinnä sydämeen, verisuoniin sekä keuhkojen ja ruoansulatuskanavan sileään lihakseen.

• *sydän*

Eristetyssä sydämessä kalsiumkanavan salpaajilla on selvä negatiivinen ino- ja kronotropinen vaikutus. Ne hidastavat myös eteis-kammiojohtumista ja pidentävät refraktariaikaa, jolloin uuden herätepotentiaalın syntyminen viivästyy ja johtuminen hidastuu. Ne laajentavat sepelvaltimoita ja lisäävät verenvirtausta sydänlihakseen. Ne laukaisevat myös sepelvaltimoiden spasmeja ja lievittävät näin patologisesta suonten supistuksesta johtuvia angina pectoris -kohtauksia. Perifeeristen vastussuonten laajenemisen ja eräiden kalsiumkanavan salpaajien aiheuttaman sydämen minuuttitilavuuden pienemisen vuoksi myös verenpaine laskee ja sydämen työmäärä ja hapenkulutus vähenevät.



Diltiazemi

• *verisuonet*

Kalsiumkanavan salpaajien verisuonia laajentava ja verenpainetta alentava vaikutus aktivoi adrenergisen heijasteen, joka vaikuttaa sydämen toimintoihin vastakkaisesti kuin suorat sydäntä vaimentavat ominaisuudet. Jos vasodilataatio on voimakas, suorien ja epäsuorien sydänvaikutusten summana syke saattaa tihentyä, mikä ei ole suotavaa angina pectoris -potilailla. Kalsiumkanavan salpaajan käytön kliiniseen vasteeseen vaikuttavat annos, lääkkeineen ”selektiivisyys” sydämeen ja verisuoniin sekä hemodynaamiset heijasteet, jotka ovat riippuvaisia potilaan kliinisestä tilasta. Kalsiumkanavan salpaajien

34. Kalsiumkanavan salpaajat

Taulukko 34-1. Verapamiilin, diltiatseemin ja dihydropyridiinien sydän- ja verisuoni-vaikutukset.

	Verapamiili	Diltiatseemi	Dihydropyridiinit
Verisuoniselektiivisyys	0	+/0	+
Vasodilataatio	+	+	++
Syketaajuus	↓	↓/0	↑/0
Eteis-kammiojohtuminen	↓	↓/0	0
Sydänlihaksen supistuvuus	↓	↓/0	0

Vaikutus tai ominaisuus: 0 = puuttuu, +/- = heikko tai puuttuu, + = on, ++ = huomattava, ↑/0 = lisääntyy vähän tai ei lainkaan, ↓/0 = vähenee vähän tai ei lainkaan, ↓ = vähenee.

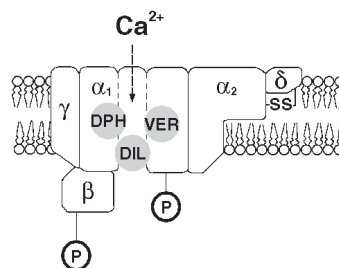
sydän- ja verenkiertovaikutuksia on kuvattu yksityiskohtaisesti taulukossa 34-1.

Kalsiumkanavan salpaajien sileää lihasta rentouttava vaikutus ei rajoitu pelkästään verisuoniin, vaan se kohdistuu myös muihin elimiin, kuten ruoansulatuskanavaan ja hengitysteihin. Tämän takia ne aiheuttavat toisinaan mm. ummetusta. Keuhkoputkia laajentavien ominaisuuksiensa vuoksi niitä voidaan antaa turvallisesti astmaa sairastaville. Eräillä kalsiumkanavan salpaajilla on myös heikko puudutevaikutus. Lisäksi ne estävät trombosyyttien aggregaatiota *in vitro*, mutta toistaiseksi tämän ilmiön käytännön merkitys on epäselvä.

Farmakologisten vaikutusten vertailu

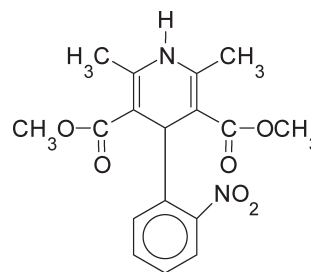
Farmakologisten vaikutustensa perusteella kalsiumkanavan salpaajat voidaan jakaa kolmeen ryhmään. Ryhmään I kuuluvat dihydropyridiinijohdokset, kuten nifedipiini, jonka pääasiallinen vaikutus *in vivo* on verisuonten laajeneminen. Uudempia dihydropyridiinijohdoksia ovat amlodipiini, felodipiini, isradipiini, lerkanidipiini, nilvadipiini, nimodipiini ja nisoldipiini. Ryhmän II aineet – kuten verapamiili ja diltiatseemi – vaikuttavat enemmän sydämen toimintaan. Kolmanteen ryhmään voidaan sijoittaa lääkeaineet, joilla on myös muita ominaisuuksia, kuten kalmoduliinia ja nopeaa Na⁺-K⁺-virtaa estäviä vaikutuksia. Tällaisia aineita ovat mm. sinnaritsiini, joka on paremmin tunnettu antihistamiinina, sekä eräät psykoosilääkkeinä käytetyt neuroleptit. Tämän kolmannen ryhmän aineita ei käsitellä tässä luvussa.

Kalsiumkanavan salpaajat eroavat toisistaan monessa suhteessa (taulukko 34-1). Verapamiili on rakenteeltaan fenyylialkyylamiinijohdos, jolle tyypillistä on melko voimakas sydänlihasta hillitsevä ja eteis-kammiojohtumista hidastava vaikutus. Päinvastoin kuin dihydropyridiinit, se harventaa myös sykettä ja tehoaa eräisiin sydämen rytmihäiriöihin. Tämä johtuu osin siitä, että verapamiili laajentaa vastussuonia vähemmän kuin dihydropyridiinit eikä adrenerginen heijaste kykene kumoamaan sen suoria sydäntä hillitseviä vaikutuk-



Kuva 34-3. Solukalvon L-tyyppin kalsiumkanavat ja niiden salpaus kaavamaisesti esitettynä; DHP = dihydropyridiini, VER = verapamiili, DIL = diltiatseemi, α – δ = rakenneproteiinit, P = fosforyloitumispaikka, SS = rikkisilta.

• muut elimet



Nifedipiini

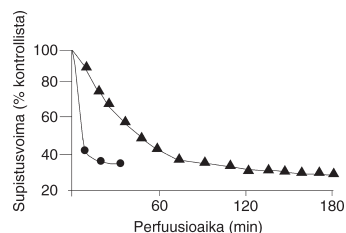
• dihydropyridiinit

• verapamiili ja diltiatseemi

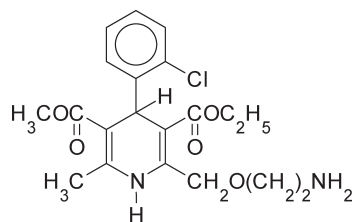
• muut

• vaikutusten erot

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet



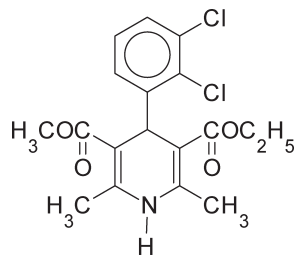
Kuva 34-4. Amlodipiinin ja nifedipiinin kalsiumkanaviin aiheuttaman salpauksen kehitys eristetyssä marsun sydämessä; ▲ = amlodipiini, ● = nifedipiini.



Amlodipiini

- imeytyminen

- eliminaatio



Felodipiini

sia, toisin kuin dihydropyridiinejä käytettäessä. Toisaalta dihydropyridiinitkin hillitsevät eristetyn sydämen toimintaa, mutta *in vivo* voimakkaan vasodilataation käynnistämä verenkiertoheijaste peittää niiden suorat sydänvaikutukset.

Diltiatseemi kuuluu kemiallisesti bentsotiatsepiineihin, ja se joittuu vaikutusprofiiltaan lähemmäksi verapamiilia kuin dihydropyridiinejä. Kalsiumkanavan salpaajien verenpainetta vähentävä vaikutus perustuu pääosin vastussuonten laajenemiseen, mutta verapamiili ja pienemmässä määrin diltiatseemi pienentävät myös sydämen minuuttitilavuutta.

Pyrittäessä kehittämään yhä selektiivisempiä ja kineettisesti edullisempia kalsiumkanavan salpaajia on kliiniseen käyttöön tullut viime vuosina useita etupäässä nifedipiiniä muistuttavia dihydropyridiinejä. Amlodipiini eroaa muista dihydropyridiineistä siinä, että sen salpausvaikutus kalsiumkanavaan alkaa hitaammin kuin esim. nifedipiinin, millä seikalla saattaa olla kliinisestä merkitystä (kuva 34-4). Nimodipiinia käytetään lähinnä aivovaltimospasmin laukaisuun mm. subaraknoidaalivuodon yhteydessä. Nisoldipiini puolestaan on suunnattu lähinnä angina pectoriksen hoitoon.

Farmakokinetiikka

Kaikki kalsiumkanavan salpaajat imeytyvät hyvin ruoansulatuskanavasta. Niiden biologinen hyötyosuus on huomattavan alkureitin metabolian vuoksi kuitenkin enintään 20%, amlodipiinia, nifedipiiniä ja diltiatseemia lukuun ottamatta. Kalsiumkanavan salpaajat sitoutuvat runsaasti plasman proteiineihin. Pisin eliminaation puoliintumisaika on amlodipiinilla. Kaikki kalsiumkanavan salpaajat metaboloituvat maksassa lähes täysin ja vain pieniä määriä niistä erittyvät muuttumatta virtsaan. Maksametabolian vuoksi kalsiumkanavan salpaajilla on suhteellisen runsaasti farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Verapamiililla ja diltiatseemilla on aktiivisia metaboliitteja. Kalsiumkanavan salpaajien kineettiset ominaisuudet on esitetty taulukossa 34-2.

Taulukko 34-2. Kalsiumkanavan salpaajien farmakokineettiset ominaisuudet.

	Verapamiili	Diltiatseemi	Nifedipiini	Amlodipiini	Felodipiini	Isradipiini	Nilvadipiini	Nimodipiini	Nisoldipiini
Biologinen hyötyosuus (%)	≤20	30–40	50–60	60–80	15	17	14–19	10	6
Proteiineihin sitoutuminen (%)	90	80	90	97	≥99	97	98–99	≥99	>99
Puoliintumisaika (h)	3–7	4–5	4–5	35–45	10–16	8	15–20	5	10
Aktiivisia metaboliitteja	+	+	–	–	–	–	–	–	–
Eritty muuttumatta virtsaan (%)	< 3	< 4	0	< 10	0	0	0	0	0

Haitta- ja yhteisvaikutukset

Kalsiumkanavan salpaajat ovat yleensä melko siedettyjä. Niiden haittavaikutukset ovat ohimeneviä, ja hoito joudutaan keskeyttämään harvoin. Ne eivät vaikuta epäedullisesti seerumin lipideihin tai glukoosiaineenvaihduntaan. Eri valmisteiden vaikutusprofiilin erojen vuoksi haittavaikutuksetkin poikkeavat toisistaan (taulukko 34-3).

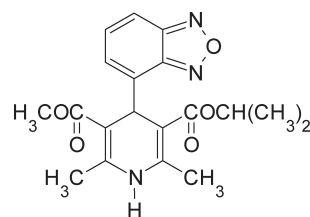
Dihydropyridiiniinien tyypillisiä haittavaikutuksia ovat päänsärky ja huimaus sekä ihon punoitus- ja kuumoitusoireet. Alaraajojen turvotusta esiintyy usein, mikä johtuu plasmaveden suodattumisesta laajentuneiden kapillaarisuonten läpi. Voimakkaan vasodilataation takia dihydropyridiiniinien käyttöön liittyy huomattava adrenerginen aktiivatio, joka peittää niiden suorat sydänvaikutukset. Sydämen syketaajuus ja minuuttitilavuus voivat kasvaa ja angina pectoris saattaa vaikeutua. Yksittäistapauksissa kalsiumkanavan salpaajat saattavat lisätä plasman maksaentsyymejä.

Verapamiilin tavallisin haitta on ummetus. Se laajentaa valtimoita vähemmän kuin dihydropyridiiniit. Siksi verapamiilin adrenerginen heijastevaikutuskin on heikompi, eikä tämä riitä peittämään sen suoria sydäntä hillitseviä vaikutuksia. Verapamiili ja diltiatseemi voivat harvoin herättää sykeä, huonontaa sydämen pumppauskykyä ja hidastaa herätteen johtumista etenkin eteis-kammiosolmukkeessa. Niinpä dihydropyridiinejä on pidettävä verapamiilia turvallisempina, jos on syytä pelätä, että potilaalle voi kehittyä sydämen vajaatoiminta tai herätteen johtumiskatkos eteis-kammiosolmukkeeseen. Tässä mielessä erityisen riskialttiita ovat potilaat, joiden sydänlihaksen toiminta on jo ennestään huonontunut tai joilla herätteen johtuminen sydämessä on hidastunut syystä tai toisesta. Verapamiilia on saatavana myös laskimoon annettavana valmisteena. Ruiskeeseen liittyy hypotonian ja joskus harvoin sydämen pysähdyksen vaara.

Kalsiumkanavan salpaajien yhteiskäyttö β -salpaajien ja joidenkin rytmihäiriölääkkeiden kanssa voi vaimentaa sydämen toimintaa liikaa tai aiheuttaa johtumiskatkoksen eteis-kammiosolmukkeeseen. β -salpaajat estävät dihydropyridiiniinien reflektoriset sydänvaikutukset, jolloin näiden suorat sydäntä hillitsevät ominaisuudet voivat jäädä vallitseviksi. β -salpaajahoito altistaa erityisesti laskimoon annettavan verapamiilin sydäntä deprimoiville vaikutuksille (sydämen-

- *haittavaikutukset*

- *dihydropyridiini*



Isradipiini

- *verapamiili*

- *diltiatseemi*

- *yhteisvaikutukset*

- *rytmihäiriölääkkeet*

Taulukko 34-3. Verapamiilin, diltiatseemin ja dihydropyridiiniinien haittavaikutusten vertailu.

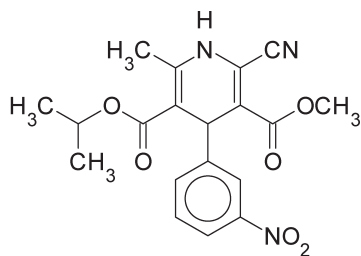
	Verapamiili	Diltiatseemi	Dihydropyridiiniit
Vasemman kammion toiminnan huoneminen		+/0	0
Bradykardia, eteis-kammiokatkos	+	+/0	0
Sydämen tykytytys, takykardia	0	0	+/0
Ummetus ym. vatsavaivat	++	+	+
Turvotukset	+/0	+/0	+
Punoitus, päänsärky, hypotonia, huimaus	+	±	+

Vaikutus tai ominaisuus: 0 = puuttuu, +/0 = heikko tai puuttuu, + = on, ++ = huomattava

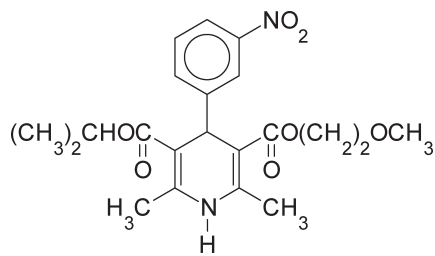
Valmisteita

Amlodipinum, amlodipiini (Norvasc®)
Diltiazemum, diltiatseemi (Cardizem®, Dilmin®, Dilpral®, Dilzem®)
Felodipinum, felodipiini (Hydac®, Logimax®, Plendil®, Unimax®)
Isradipinum, isradipiini (Lomir®)
Lercanidipinum, lerkanidipiini (Zanidip®)
Nifedipinum, nifedipiini (Adalat®, Adalat Oros®, Beta-Adalat®, Nif-Ten®, Nifangin®, Nifedemin®, Nifecor®)
Nilvadipinum, nilvadipiini (Escor®)
Nimodipinum, nimodipiini (Nimotop®)
Nisoldipinum, nisoldipiini (Syscor®)
Verapamilum, verapamiili (Isoptin®, Tarka®, Vermin®, Verpacor®, Verpamil®)

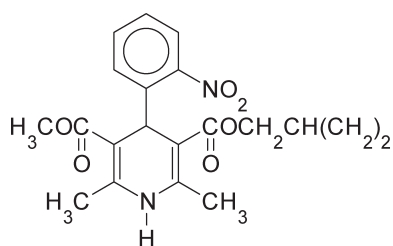
Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet



Nilvadipiini



Nimodipiini



Nisoldipiini

pysähdyksen vaara). Mm. vaikeassa angina pectoriksessa ja hoidolle resistentissä verenpainetaudissa kalsiumkanavan salpaaja on kuitenkin usein yhdistettävä β -salpaajaan, ja kolmantena on toisinaan annettava vielä verisuonia laajentavaa lääkettä.

- o digoksiini
- o muut

Jotkut kalsiumkanavan salpaajat lisäävät seerumin digoksiinipitoisuutta, eniten verapamiili. Lisäksi jotkut voivat lisätä midatsolaamin ja triatsolaamin sekä siklosporiinin pitoisuuksia seerumissa. Sytokromi P450 -entsyymijärjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden (simetidiini, erytromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli) anto puolestaan voi lisätä dihydropyridiinien pitoisuutta hidastamalla niiden metaboliaa. Myös greippimehu saattaa lisätä dihydropyridiinien pitoisuutta seerumissa. Entsyymi-induktorit (barbituraatit, antikonvulsivit, rifampisiini) puolestaan voivat nopeuttaa kalsiumkanavan salpaajien metaboliaa.

Pauli Ylitalo