

Dana Koroner Arterinde Serotonine Bağlı Kasılma Cevaplarında Verapamil ve Nitrendipinin İnhibitör Etkileri

INHIBITOR EFFECTS OF VERAPAMIL AND NITRENDIPINE ON SEROTONIN INDUCED CONTRACTION IN CALF CORONARY ARTERY

Ayşe Saide ŞAHİN*, Necdet DOĞAN**

* Yrd.Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD,

** Prof.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, KONYA

Özet

Amaç: S.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapılan bu in vitro çalışmada, dana koroner arter düz kasında verapamil ve nitrendipinin serotonin (5-HT)'e bağlı kasılma cevapları üzerine inhibitör etki güçleri karşılaştırılmış ve 5-HT ile bu iki antagonist arasındaki etkileşimin tipi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Dana koroner arter şeritleri % 95 O₂-%5 CO₂ karışımı ile gazlandırılan, 37°C'de Krebs-Henseleit solüsyonu içeren 25 ml organ banyosu içine alındılar. Kümülatif tarzda uygulanan 5-HT (10⁻⁹-10⁻⁴ M) ile maksimum kasılmaya ulaşıldı ve verapamil (10⁻⁹-10⁻⁴ M) veya nitrendipin (10⁻⁹-10⁻⁴ M) uygulanarak gevşeme cevapları elde edildi. Çalışmanın diğer bölümünde, 5-HT ile kontrol kümülatif konsantrasyon-cevap eğrileri saptandı ve ortama verapamil (10⁻⁸ ve 10⁻⁶ M) yada nitrendipin (10⁻⁸ ve 10⁻⁶ M) ilave edilerek tekrar kümülatif tarzda 5-HT uygulandı. Çalışmanın son bölümünde, 5-HT ile kontrol konsantrasyon-cevap eğrileri alındıktan sonra dokular 0.1 mM EGTA içeren Ca⁺⁺ suz solüsyon ile dinlendirildi. Ortama Ca⁺⁺-antagonistlerinden biri (10⁻⁶ M) ve 5-HT (10⁻⁶ M) ilave edilerek kümülatif tarzda Ca⁺⁺ (10⁻⁴-10⁻² M) uygulandı.

Bulgular: Çalışmada kullanılan Ca⁺⁺ kanal blokörlerinin 5-HT cevaplarına karşı IC₅₀, t_{1/2} ve % maksimum gevşetici etkileri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ortama verapamil veya nitrendipin ilavesi 5-HT'nin konsantrasyon-cevap eğrisini anlamlı olarak sağa kaydırmış ve 5-HT'ye bağlı maksimum kasılma cevaplarını da anlamlı olarak azaltmıştır. 5-HT, Ca⁺⁺ suz ortamda, ortama Ca⁺⁺ ilavesiyle elde edilen maksimum cevabın %31.6 ± 5.68'i oranında kasılma oluşturmuştur. Nitrendipin, Ca⁺⁺ suz ortamda Ca⁺⁺ ile geri dönen 5-HT cevaplarını verapamile göre daha etkin bir şekilde inhibe etmiştir.

Geliş Tarihi: 01.03.2000

Yazışma Adresi: Dr.Ayşe Saide ŞAHİN
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji AD
42080, KONYA

Summary

Purpose: In this in vitro study, coronary arteries of calf were used to compare the inhibitory effects of verapamil and nitrendipine on serotonin (5-HT) dependent contractions and to investigate the type of interaction between 5-HT and these two antagonists.

Materials and methods: Strips were mounted in 25 ml organ baths containing Krebs-Henseleit solution at 37°C continuously gassed with 95 %O₂ and 5% CO₂. To evaluate the vasodilator effects of verapamil and nitrendipine, contractions were induced by cumulative added 5-HT (10⁻⁹- 10⁻⁴ M) . After obtaining a maximum steady state response, verapamil (10⁻⁹-10⁻⁴ M) or nitrendipine (10⁻⁹-10⁻⁴ M) were administered according to the cumulative doses method. In the next series of experiments, second cumulative dose-response curves to 5-HT were obtained in the presence of verapamil (10⁻⁸ and 10⁻⁶ M) or nitrendipine (10⁻⁸ and 10⁻⁶ M). In the other groups, dose-response curves to 5-HT were obtained. The tissues were exposed Ca⁺⁺-free (0.1 mM EGTA) and verapamil (10⁻⁶ M) or nitrendipine (10⁻⁶ M) was added to the bath. 5-HT (10⁻⁶ M) was added to the bath before cumulative administration of Ca⁺⁺ (10⁻⁴-10⁻² M).

Results: In the presence of 5-HT, there was no statistically significant difference between IC₅₀, t_{1/2} and % maximum relaxating effects of Ca⁺⁺-channel blockers, which were used in the study. In the presence of verapamil (10⁻⁸ and 10⁻⁶ M) or nitrendipine (10⁻⁸ and 10⁻⁶ M), dose-response curves of 5-HT were shifted to the right and maximum contractile responses of 5-HT were depressed. In Ca⁺⁺-free medium, 5-HT caused contractions amounting to 31.6 ± 5.68% of the maximum response obtained by re-addition of Ca⁺⁺. In Ca⁺⁺-free medium, nitrendipine inhibited 5-HT responses, which return with Ca⁺⁺, more effectively than verapamil.

Conclusions: These results suggest that, 5-HT-induced contractions of calf coronary arteries are significantly decreased by verapamil and nitrendipine, extracellular Ca⁺⁺-influx is inhibited by nitrendipine more effective-

Sonuç: Bulgular, dana koroner arter düz kasında 5-HT'e bağlı kasılmaların verapamil ve nitrendipin tarafından anlamlı olarak azaltıldığını, nitrendipinin hücre içine ekstraselüler Ca^{++} girişini verapamile göre daha etkin olarak inhibe ettiğini ve bu iki Ca^{++} antagonisti ile 5-HT arasındaki etkileşiminin nonkompetitif antagonizma tipine uyduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter, Serotonin, Verapamil, Nitrendipin

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:31-36

ly than verapamil and the type of interaction between 5-HT and these two antagonists is noncompetitive antagonism.

Key Words: Coronary artery, Serotonin, Verapamil, Nitrendipine

T Klin J Med Sci 2001, 21:31-36

Kalsiyum (Ca^{++}), vasküler düz kaslarda ve diğer düz kaslı yapılarda depolarizasyondan sorumlu ana katyondur ve ekstasyon-kontraksiyon kentinin sağlanabilmesi için sitoplazmik Ca^{++} düzeyinin artması gerekir (1). Bu artış, intraselüler Ca^{++} depolarlarından salıverilen ve/veya ekstraselüler ortamdan kalsiyum kanalları aracılığı ile hücre içine giren Ca^{++} iyonları ile sağlanmaktadır (2). Ekstraselüler Ca^{++} 'un hücre membranından hücre içine girişini düzenleyen kanallar, voltaja- ve reseptöre-bağımlı kanallar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (3).

Verapamil ve nitrendipin gibi kalsiyum antagonisti ilaçların vasküler düz kas hücre membranındaki Ca^{++} kanallarından ekstraselüler Ca^{++} 'un hücre içine girişini bloke ettikleri ve bu etkileri nedeniyle vasküler yapılarda gevşeme oluşturdıkları bilinmektedir (4).

Kalsiyum antagonistleri günümüzde antihipertansif, antiaritmik ve antianginal tedavide oldukça sık kullanılan ilaçlardır ve en önemli etki yerlerinin koroner arter düz kasları olduğu kabul edilmektedir (4-6). Sunulan bu in vitro çalışmada, dana koroner arterinde 5-HT'ye bağlı kasılmalar üzerine verapamil ve nitrendipinin inhibitör etki güçlerini ve 5-HT ile bu iki antagonist arasındaki etkileşme tipini belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Konya Et ve Balık Kurumundan alınan dana kalpleri kullanıldı. Kalpler soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu içerisinde laboratuvara getirildi ve sol koroner arterin interventriküler dalı izole edildi. Bağ dokusundan temizlenen arterler spiral kesi ile 2-3 mm genişliğinde ve 10-15 mm boyunda şeritler haline getirildi. Dokular $37^{\circ}C$ 'de

Krebs Henseleit solüsyonu içeren ve %95 O_2 -%5 CO_2 karışımı ile sürekli olarak gazlandırılan 20 ml hacminde organ banyosu içine alındı ve 1 g istirahat gerilimi uygulanarak 60 dakika süreyle dinlendirildi. Bu süre içinde dokular her 15 dakikada bir besleyici solüsyon ile yıkandı. Agonist ve antagonistlere verilen cevaplar izotonik levye aracılığıyla 10 kez büyütülerek kimografa kaydedildi. Deneylerde kullanılan Krebs Henseleit solüsyonunun içeriği (mM) olarak şöyledir: NaCl 119; KCl 4.7; $MgSO_4$ 1.5; KH_2PO_4 1.2; $CaCl_2$ 2.5; $NaHCO_3$ 25; glukoz 11.

DeneySEL prosedür: Dinlenme periyodunun bitiminde çalışma üç bölüm halinde yürütüldü. İlk bölümde preparatlara kümülatif tarzda 5-HT (10^{-9} - 10^{-4} M) uygulanarak konsantrasyon-cevap eğrileri alındı. Maksimum kasılmaya ulaşıldığında, kümülatif tarzda verapamil (10^{-9} - 10^{-4} M) veya nitrendipin (10^{-9} - 10^{-4} M) uygulanarak gevşeme cevapları elde edildi (n=12).

Çalışmanın diğer bir bölümünde, 5-HT ile kümülatif konsantrasyon-cevap eğrileri alındı ve maksimum kasılmayı takiben preparatlar yıkanarak gevşetildi. Ortama 10^{-8} M verapamil ilave edilerek 30 dakika süreyle inkübe edildi ve tekrar kümülatif tarzda 5-HT uygulandı. Doku yıkanarak gevşetildikten sonra 10^{-6} M verapamil varlığında aynı işlem tekrarlandı. Aynı uygulama çalışmada kullanılan diğer Ca^{++} -antagonisti nitrendipin için de yapıldı (n=12).

Çalışmanın son bölümünde, 5-HT ile konsantrasyon-cevap eğrileri alındıktan sonra dokular yıkanarak gevşetildi. Banyo ortamı 0.1 mM EGTA (etilen glikol bis (β aminoeter) N-N'-tetraasetik asit) içeren Ca^{++} suz solüsyon ile değiştirildi. Deneme grubunda, çalışmada kullanılan Ca^{++} -an-

tagonistlerinden biri 10^{-6} M konsantrasyonda ilave edilerek 30 dakika süreyle inkübe edildi. Ortama 10^{-6} M 5-HT konulduktan sonra, kümülatif konsantrasyonda verilen Ca^{++} 'la (10^{-4} - 10^{-2} M) 5-HT cevaplarının geri dönebilirliği araştırıldı. Aynı işlem diğer Ca^{++} -antagonisti için de tekrarlandı. Kontrol grubunda ise antagonistler yerine aynı hacimde (0.1ml) solvent kullanıldı (n=12).

Her dokuda çalışmada kullanılan Ca^{++} -antagonistlerinden sadece biri denendi ve kontrol grubu deneyler deneme grubuna paralel olarak yürütüldü. Deney süresi boyunca kontrol grubu deneylerde kullanılan dokuların duyarlılığında azalma görülmedi.

İstatistik: Antagonistlerin oluşturduğu gevşeme cevapları agonistle elde edilen maksimum kasılma cevabının %'si olarak değerlendirilmiş ve maksimum gevşemenin %50'sini sağlayan antagonist konsantrasyonu da IC_{50} şeklinde verilmiştir. Maksimum gevşeme için gerekli olan sürenin %50'si de $t_{1/2}$ şeklinde verilmiş olup, dakika cinsinden hesaplanmıştır.

5-HT'nin oluşturduğu maksimum cevapların %50'sini sağlayan konsantrasyonlar, her deneyin log konsantrasyon-cevap eğrilerinden elde edilip pD_2 (-log ED_{50}) değerleri şeklinde verilmiştir.

Bulgular, ortalama \pm standart hata şeklinde gösterilmiş, ortalamalar arasındaki farkın önem kontrolü Student'in t testi ile belirlenmiştir. 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İlaçlar: 5-HT (Sigma), nitrendipin (Bayer), verapamil (Schering). Nitrendipinin (10^{-4} M) gereken miktarı tartıldı ve 5 ml metanolde çözüldü. Bu çözeltiden 0.5 ml alınarak, 10^{-5} M konsantrasyonu hazırlamak için 2 ml aseton + 2.5 ml distile su karışımıyla dilüe edildi. Nitrendipinin alt dilüsyonlarını ve diğer maddelerin solüsyonlarını hazırlamak için distile su kullanıldı.

Bulgular

Kümülatif konsantrasyonda uygulanan 5-HT dana koroner arter düz kasında doza bağımlı şekilde artan, tekrarlanabilir nitelikte olan ve zamana bağlı bir değişme göstermeyen kasılmalara neden olmuştur. Banyoya verapamil veya nitrendipin ilave edilmesi doza bağımlı tarzda gevşeme cevap-

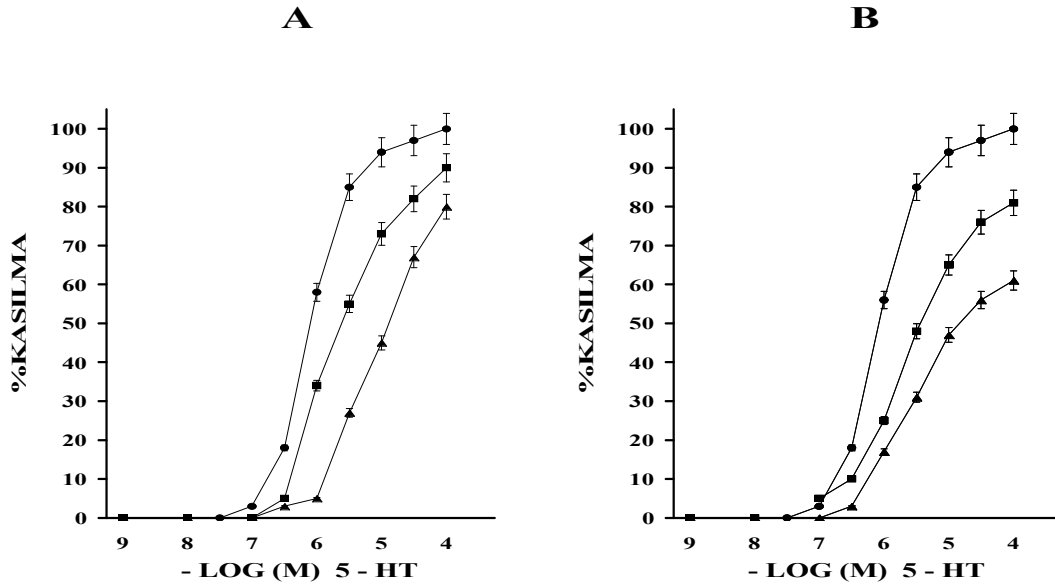
Tablo 1. Dana koroner arterinde 5-HT'e bağlı kasılmalarda verapamil ve nitrendipinin inhibitör etkinlikleri (n=12)

Antagonist	IC_{50} (M)	% Maksimum Gevşeme	$t_{1/2}$
Verapamil	$2.42 \times 10^{-5} \pm 1.10$	100	26.20 ± 1.80
Nitrendipin	$2.10 \times 10^{-5} \pm 1.29$	100	24.60 ± 2.30

ları oluşturmuş ve bu iki antagonist için hesaplanan IC_{50} , % maksimum gevşeme ve $t_{1/2}$ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 1). Her iki antagonist de uygulandıkları konsantrasyonlarda (10^{-8} ve 10^{-6} M), 5-HT'ye ait konsantrasyon-cevap eğrilerini anlamlı olarak sağa kaydırmıştır (Şekil 1). Verapamil ve nitrendipin varlığında 5-HT için bulunan pD_2 değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. 10^{-8} M konsantrasyonda verilen verapamil, 5-HT'ye ait maksimum kasılma cevabını 9.17 ± 3.24 oranında, 10^{-6} M verapamil ise 18.5 ± 7.33 oranında inhibe etmiştir. Benzer şekilde 10^{-8} ve 10^{-6} M nitrendipin de 5-HT'ye bağlı maksimum kasılma cevaplarında sırasıyla 17.2 ± 4.94 ve 38.5 ± 2.69 oranında inhibisyon yapmıştır. Nitrendipin 5-HT'ye bağlı maksimum kasılma cevaplarını her iki konsantrasyonda da verapamile göre daha güçlü inhibe etmiştir ($p < 0.05$).

Ca^{++} suz ortamda, 10^{-6} M konsantrasyonda uygulanan 5-HT, ortama Ca^{++} ilavesiyle elde edilen maksimum cevabın 31.6 ± 5.68 'i oranında kasılmaya neden olmuştur. Bu aşamada ortama kümülatif konsantrasyonlarda uygulanan Ca^{++} (10^{-4} - 10^{-2} M), kontrol 5-HT cevabının 123.4 ± 12.52 'si oranında kasılma oluşturmuştur. Ca^{++} suz ortamda, verapamil ve nitrendipin varlığında 5-HT'ye bağlı kasılma olmamıştır. Kümülatif şekilde Ca^{++} uygulanmasıyla ortaya çıkan 5-HT'ye bağlı kasılma cevapları 10^{-6} M verapamil varlığında 70.5 ± 4.56 , nitrendipin varlığında ise 54.4 ± 4.32 olarak hesaplanmıştır. Bu iki antagonistin Ca^{++} suz ortamda Ca^{++} ilavesiyle geri dönen 5-HT cevaplarını inhibe etme güçleri karşılaştırıldığında, nitrendipinin verapamile göre daha etkin olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

Nitrendipinin çözücüsü ile yapılan çalışmalarda bu karışımın etkisiz olduğu saptanmıştır.



Şekil 1. Dana koroner arter düz kasında 5-HT'nin (●) etkisi ve antagonistlerle etkileşimi.

A, verapamil (10^{-8} M ■) (10^{-6} M ▲)

B, nitrendipin (10^{-8} M ■) (10^{-6} M ▲)

Tablo 2. Dana koroner arterinde 5-HT - Ca^{++} -antagonistleri etkileşmesinden elde edilen pD_2 değerleri (n=12)

Kontrol	Antagonist Varlığında
6.21 ± 0.36	5.07 ± 0.14* (10^{-8} verapamil)
	5.10 ± 0.36* (10^{-6} verapamil)
6.16 ± 0.31	5.27 ± 0.29* (10^{-8} nitrendipin)
	4.87 ± 0.23* (10^{-6} nitrendipin)

* $p < 0.05$ (Kontrol değerlere göre)

Tartışma

Sunulan bu çalışmada, denenen ve bir fenilalkilamin türevi olan verapamil ile, dihidropiridin türevi nitrendipinin temel etkilerini hücreye kalsiyum iyonu girişini inhibe ederek gösterdikleri ve bu nedenle aynı etkiyi gösteren diğer ilaçlarla birlikte kalsiyum antagonistleri olarak isimlendirildikleri bilinmektedir (7). Bu ilaçların etki güçleri ekstraselüler Ca^{++} girişini sağlayan agonist ilacın türüne göre değişmektedir. İzole kobay trakea preparatında yapılan bir çalışmada (8) 5-HT-verapamil etkileşmesinden elde edilen IC_{50} değeri 6×10^{-6} M olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada KCl-verapamil etkileşmesinden hesaplanan değer 10^{-6}

M olup, ilk değerden anlamlı olarak düşüktür. Nitekim, Ca^{++} antagonistlerinin potansiyele bağlı Ca^{++} kanallarını, reseptör aktivasyonu ile açılan Ca^{++} kanallarına nazaran daha güçlü inhibe ettikleri ve bu nedenle KCl'ün çeşitli düz kaslardaki etkilerinin reseptör agonistleriyle oluşturulan etkilere göre daha belirgin olarak inhibe edildiği gösterilmiştir (9). Bu ilaçların etki güçlerini belirleyen bir diğer faktör de çalışılan dokunun cinsidir. Örneğin, rat mezenterik arterinde noradrenaline bağlı kasılma cevaplarında diltiazem ve nifedipin eşit antagonistik etkinlik gösterdikleri halde, rat aorta şeritlerinde nifedipin diltiazeme göre daha etkin bulunmuştur (10). Bu çalışmada dana koroner arterinde 5-HT'e bağlı kasılmalar üzerine verapamil ve nitrendipin için bulunan % maksimum gevşetici etki, IC_{50} ve $t_{1/2}$ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İzole tavşan aortunda yapılan bir çalışmada (11), dokular potasyum ile depolarize edilmiş ve IC_{50} değerleri nitrendipin için 3.1×10^{-9} M, verapamil için ise 1.4×10^{-7} M olarak bulunmuştur. Rat aortunda yapılan diğer bir çalışmada (12) ise KCl ile elde edilen kasılma cevapları üzerine dihidropiridin türevi olan nifedipinin, verapamille göre daha potent olduğu yayınlanmıştır.

EGTA (0.1 mM) içeren Ca^{++} 'suz ortamda 5-HT'nin kasılma cevapları oluşturması, bu dokuda

5-HT'e bağlı kasılmalarda kısmen intraselüler Ca^{++} salınımının da sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da 5-HT'e bağlı düz kas kontraksiyonlarında intraselüler Ca^{++} 'un kullanıldığı bildirilmiştir (13,14). Ca^{++} 'suz ortamda 5-HT'ye bağlı kasılma cevaplarının verapamil ve nitrendipin tarafından inhibe edilmesi bu ajanların dana koroner arter düz kasında 5-HT'ye bağlı intraselüler Ca^{++} salıverilmesini de etkilediklerini göstermektedir. Ca^{++} -antagonisti maddelerin intraselüler depolardan Ca^{++} salıverilmesi üzerine inhibitör etkileri daha önceki çalışmalarda da öne sürülmüştür (13,15,16).

EGTA (0.1 mM) içeren Ca^{++} 'suz ortama kümülatif konsantrasyonda ilave edilen Ca^{++} , 5-HT'e bağlı maksimum kasılma cevaplarını kontrol cevaba göre anlamlı olarak artırdığı halde, verapamil veya nitrendipin varlığında bu kasılma cevapları inhibe olmuş ve nitrendipine bağlı inhibisyon verapamile oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum, her iki Ca^{++} antagonistin de ekstraselüler Ca^{++} 'un hücre içine girişini engellediğini, ancak dihidropiridin türevi olan nitrendipinin bu yönüyle verapamilden daha güçlü olduğunu göstermektedir.

Dana koroner arterinde 5-HT ile kullanılan iki Ca^{++} antagonisti arasındaki antagonizmanın niteliğini belirlemeye yönelik çalışmalarda, antagonistlerin iki konsantrasyonu da 5-HT'e ait konsantrasyon-cevap eğrilerini anlamlı olarak sağa kaydırmıştır. Verapamil ve nitrendipin varlığında, 5-HT için hesaplanan pD_2 değerleri karşılaştırıldığında bu iki antagonistin potenslerinin farklı olmadığı görülmüştür. Buna karşın, denenen her iki Ca^{++} antagonisti kullanılan iki konsantrasyonda da maksimum 5-HT cevabını anlamlı olarak azaltmıştır. Nitekim damar düz kaslarında yapılan benzer çalışmalarda Ca^{++} antagonistlerinin 5-HT ile oluşan maksimum kasılma cevaplarını anlamlı olarak inhibe ettikleri gösterilmiştir. Örneğin, izole insan femoral veninde (17) 0.3×10^{-6} - 10^{-6} M konsantrasyonlarda tavşan aorta striplerinde (18) de 10^{-6} - 10^{-5} M konsantrasyonlar arasında denenen verapamil, 5-HT'e ait maksimum kasılma cevaplarını anlamlı olarak azaltmıştır. Verapamil için bu iki dokuda elde edilen % inhibisyon değerleri ile dana koroner arterinde bulduğumuz değerler karşılaştırıldığında verapamilin bu dokularda 5-HT cevaplarına karşı eşit inhibitör etkinlik gösterdiği saptanmıştır.

Bu çalışmada verapamil ve nitrendipin varlığında 5-HT için hesaplanan pD_2 değerleri istatistiksel olarak farksız bulunmuştur. Ancak, nitrendipin aynı konsantrasyonlarda uygulanan verapamile nazaran 5-HT'e ait maksimum kasılma cevaplarını daha belirgin olarak inhibe etmiştir. Nitekim çalışmanın Ca^{++} 'suz ortamda yapılan bölümünde de, nitrendipinin ekstraselüler Ca^{++} girişini verapamile göre daha belirgin şekilde önlediği görülmüştür. Bu farklılıklar nedeniyle, dana koroner arterinde nitrendipinin efikasitesinin verapamilinkine göre daha büyük olduğunu ve farkın ekstraselüler Ca^{++} girişinin nitrendipinle daha güçlü inhibe edilmesinden ileri geldiğini söylememiz mümkündür.

Verapamil ve nitrendipin varlığında 5-HT'e ait pD_2 değerleri anlamlı olarak azaldığı halde, bu iki antagonistin varlığında 5-HT ile oluşan maksimum kasılma cevabının azalması, bu iki Ca^{++} antagonisti ile 5-HT arasındaki etkileşmenin nonkompetitif antagonizma tipine uyduğunu göstermektedir. Bu etkileşim türü, verapamil için diğer bazı dokularda da gösterilmiştir (17,18).

Bu sonuçlar, dana koroner arter düz kasında 5-HT'e bağlı kasılmaların verapamil ve nitrendipin tarafından anlamlı olarak azaltıldığını, her iki Ca^{++} -antagonistin de hücre içine ekstraselüler Ca^{++} girişini inhibe ettiğini, ancak nitrendipinin verapamile göre daha etkin olduğunu ve bu iki Ca^{++} -antagonisti ile 5-HT arasındaki etkileşmenin nonkompetitif antagonizma tipine uyduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Karaki H, Ozaki H, Hori M, Mitsui-Saito M, Amano K, Harada K, Miyamoto S, Nakazawa H, Won KJ, Sato K. Calcium movements, distribution and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 157-230.
2. Himpens B, Missiaen L, Casteels R. Ca^{++} homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res* 1995; 32: 207-19.
3. Spedding M, Paoletti R. III Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 363-76.
4. Kalsner S. Vasodilator action of calcium antagonists in coronary arteries in vitro. *J Pharmacol Exp Therap* 1997; 281:634-42.
5. Jin H, Sato R, Higashino R, Fukuda Y, Kurimoto T, Tamaki H. Spasmolytic effect of efonidipine hydrochloride in isolated canine coronary artery: comparison with the effects of nifedipine and nisoldipine. *Biol Pharm bull* 1997; 20:196-200.

6. Kalsner S. Coronary artery spasm: Multiple causes and multiple roles in heart disease. *Biochem Pharmacol* 1995; 49: 859-71.
7. Fleckenstein A. Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 149-66.
8. Cerrina J, Advenier C, Renier A, Floch A, Duroux P. Effects of diltiazem and other Ca^{++} antagonists on guinea-pig tracheal muscle. *Eur J Pharmacol* 1983; 94: 241-9.
9. Nyberg NCB, Mulvany MJ. Effect of felodipine, a new dihydropyridine vasodilator on contractile responses to potassium, noradrenaline and calcium in mesenteric resistance vessels of the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: 499-503.
10. Granger SE, Hollingsworth M, Weston AH. A comparison of several calcium antagonists on uterine, vascular and cardiac muscles from the rat. *Br J Pharmacol* 1985; 85: 255-62.
11. Towart R. Effects of nitrendipine (Bay e 5009), nifedipine, verapamil, fentolamin, papaverin and minoxidil on contractions of isolated rabbit aortic smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 895-902.
12. Tanaka H, Masumiya H, Sekine T, Sijuku T, Sugahara M, Taniguchi H, Terada M, Saito W, Shigenobu K. Myocardial and vascular effects of efonidipine in vitro as compared with nifedipine, verapamil and diltiazem. *Gen Pharmacol* 1996; 27: 451-4.
13. Doğan N, Çiçek E, Cenik AG, Şingirik E, Kılıç M, Özcan AS. 5-Hydroxytryptamine-induced contraction of human isolated umbilical artery and its dependence on cellular and extracellular Ca^{++} . *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1991; 312: 79-85.
14. Lee HZ, Wu CH. Serotonin-stimulated increase in cytosolic Ca^{++} in cultured rat heart endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1999; 384: 53-60.
15. Nielsen-Kudsk F, Askholt J. Myocardial pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in the isolated rabbit heart. *Acta Pharmacol et toxicol* 1981; 48: 330-39.
16. Velena AH, Dubur GR, Vitolina RO, Kimensis AA, Selga MJ, Zarinan GV, Narusevicius EV, Simkhovics BZ. Effect of ryodipine on electromechanical parameters of heart and vessels, c AMP phosphodiesterase activity and swelling-contraction cycle of mitochondria. *Arzneimittelforsch Drug Res* 1985; 35: 907-14.
17. Glusa E and Markwordt F. Effects of calcium channel blockers on the contractile responses to dihydroergotamine in isolated human femoral veins. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1987; 335: 529-33.
18. Leff B and Morse JM. Resultant pharmacological actions of verapamil: Quantification of competitive 5-hydroxytryptamine antagonism in combination with calcium antagonism. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 240: 284-7.