

КАЛЬЦІЄВІ АНТАГОНІСТИ (огляд літератури)

Бичко М.В.

Ужгородський державний університет, м. Ужгород

Протягом трьох останніх десятиріч, після появи класичних робіт Fleckenstein A. в 1962 році, зростає цікавість до кальцієвих антагоністів, як їх назвав цей вчений. В подальшому процесі вивчення цих речовин вони зазнали ряд переіменувань (“антагоністи функції кальцієвих каналів”, “блокатори кальцієвих каналів”, “блокатори кальцієвого входу”, “модулятори кальцієвих каналів” та ін.), доки за пропозицією експертів ВООЗ їм не було повернено назву “кальцієві антагоністи” (КА), як було запропоновано на початку.

Зрозуміло, що цієї назви повинні притримуватися і ми. Зауважимо лише, що справжніми антагоністами кальцію є іони, що конкурують за місця зв'язування в цих каналах – іони кадмію, нікелю, кобальту, лантану та ін. [11,

30, 29, 2]. Найбільш відомим справжнім антагоністом кальцію є магній [4].

Відомі як засоби з антигіпертензивною дією з 1962 р., у 70-ті роки КА широко застосовувались як антиангінальні препарати, у 80-ті – як засоби першого вибору в лікуванні артеріальної гіпертензії.

Широко використовуються КА і в наш час. Це пояснюють декілька причин [3]: по-перше, їх потужна антиангінальна дія, по-друге, відсутність несприятливого впливу на вуглеводний і ліпідний обмін, по третє, поліпшення периферичного кровообігу, по-четверте, можливість застосування при супутніх захворюваннях, (цукровий діабет, бронхіальна астма та ін.), по-п'яте, ефективність у пацієнтів літнього віку та при ізольованій систолічній артеріальній гіпертонії, і нарешті, їх

добра переносимість.

Наукові дослідження і поява нових КА із значно кращими фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями зумовили певну еволюцію принципів застосування КА у клінічній практиці.

Основний механізм дії КА пов'язаний з блокадою L-кальцієвих каналів [6, 9, 12, 42]. При цьому КА насправді не блокують, а лише зменшують ступінь відкриття кальцієвих каналів, а їх негативна інотропна дія полягає в зменшенні надходження Ca^{2+} до саркоплазми [42]. Безпосередньо на вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулуму КА не мають [42]. Зрозуміло, що негативна інотропна дія цих препаратів може послаблюватись за умов активації симпатичної нервової системи [22].

Вказаний вище ефект КА пов'язаний із зв'язуванням з певними ділянками субодиниці α_1 , які, відповідно, називають N, V і D. Відмінності дії чи кінетики того чи іншого КА якраз і пов'язані з тим, до чого приєднується препарат [2], так до ділянки N приєднуються АК типу ніфедіпіна, до ділянки V – типу верапаміла, і до D - типу ділтіазема (див. далі).

Синтетичні АК за своєю хімічною природою відносяться до декількох хімічних груп [1]:

- а) фенілалкіламіни;
- б) дигідропіридини;
- в) бензотіазепіни;
- г) піперазини;
- д) хінасоліни;
- е) змішана група.

До фенілалкіламінів [1] відносять преніламін, верапаміл, галлопаміл та еніпаміл. Еталонним препаратом з групи є верапаміл. Блокатори цієї групи, за даними [3], діючи на кальцієві канали на різних рівнях, зокрема, в міокарді і провідній системі серця, спричиняють не лише зменшення після навантаження, а й негативний інотропний і хронотропний вплив. Ці препарати КА "модуючого типу" - сприяють зменшенню вживання і потреби міокарда в кисні, захищаючи серце від гіпоксії. Автори цього огляду підкреслюють, що "гальмування атріовентрикулярного проведення імпульсів дає змогу також ефективно застосовувати їх для попередження надшлуночкових порушень ритму".

Дигідропіридини - це найбільш чисельна група КА. Їх активність суттєво залежить від наявності дигідропіридинової структури та групи NH. Наявність радикалів визначає тривалість дії. Головними відмінностями цієї групи КА, на думку [9], є суттєво більший вазодилатуючий ефект, майже повна відсутність дії на функції синусового вузла та атріовентрикулярну провідність (в межах терапевтичних доз) і, нарешті, значно менше пригнічення скорочувальної здатності лівого, шлуночка. Частота скорочень серця не змінюється, або навіть збільшується [3]. Прототипом цих препаратів є ніфедіпін. Серед інших

представників і нісолдипін, нітрендипін (в 80 разів діє сильніше на судини, аніж на серце), нілудипін (в 800 разів сильніший судинний ефект), фелодипін (в 103 рази) та ін.

Дуже важливим є й те, що ці КА приводять до регресу гіпертрофованого міокарда у хворих на гіпертонію і позитивно впливають на діастолічну функцію у цих пацієнтів [8, 33, 34]. Найбільш популярним АК цієї групи зараз стає пролонгований препарат – фелодипін [7].

Зазначимо також, що дигідропіридини використовують також не лише в кардіології, їх призначають також при системній склеродермії, інсультах, після операції аортокоронарного шунтування та ін.

Із бензотіазепінів в практиці використовується лише один представник ділтіазем (не фотостійкий, легко розчиняється у воді, іонізується). Бензотіазепін ділтіазем діє на Ca^{2+} -канали L-типу, причому, за даними Kurokawa J., Adachi-Akahane S., Nagao T. (1997), ці АК зв'язуються з ділянкою на зовнішній поверхні каналу. Дія на судини і на серце приблизно, однакова. Ділтіазем пригнічує функцію синусно-передсердного вузла і атріовентрикулярне проведення імпульсів [3]. Важливо відмітити, що з судин, найбільш суттєво діє на коронарні артерії.

Піперазини (або дифенілалкіламіни) лідофлазин, ціннарізин, флуналізин – практично не діють на серце.

Із хінасолінів найбільш вивченим є кароверін, що дає від'ємний хронотропний, інотропний та дромотропний ефекти на серце. Збільшує коронарний кровоплин [25].

В клінічній практиці найчастіше використовують перші три групи препаратів.

Наступну класифікацію було запропоновано в 1996 році [49].

У цій класифікації використовуються такі фармакологічні характеристики для вказаних трьох груп КА:

- 1) тривалість дії частота приймання препаратів хворими;
- 2) частота та прояв побічних ефектів;
- 3) негативна іно- та хронотропна дія та уповільнення атріовентрикулярної провідності;
- 4) передбачуваність реакції на препарат.

Відповідно цим критеріям всі КА L-типу поділено на 3 основні групи: препарати першого, другого та третього покоління.

Антагоністи кальцію першого покоління. До них відносять ніфедіпін, ділтіазем та верапаміл, що мають наступні важливі особливості [3, 12, 15]

А. Непередбачувану реакцію на приймання препарату внаслідок значної варіабільності його концентрацій в плазмі крові. Це пояснюється низькою та варіабільною біодоступністю препарату, що пов'язані з високою швидкістю його метаболізму в печінці.

Б. Такі побічні ефекти, як тахікардія, серцебиття та головний біль. Вони обумовлені

швидкою системною вазодилатацією і викликану нею активацією симпато-адреналової системи, що особливо притаманне ніфедипіну. Виникнення цих ефектів пов'язане, головним чином, з коротким часом до досягнення максимальної концентрації в крові (у згаданого препарату –30-60 хв).

В. Короткотривалість дії, що пов'язана із коротким періодом напіввиведення препарату з плазми та високою швидкістю кліренса з організму. Саме цей недолік призвів до того, що були розроблені препарати II покоління, які повільно надходили у кров, що забезпечувало поступове досягнення піку терапевтичної дії підтримання (наприклад, ніфедипін GITS, [20])

Г. Негативна іно- та хронотропна дія та уповільнення атріовентрикулярної провідності, що більш, за все характерно для верапаміла та ділтіазема, які мають низьку тканинну селективність. Хоча зниження скорочувальної здатності міокарда, зменшення ЧСС і пов'язане з тим зниження споживання кисню потенційно корисні для хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), ті ж ефекти можуть бути шкідливими при серцевій недостатності, стати причиною брадикардії та внутрішньосерцевих блокад.

Д. Зміна дії препаратів залежно від їжі.

Антагоністи кальцію другого покоління відрізняються від препаратів першого покоління покращенням фармакокінетичних властивостей та більш високою вазоселективністю. Їх поділяють на 2 підгрупи - IIa та IIb. До перших відносять ретардні форми КА, а до другої - препарати з іншою хімічною структурою.

Антагоністи кальцію класу IIa відрізняються деякими особливостями: значно рідше і не так виявлені побічні ефекти, що пов'язані з вазодилатацією (в порівнянні з препаратами першого покоління), завдяки більш повільній фармакокінетиці у плазмі і більш тривалому періоду напіввиведення звідти [45].

Пролонговані форми ніфедипіну (“Адалат СЛ” і “Адалат ОРОС”) завдають значно менше перепадів в концентраціях в крові при прийманні двічі на день, завдяки чому знижено частоту побічних ефектів: припливу крові на 10,2%, головного болю - на 6,8%, периферійних набряків - на 4,4% та ін. За результатами спеціальних досліджень підтверджено безпечність лікування такими пролонгованими формами АК [42,46].

Антагоністи кальцію класу IIb мають меншу іно- та хронотропну дію і менше пригнічують атріовентрикулярну провідність завдяки більш високій селективності.

Незважаючи на кращий фармакокінетичний профіль і тканинну селективність, представники АК другого покоління все ж відрізняються недостатньою передбачуваністю клінічних ефектів, що пояснюється їх низькою біодоступністю (в межах 10-40%), значними коливаннями концентрацій препарату в плазмі крові і раптовими припиненнями дії, що призводить до швидкого

зникнення терапевтичного ефекту.

Антагоністи кальцію третього покоління. До них належить декілька нових препаратів, серед яких найбільш популярним є амлодипін (норваск) [2,6].

Для нього характерними є декілька ознак [49]:

а) більш передбачувана ефективність, що витікає з високої біодоступності (60 - 80%) та незначних перепадів концентрацій в плазмі, крові на протязі доби;

б) тривалою дією (24 - 36 годин) у що робить непотрібним створення його ретардних форм.

Представником III класу АК називають також похідний тетраліну мібефрадін [14,16]. Огляд його властивостей наведено в статті Горчакової Н.О. та Сіморота В.М., 1998. Цей препарат блокує не тільки L- (в терапевтичних дозах – на 30%, в міоцитах судин), а й притаманні синусовому вузлу T-канали (при концентрації 1 ммоль – повністю) [35]. Мібефрадін має декілька особливостей дії:

а) помірний від'ємний хронотропний ефект;

б) відсутність клінічно доведеного від'ємного інотропного впливу;

в) вазодилатація як периферійних, так коронарних судин;

г) відсутність рефлексорного підвищення активності нейрогуморальних стрес-реалізуючих систем (наприклад, симпатичної нервової);

е) не гальмує шлунково-кишковий тракт.

Все це робить вказаний препарат мібефрадін досить перспективним.

АК характеризуються селективною дією на певні тканини. Зокрема скелетні м'язи, а також гладенькі м'язи бронхів, трахеї, кишечника і нервова тканина малочутливі до АК. Тому цим препаратам невластиві побічні ефекти, характерні для β-адреноблокаторів, - в тому і депресія. За різними оцінками, амлодипін у 10-80 разів, ісрадипін і фелодипін - у 100 разів, а нісолдипін - у 1000 разів більш селективні до судин, ніж до міокарда [24, 36]. І взагалі характеристикою тканинної селективності є “так зване” відношення “артерії/міокард” [22].

Селективний вплив на судини забезпечує вазодилатацію без істотного пригнічення скоротливої функції серцевого м'яза. Водночас неселективні до судин верапаміл і ділтіазем, механізм дії яких пов'язаний із значним зменшенням потреби міокарда в кисні, а є потужними антиангінальними засобами, але не більш ефективними, ніж амлодипін – препарат з помірною судинною селективністю і деяким негативним інотропним ефектом [17]. Безперечною перевагою амлодипіну є значна вазодилатація, збільшення коронарного кровоплину і зниження післянавантаження на серце. Невипадково багато авторів вказують на значний антиангінальний протиішемічний ефект амлодипіну [33, 45, 52].

З іншого боку надмірна селективність до судин

деяких дигідропіридинових АК (наприклад, нісолдипіну) інколи стає навіть шкідливою, оскільки може спричинити рефлекторну адренергічну стимуляцію, тахікардію, збільшення потреби міокарда у кисні. Важливо, що взаємодія АК з відповідними рецепторами залежить від стану тканини, а саме, зв'язування АК посилюється при підвищеному тонусі судин, наприклад, у пацієнтів з АГ та ішемічною хворобою серця [48].

Лише верапаміл ділтіазем та їхні похідні селективні до тканин провідної системи серця. Вони мають "залежність від застосування" тобто чим більше ЧСС і чим частіше відкривається кальцієвий канал, тим краще проникає препарат до місця зв'язування. Цим можна пояснити ефективність вераламіла і ділтіазема для сповільнення ЧСС і припинення пароксизмів при суправентрикулярній тахікардії.

Слід зазначити, що тканинна селективність дії АК визначається не лише наявністю в тій чи іншій тканині тих чи інших рецепторів. Важливе значення мають також електричні параметри мембран клітин-мішеней. Так, міфебраділ має високу спорідненість до мембран кардіоміцитів, таку ж, як і верапаміл [41]. Однак, серцеві клітини мають потенціал спокою приблизно - 80 мВ [21], міоцити судин - 40 - 55 мВ [38]. А електропотенціальний оптимум діяльності міфебраділу відноситься до - 50 мВ. (в 52 рази більша ефективність, ніж при потенціалі - 80 мВ) [21]. Звідси зрозуміло, що міфебраділ має значно більшу тропність саме до судин, аніж до серця.

Деякі автори пишуть [3] "... навіть АК з подібною хімічною будовою можуть спричинити різні гемодинамічні і нейрогуморальні ефекти, причому саме фармакокінетичні властивості окремих АК визначають принципи їх диференційованого застосування".

На важливість фармакокінетичних характеристик АК у вказується в роботі японських дослідників [50, 49, 25].

На кінетику АК впливає декілька факторів: динаміка всмоктування, метаболізму в печінці, екскреції, тобто кінетика в організмі, а також кінетика безпосередньо в місці дії препарату, тобто в районі того чи іншого Ca^{2+} -каналу.

Розглянемо питання фармакокінетичних особливостей АК на прикладі ніфедипіна (АК I покоління) і міфебраділа (АК III покоління).

Ніфедипін практично повністю реабсорбується із шлунка після його прийому per os, надходячи до печінки, де інтенсивно метаболізується [19]. Біодоступність препарату складає 45 - 60% [32]. В крові ніфедипін з'являється через 5 (при пережовуванні таблетки) - 20 хв [28, 25].

Період напіввиведення даного АК залежить від того, в якій лікарській формі його призначають. Після прийому капсул ніфедипіна він складає біля 3 годин, звичайних таблеток - 5 годин, а після таблеток пролонгованої дії - значно довше [39]

Зрозуміло, індивідуальні особливості фармакокінетики АК [10].

Міфебраділ має значно відмінні фармакокінетичні особливості відносно ніфедипіна, що роблять його дію більш повільною і передбачуваною [21]. Концентрація препаратів у плазмі досягає свого максимуму (1 мкмоль/л) через 1-2 години після прийому per os 120 мг [17, 23]. Тривалість напіввиведення міфебраділа перевищувала 12 годин (ті ж автори). Ці характеристики вказаного препарату (разом з відсутністю рефлекторних тахікардій та інших ускладнень) як раз і роблять цей препарат привабливим для використання в клінічній практиці.

Важливим фактором кінетики препаратів є стан органів метаболізму та виведення. Так, ушкодження печінки значно збільшують біодоступність [20] яка сягає інколи 100% [27]. Захворювання нирок, також впливають на фармакокінетику, збільшуючи об'єм розподілу препарату, а також періоду напіввиведення [44].

Другою складовою кінетики АК є динаміка препаратів в районі дії. - Так, місця зв'язування АК дигідропіридинового типу складаються з принаймні трьох різних за хімічною структурою частин, здатних розпізнавати молекули цих препаратів. Дві з них розташовані глибоко всередині комплексу іонних каналів [36].

Дигідропіридини, що не мають заряду при фізіологічній рН, такі як ніфедипін, через гідрофільні і гідрофобні внутрішньомембранні шляхи досягають місць, де відбувається зв'язування досить швидко.

Іонізовані ж сполуки, такі як амлодипін, характеризуються повільним проходженням через гідрофобні ділянки ліпідних шарів мембран що забезпечує їм певні переваги [16]. Окрім того, дуже повільно відбувається зв'язування та звільнення молекул амлодипіну з відповідних рецепторів [36]. Зокрема, сповільнене надходження до клітини дозволяє запобігти внутрішньоклітинному накопиченню препарату і функціональному пошкодженню органел. Цікаво також, що вказаний АК має здатність взаємодіяти (але з низькою афінністю) з недигідропіридиновими рецепторами L-каналу, що робить цей амлодипін унікальним препаратом [37].

Кінетика препаратів неліше визначає динаміку їх дії. Вона може спричинити суттєві (часом небажані) наслідки. Перед усім мається на увазі активація симпатичної нервової системи. За умов швидкого зростання концентрації АК швидко знижується артеріальний тиск. Це призводить до активації барорецепторних рефлексогенних зон і, відповідно, до пресорної реакції, де головним ефектором як раз і є симпато-адреналова система. При застосуванні лікарських форм з поступовим вивільненням діючої речовини ефект досягається поступово, довше зберігається [31, 39, 40], а також не ініціює катехоламінову стрес-реакцію. Так,

наприклад, на відміну від інших вазодилаторів, мібефраділ не викликає рефлекторної симпатичної активації та прискорення ЧСС, що може обмежувати вазодилатаційний ефект, особливо щодо коронарних судин.

Висновок. Виходячи з цих особливостей фармакокінетики, робиться висновок, що короткодійні форми дигідропіридинових дериватів повинні застосовуватись тільки у випадках надання невідкладної допомоги, а не при довготривалому їх використанні. Що ж до

довготривалих препаратів (так звані ретардні форми), то вони дають змогу поступово вивільняти субстанцію підтримувати постійний рівень препарату в крові.

У повсякденному клінічному вказані препарати за тривалістю дії поділяють так: препарати короткої дії (4-6 годин) – ніфедипін, верапаміл, ділтіазем, та препарати тривалої дії (до 24 годин) – амлодипін, ісрадипін нісолдипін, фелодипін та ін. [13,14].

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине. - М., Фармединформ. - 1995. - 161 с.
2. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология амлодипина (Норваска) // Клини. Фармакол. й терапия. - 1997 - 98. - N 1. С.1-3.
3. Бобров В.О., Жарінов О.Й. Антагоністи кальцію: фармакокінетичні особливості і клінічне застосування // Український кардіологічний журн. - 1998 - N 3. - С. 5 - 11
4. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Применение магния в кардиологии // Кардиология. - 1997. - Т. 37, N11. - С. 96 - 99.
5. Долженко А.Т., Вейне С. и соавт. Сравнительная эффективность амлодипина (норваска) и нифедипина (адалата) у больных со стенокардией // Украинський кардіолог. журн. - 1997. - N 2. - С. 14 - 17.
6. Закиров У.Б., Яфасов К.М., Каипов А.А. Современное состояние проблемы клинического применения антагонистов кальция дигидропиридинового ряда // Кардиология. - 1998. - Т.38, N 1. - С. 50 - 54.
7. Кобалава Ж.Д. Лечение мягкой и умеренной артериальной гипертензии фелодипином: многоцентровое исследование фелодипина ER в России // Кардиология. - 1999. - т.39, N7 С.9-12.
8. Колодин М.И., Толстов А.Н., Юренев А.П. Изменение функции о левого желудочка при различных вариантах его гипертрофии под влиянием длительного приема нифедипина. // Кардиология. - 1995. - Т.2 N. - С.13-16.
9. Марцевич С.Ю. Особенности лечения нифедипином больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология - 1999. - Т.39, N 9. - С. 91 - 96.
10. Румянцев Д.О. Фармакокинетика верапамила и нифедипина у больных хронической ишемической болезнью сердца: автореферат дис...канд. биол. наук. - М. - 1987 - 23 с.
11. Пидопличко В.И., Верхатский А.Н. Электрофизиологические исследования одиночных клеток мышцы сердца. - К., Наукова думка. - 1989. - 240 С.
12. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шабасва Е.Н. Амлодипин -антагонист кальция третьего поколения // Кардиология. - 1998, Т.38, N 2 -С. 66 - 73.
13. Сидоренко Б.А. Преображенский .В. Место антагонистов кальция в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Круглый стол. // Кардиология. - 1999. - Т. 39, N 7 - с. 84 - 96.
14. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция: классификация, препараты второго и третьего поколений // Харьковский мед. -журн. - 1997. - N 1. -С.65-68.
15. Сиренко Ю.Н., Гранич В.Н. и соавт. Применения нифедипина при артериальной гипертензии: что нового 20 лет спустя? // Український кардіологічн. журн. - 1998 N3. - С. 12-17.
16. Billups S.J., Carter B.L. Mifefbrodil: a new class of calcium-channel antagonists // Ann. Pharmacotherap. - 1998. - Vol.32, N 6. - P.659 - 671.
17. Clozen J. -P., Osterrieder W., Kleinbloesem C.H. et al. Ro 40-5967: a new nondihydropyridin calcium antagonist. // Cardiovasc. Drug Rev.- 1991,- Vol.9, N1. - P.4-17.
18. Echizen H., Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. // Clin. Pharmacokinet. - 1986. - Vol.11, N 3. - P.425-449.
19. Elliott H.J., Meredith P.A. Клінічна фармакокінетика ніфедипіну: особливості застосування в літніх пацієнтів // Український кардіол. журн. 1998 -. N 7 - 8. - С.32 -33.
20. Epstein M. The calcium antagonist controversy: The emerging importance of drug formulation as determinant of risk. // Am. J. Cardiology.- 1997.- Vol.79, N10A. - P.9-19.
21. Fang L.-M, Osterrieder W. Potential-dependent inhibition of Ca²⁺ inward currents by Ro 40-5967 and verapamil: relation to negative inotropy. // Eur. J. Pharmacol.- 1991/ - Vol/196, N 2. - P.205-207.
22. Ferrari R., Cucchini F. et al. How do calcium antagonists differ in clinical practice? // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1994. Vol.8, N S3.- P. 565 - 575.
23. Gjorup T. Kelbaek H. Et al. Controlled double-blind study of the clinical effect of nifedipine in the treatment of idiopathic Raynaud's phenomenon. // Am. Heart.J.-1986.-Vol.111, N 4. - P.742-745.
24. Godfraind T., Salomone S., Dessy C. et al. Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in vitro studies. // J. Cardiovasc. Pharmacology. - 1992. Vol. 20, Suppl.5. - P.34-41.
25. Hosono M., Taira N. Coronary vasodilator versus cardiac effects of MCI-176, a novel guinazolinone calcium antagonist, in the dog heart // J. Cardiovasc. Pharm. - 1987. -Vol.9, N 6. - P.633 - 640.
26. Kleinbloesem C.H., van Brummeien P. et al. Nifedipine: influence of renal function on pharmacokinetics/hemodynamic relationship. // Clin. Pharmacol. Ther.- 1985.-Vol.37, N 5. - P.563-574.

27. Kleinbloesem C.H., van Brummeien P. Et al. Nifedipine; kinetics and dynamics in healthy subjects.// Clin. Pharmacol. Ther.-1984.- Vol.35, N 6. - P.742-749.
28. Lansman J.B., Hess P., Tsien R.W. Blockade of current through calcium channels by Cd^{2+} , Mg^{2+} and Ca^{2+} . Voltage and concentration dependence of calcium entry into the pore // J. Gen. Physiol. - 1986. - Vol. 88, N3.- P. 321 -347.
29. Lee K.S., Tsien R.W. Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D600, diltiazem and nitrendipine in single dialysed heart cells // Nature. - 1983. - Vol. 302, N 5911. - P. 790 - 794.
30. Leenen F.N., Fourney A. Notman G., Tanner J. Persistence of antihypertensive effects after "missed doses" of calcium antagonists with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life.// Brit J. Clin Pharmacology.- 1996. – Vol.41, N 1. – P. 83-88.
31. McAllister R.G. Clinical pharmacokinetics of calcium channel antagonists.// J. Cardiovasc. Pharmacol.-1982. – Vol. 4, N S3 - P.S340-S345.
32. Moser M. Calcium entry blockers for systemic hypertension.// Am- J. Cardiol.-1987.- Vol.59, N 2. - P.115A-121A.
33. Motz W.H. Strauer B.E. Differential therapy of hypertensive heart disease.//Am. J. Cardiol.-1990.- Vol.65, N 14. - P.60G-64G.
34. Mishra S.K., Hermsmeyer K. Resting state block and use independence of rat vascular muscle Ca^{2+} channels by Ro 40-5967.// J. Pharmacol. Exp. Ther.-1994.- Vol.269,N 1. - P.178-183.
35. Nayler W.G. Amlodipine. An overview.// Clin. Drug. Invest. –1997. – Vol. 13, Suppl. 1. – P.1-11.
36. Neaton J.D., Grimm R.N-Jr., Prineas R.J.et al.Treatment of mild hypertension study.// JAMA.- Vol.270, N 6. P. 713-724.
37. Nelson M.T.Patlak J.B. et al.Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone.// Am. J. Physiol. – 1990. Vol.259, N 1. - P. C3-C18
38. Opie L.H. Calcium channel antagonists: Part VI: Clinical pharmacokinetics of first and second generation agents.// Cardiovasc. Drugs Ther. -1989.- Vol.3, N 3. - P.482-497.
39. Opie L.H. Pharmacological differences between calcium antagonists.//Europ. HeartJ.-1997.-. Vol.18, Suppl.A. - P.71-79.
40. Osterrieder W., Holck M. In vitro pharmacologic profile of Ro 40-5967, a novel Ca^{2+} channel blocker with potent
41. Pahor M., Guralnik J.M. et al. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons.// J. Amer. Geriatr. Soc. - 1995. – Vol. 43, N 7. - P.1191 -1197. –1197.
42. Palma-Gamiz J.L. High blood pressure and calcium antagonism // Cardiology. - 1997. - Vol.88, Suppl 1. - P.39-46.
43. Perna G.P., De Luca G., Stanislaw M. et al. Efficacy and tolerability of amlodipine in patients with stable angina pectoris. Results of a multicentre study. // Clin. Drug Invest.-1997.- Vol.13, Suppl.1- P.149-155.
44. Rahl K.N., van Bortel I.M., Mooy J.M. The use of calcium antagonists in patients with renal failure. // J. Hypertens. – 1987. – Vol.4, N S67-S69.
45. Taylor S.H. Usefulness of amlodipine for angina pectoris.// Am. J. Cardiol.-1994.-Vol.94, Suppl.A.-P.28-33.
46. Tijssen J.G.P., Hugenholtz P.G. Critical appraisal of recent studies of nifedipine and other calcium channel blockers in coronary artery disease and hypertension. // Europ. Heart J. - 1996. - Vol. 17, N 7.- P. 1152 -1157.
47. Tsien R.W., Tsien R.Y. Calcium channels, stores and oscillations.// Annu Rev. Cell. Biol.- 1990.-Vol.6. - P.715-716.
48. Triggle D.J. Structure-function correlation of 1,4- dihydropyridine calcium channel antagonists and activators.// In: LM Honderhem. Ed. Molecular and Cellular Mechanisms of Antiarrhythmic Agents. Mt. Kisco, NY: Futura.-1989.- P.269-291.
49. Toyo-Oka T., Nayler W.G. Third generation calcium entry blockers // Blood Pressure. - 1996. - Suppl. - P. 206 -208.
50. Yamanaga K., Shinyama H. et al. AE0047 - mediated calcium channel blocking in vascular smooth muscle // Gen. Pharm. - 1997. - Vol.29, N 3. - P. 337 - 343.
51. Yusuf S., Wittes J., Freedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction.// JAMA.-1988.-Vol.260, N 14. - P.2088-2093.
52. Van Zweiten P.A. Amlodipine: An overview of its pharmaco-dynamic and pharmacokinetic properties.// Clin. Cardiol. 1994 - Vol.17, Suppl. III. - P.III-3-III-6.

SUMMARY

CALCIUM ANTAGONISTS

M.V. Bichko

The literature survey on calcium antagonists has been carried out, which includes 52 sources. The questions of classification, special features of pharmacodynamics and influence mechanism of these preparations are interpreted. The great attention is given to the pharmacological features of the calcium antagonists of III generation, their utilization in cardiological practice.