

ГОУ ВПО ИВГМА

Кафедра фармакологии и клинической
фармакологии

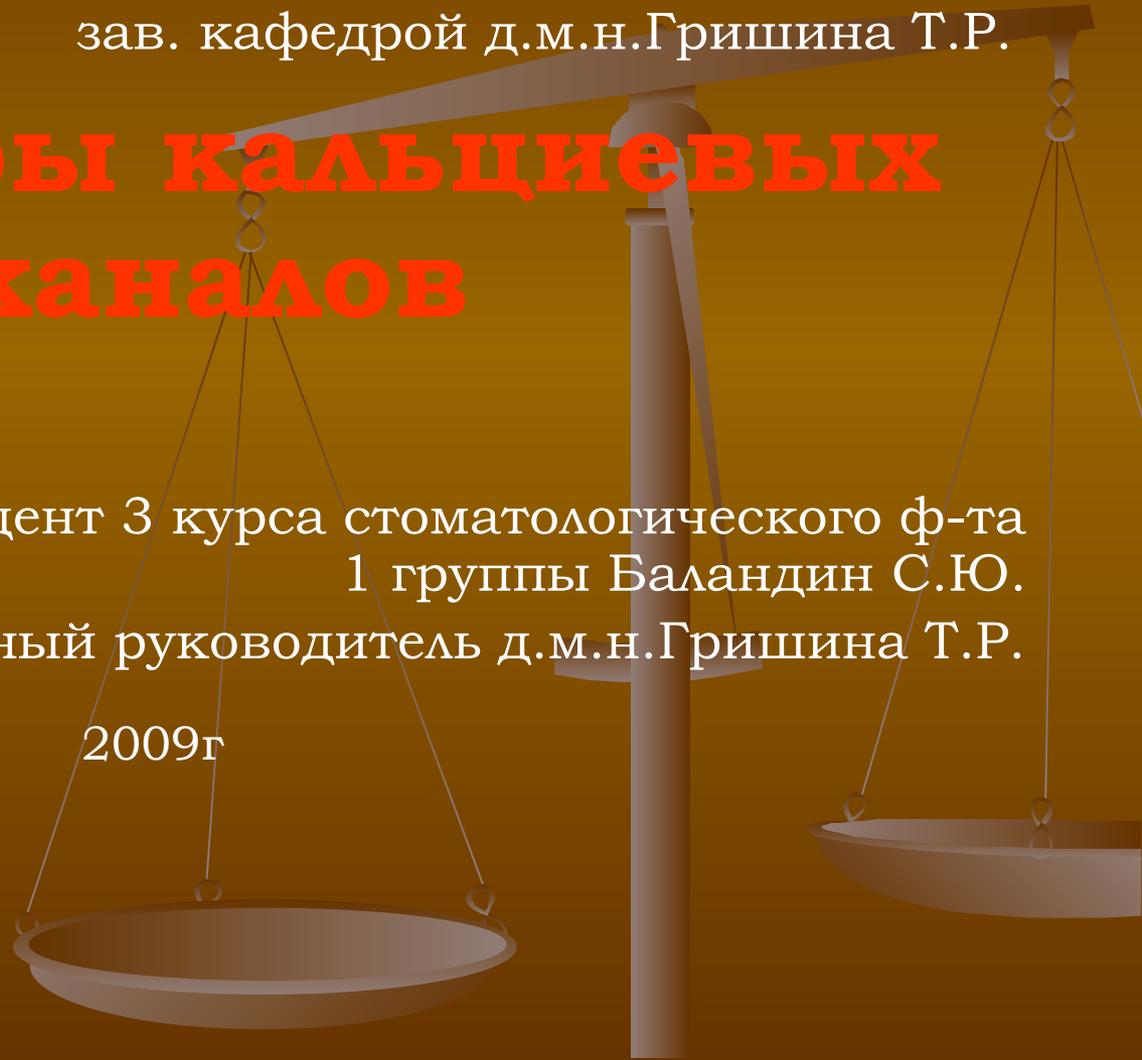
зав. кафедрой д.м.н.Гришина Т.Р.

Блокаторы кальциевых каналов

Вып.студент 3 курса стоматологического ф-та
1 группы Баландин С.Ю.

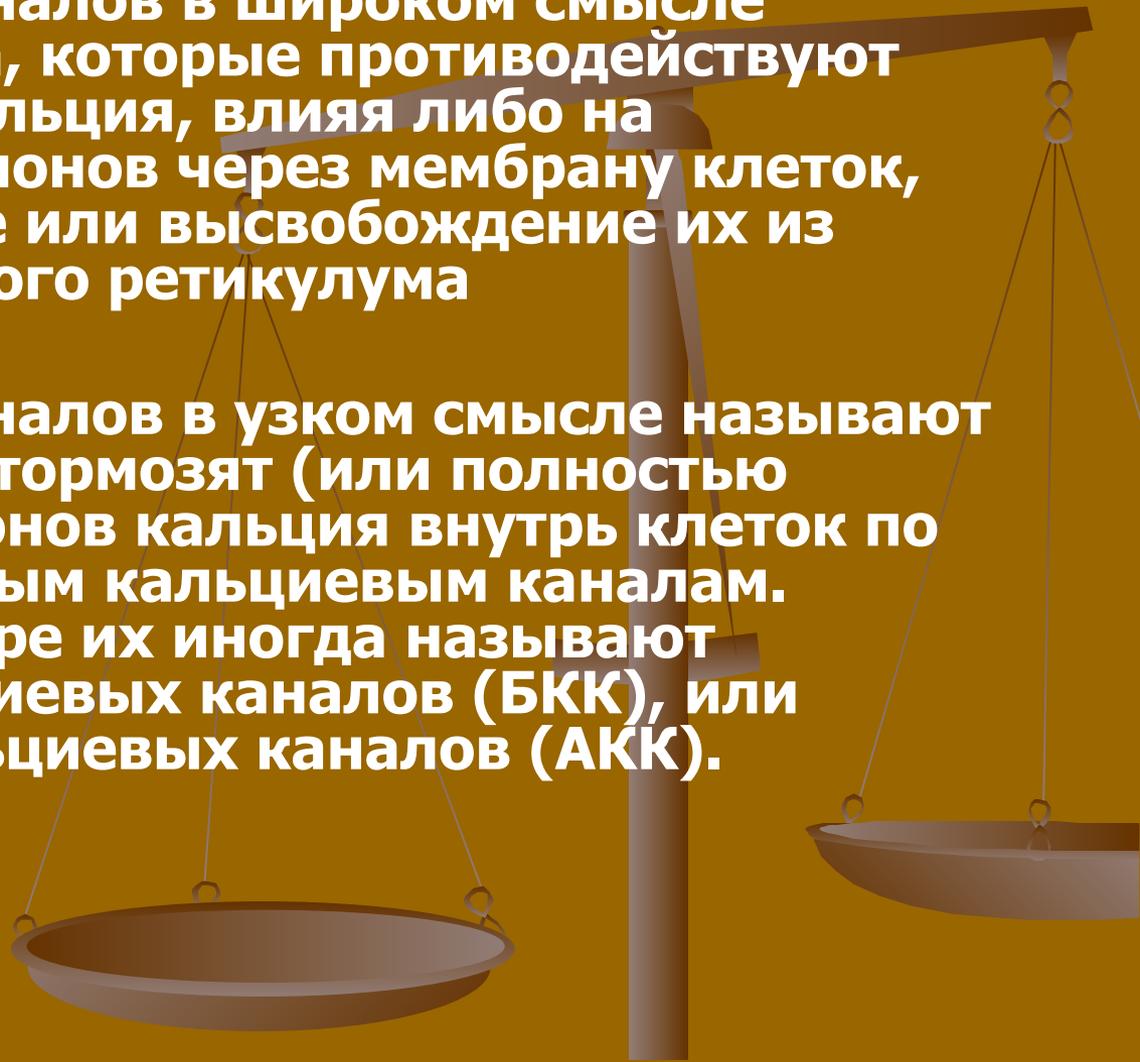
Научный руководитель д.м.н.Гришина Т.Р.

2009г



Блокаторы Са-каналов

- Блокаторами Са-каналов в широком смысле называют вещества, которые противодействуют эффектам ионов кальция, влияя либо на прохождение этих ионов через мембрану клеток, либо на связывание или высвобождение их из саркоплазматического ретикулума
- Блокаторами Са-каналов в узком смысле называют вещества, которые тормозят (или полностью блокируют) вход ионов кальция внутрь клеток по потенциал-зависимым кальциевым каналам. Поэтому в литературе их иногда называют блокаторами кальциевых каналов (БКК), или антагонистами кальциевых каналов (АКК).



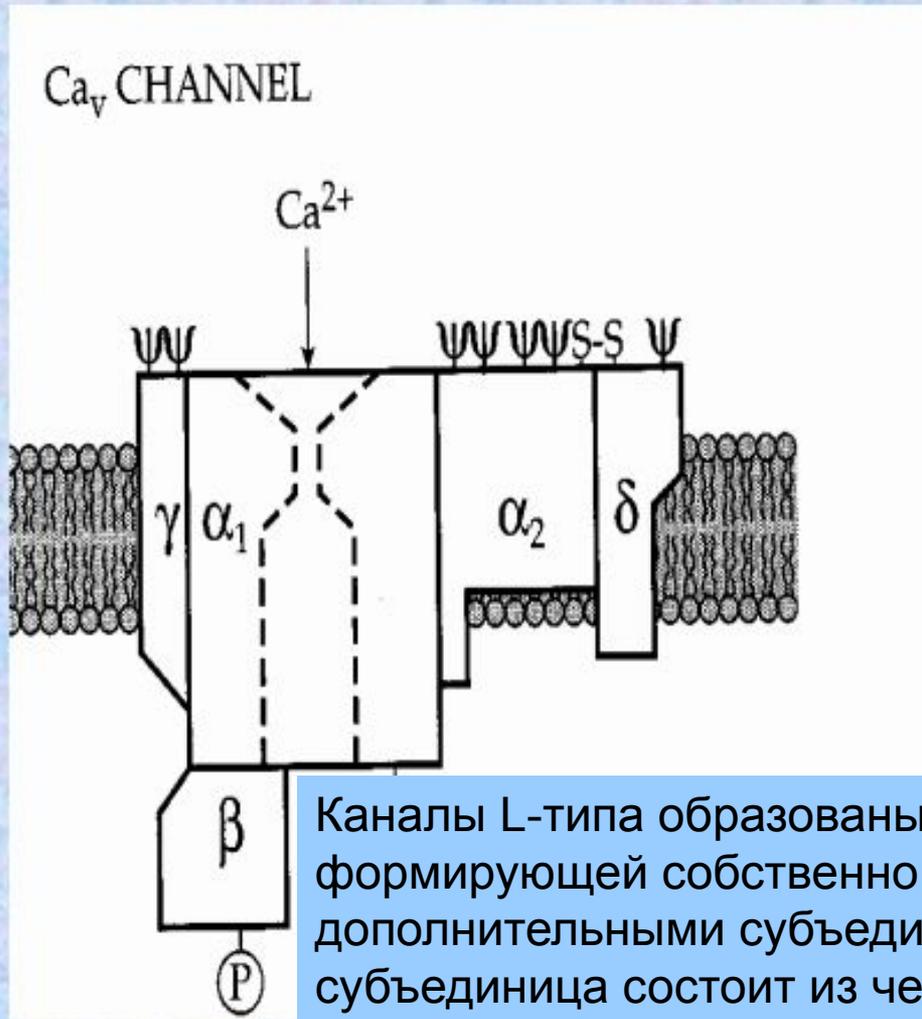
Виды Са-каналов

Различают потенциал-зависимые и рецептор-зависимые кальциевые каналы. Через потенциал-зависимые каналы ионы Ca^{2+} проходят сквозь мембрану, как только ее потенциал снижается ниже определенного критического уровня. Во втором случае поток ионов кальция через мембраны регулируется специфическими агонистами (ацетилхолин, катехоламины, серотонин, гистамин и др.) при их взаимодействии с рецепторами клетки.

В свою очередь потенциал-зависимые Са-каналы делятся на четыре типа: дигидропиридинчувствительные Са-каналы L-типа, Са-каналы T-, N- и P-типа.

Каналы L-типа локализованы в кардиомиоцитах, в клетках проводящей системы сердца (синаурикулярном и AV узлах), гладкомышечных клетках артериальных сосудов, бронхов, матки, мочеточников, желчного пузыря, ЖКТ, в клетках скелетных мышц, тромбоцитах.

Схематическое строение кальциевого канала



- Молекулярные массы (kD)

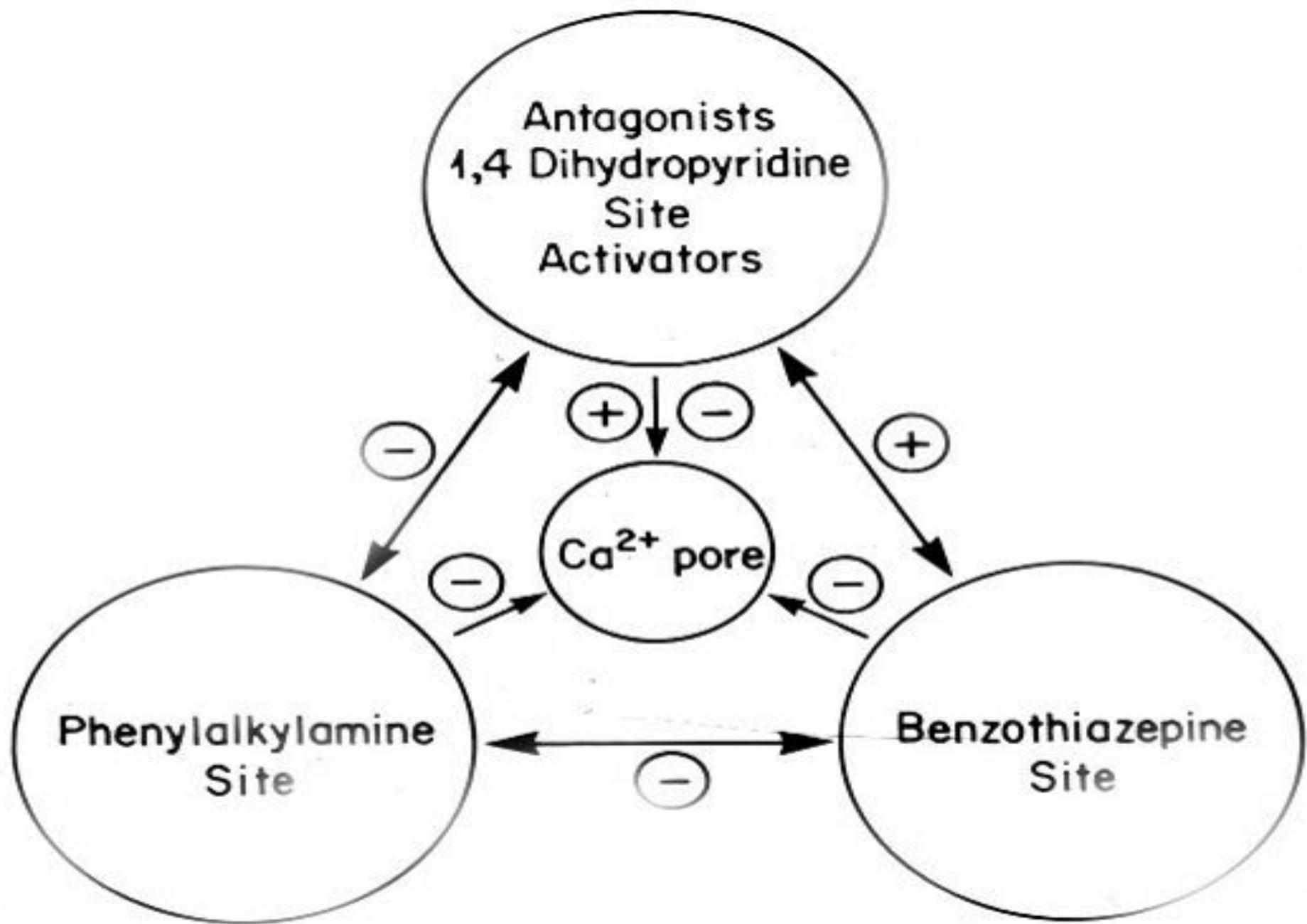
α_1 – 212

α_2 – 125

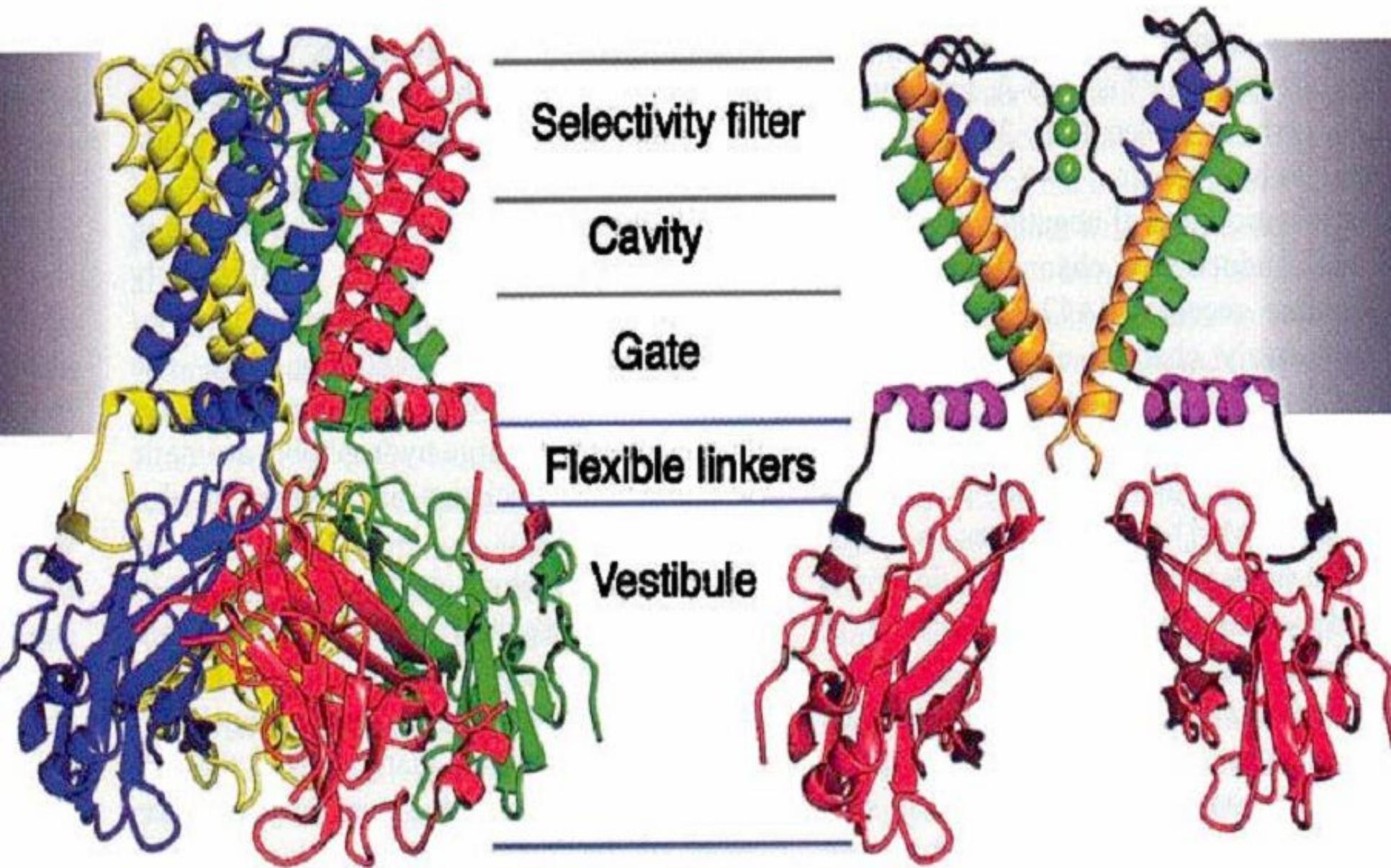
β – 58

γ – 25

Каналы L-типа образованы крупной α_1 -субъединицей формирующей собственно канал, а также более мелкими дополнительными субъединицами- $\alpha_2, \beta, \gamma, \delta$. Каждая α_1 -субъединица состоит из четырёх гомологичных доменов(1,2,3,4), каждый домен из шести трансмембранных сегментов.

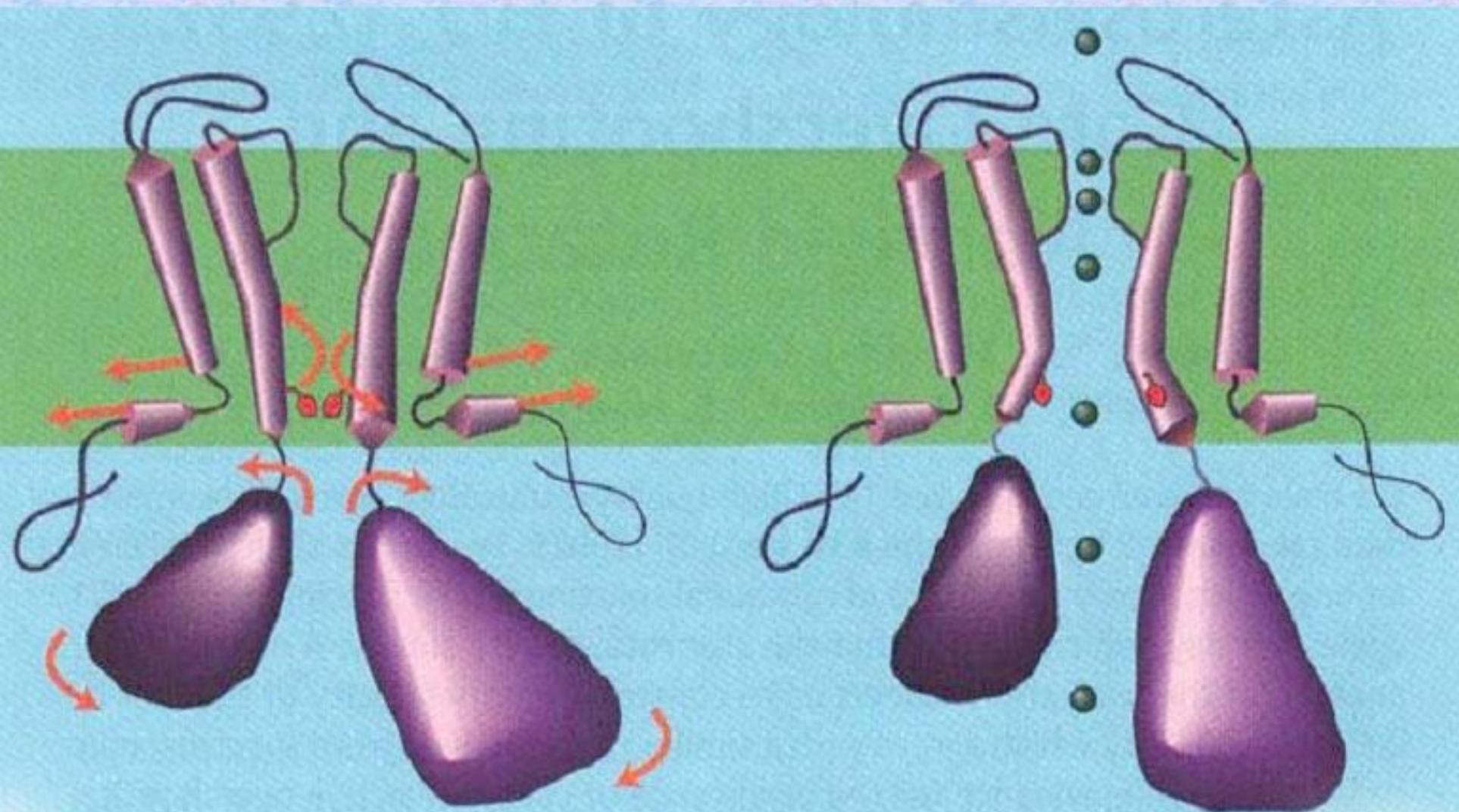


EXTRACELLULAR



INTRACELLULAR

Schematic views of KirBac1.1 in the closed and open states



Локализация и функции потенциал-зависимых кальциевых каналов различных типов и их специфические ингибиторы

Тип каналов	Локализация	Функция	Ингибиторы
L_m	Кардиомиоциты, гладкомышечные клетки	Сокращение	Верапамил, дилтиазем, нифедипин и их гомологи
L_n	Нейроны	(?)	Омега-конотоксин*
T_m	Синусовый и атриовентрикулярный узлы	Поддержание деполяризации клеточной мембраны	Мибефрадил
T_n	Нейроны головного мозга	(?)	Флюнаризин, Циннаризин (?)
N	Нейроны	Высвобождение нейромедиатора	Амилорид, SNX-111
P	Мозжечковые клетки Пуркинье	(?)	A-аперта*
R	Эндотелиальные клетки	Секреция эндотелийзависимого расслабляющего фактора и эндотелина-1	Исрадипин

Примечание к таблице: * - омега-конотоксин и A-аперта являются токсинами и используются только в экспериментальных исследованиях.

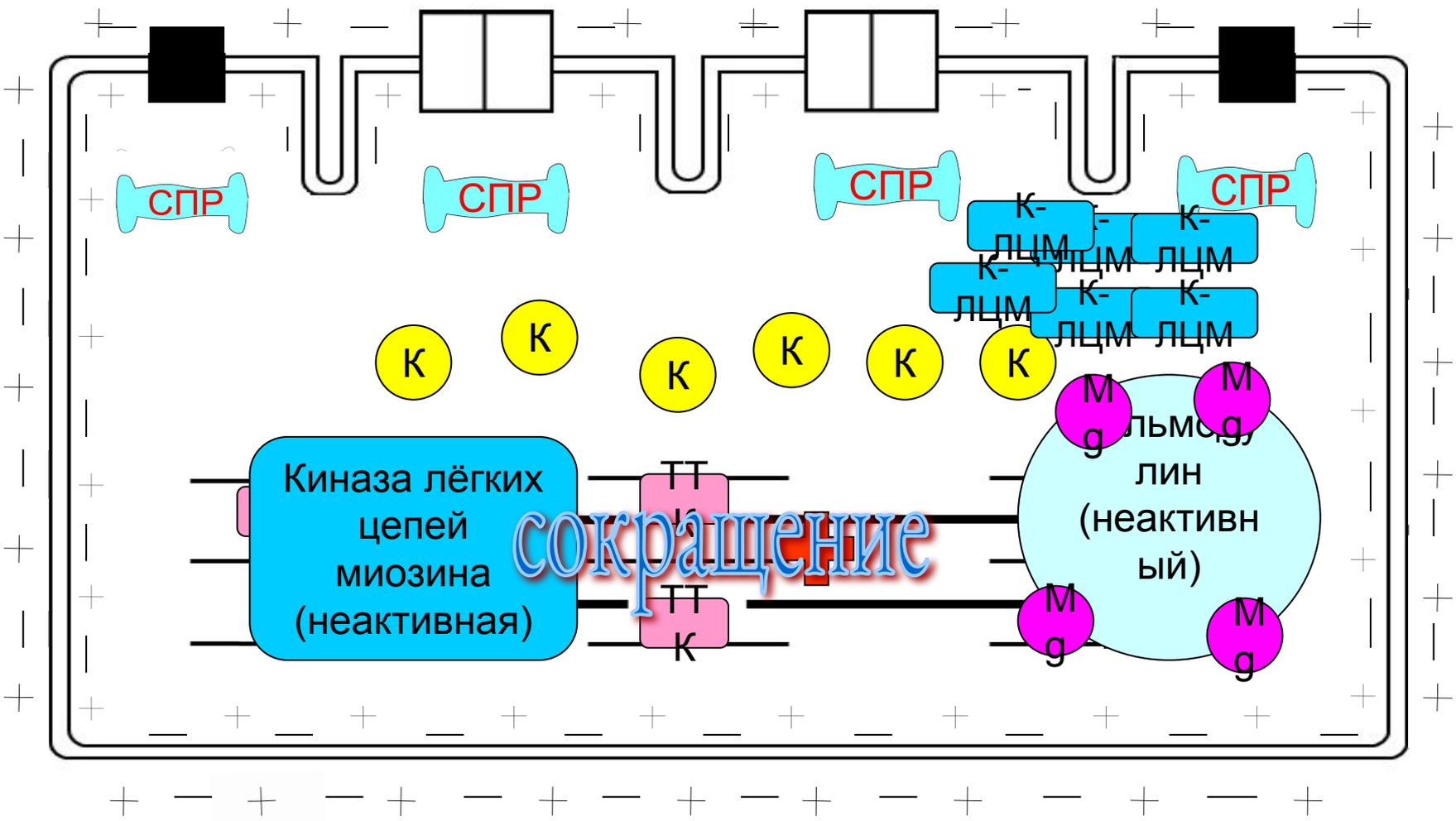
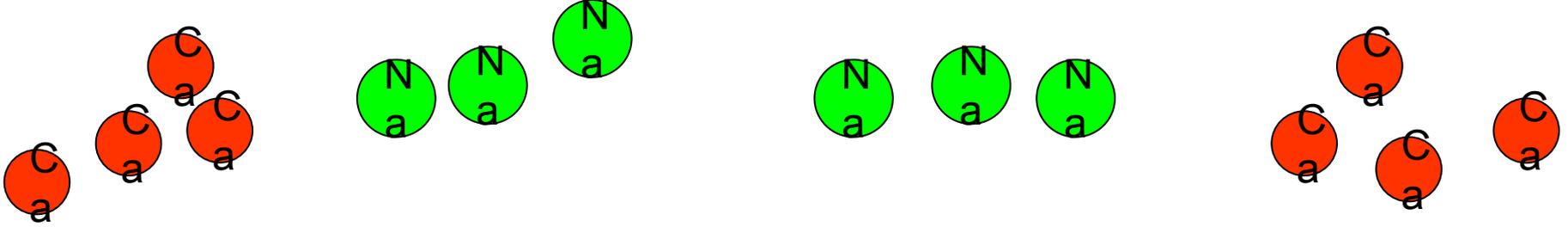
Вход Ca^{2+} в клетку по потенциал-зависимым Ca-каналам L-типа

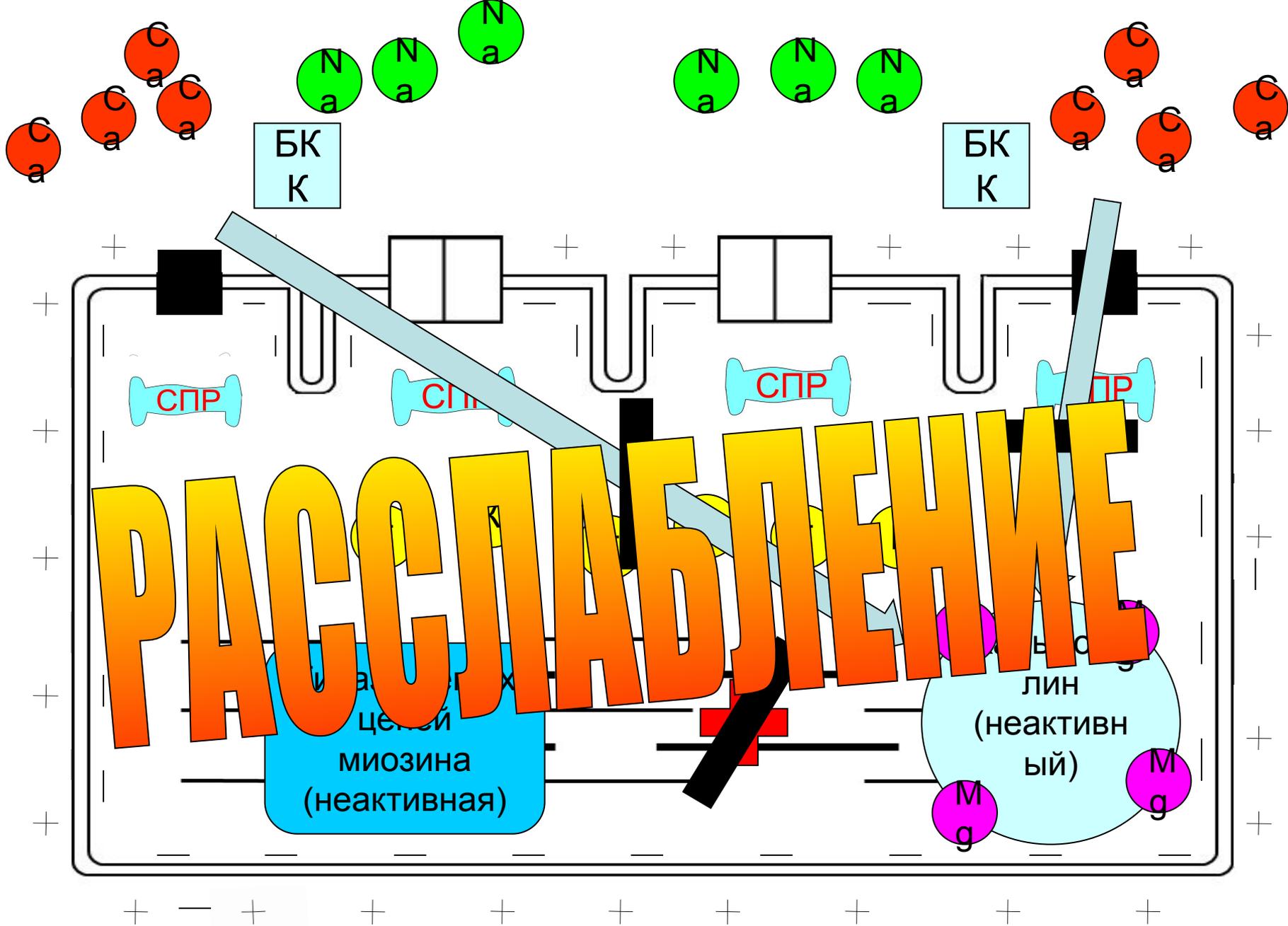
Формирование и открытие потенциал-зависимых Ca каналов возникает в период возбуждения в фазе деполяризации. Условием активации его является перезарядка цитоплазмы с отрицательного на положительный заряд в связи с поступлением Na в клетку и выходом из неё K.

При активации каналы образуют мгновенные ион-селективные поры, через которые ионы Ca^{2+} проникают внутрь клетки по направлению градиента концентрации.

Роль Ca^{2+} в мышечном сокращении.

Ионы Ca^{2+} взаимодействуют с тропонин-тропомиозиновым комплексом, в результате чего происходит изменение пространственного положения его молекул таким образом, что они глубже опускаются в желобки между цепочками мономеров актина, открывая активные участки для прикрепления мостиков. Следовательно, Ca^{2+} в мышечных волокнах играет роль внутриклеточного посредника, связывающего процессы возбуждения и сокращения.





Классификация блокаторов Са-каналов

Группа (специфичность)	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIб	
Дигидропиридины (артерии > сердце)	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS	Бенидипин	Амлодипин
		Фелодипин ER	Фелодипин	Лацидипин
		Никардипин ER	Никардипин	Леркадидипин
		Исрадипин SR	Исрадипин (БКК L- и R- типа)	Нигулдипин (открыватель K ⁺ каналов)
		Нисолдипин ER	Манидипин	
			Нисолдипин	
			Нимодипин	
Нилвадипин				
		Нитрендипин Риодипин		
Бензотиазепины (артерии=сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	

Фенилалкиламины (проводящая система, кардиомиоциты)	Верапамил	Верапамил SR	Анипамил Галлопамил Девапамил Ронипамил	Тиапамил (блокатор натриевых каналов) Фалипамил (ингибитор синусового узла)
Иная химическая структура			Дипротеврин Мибефрадил (БКК Т-типа и в меньшей степени L- типа)	Бепредил Допропидил (блокаторы натриевых и калиевых каналов) Монатепил (α_1 - адрено- блокатор)

Примечание к таблице: SR, GITS, ER - ретардированные препараты (SR- постоянное высвобождение, GITS - гастроинтестинальная терапевтическая система, ER - длительное высвобождение).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БКК

- Блокаторы кальциевых каналов (БКК) уменьшают поступление Ca^{2+} через кальциевые каналы. Механизм действия блокаторов кальциевых каналов основан на том, что они не вступают в какой-либо антагонизм с ионами кальция и не блокируют их, но влияют на их модуляцию, увеличивая и/или уменьшая продолжительность разных фаз состояния (фаза 0 – закрытые каналы, N – открытые каналы), и изменяя, таким образом, кальциевый ток.

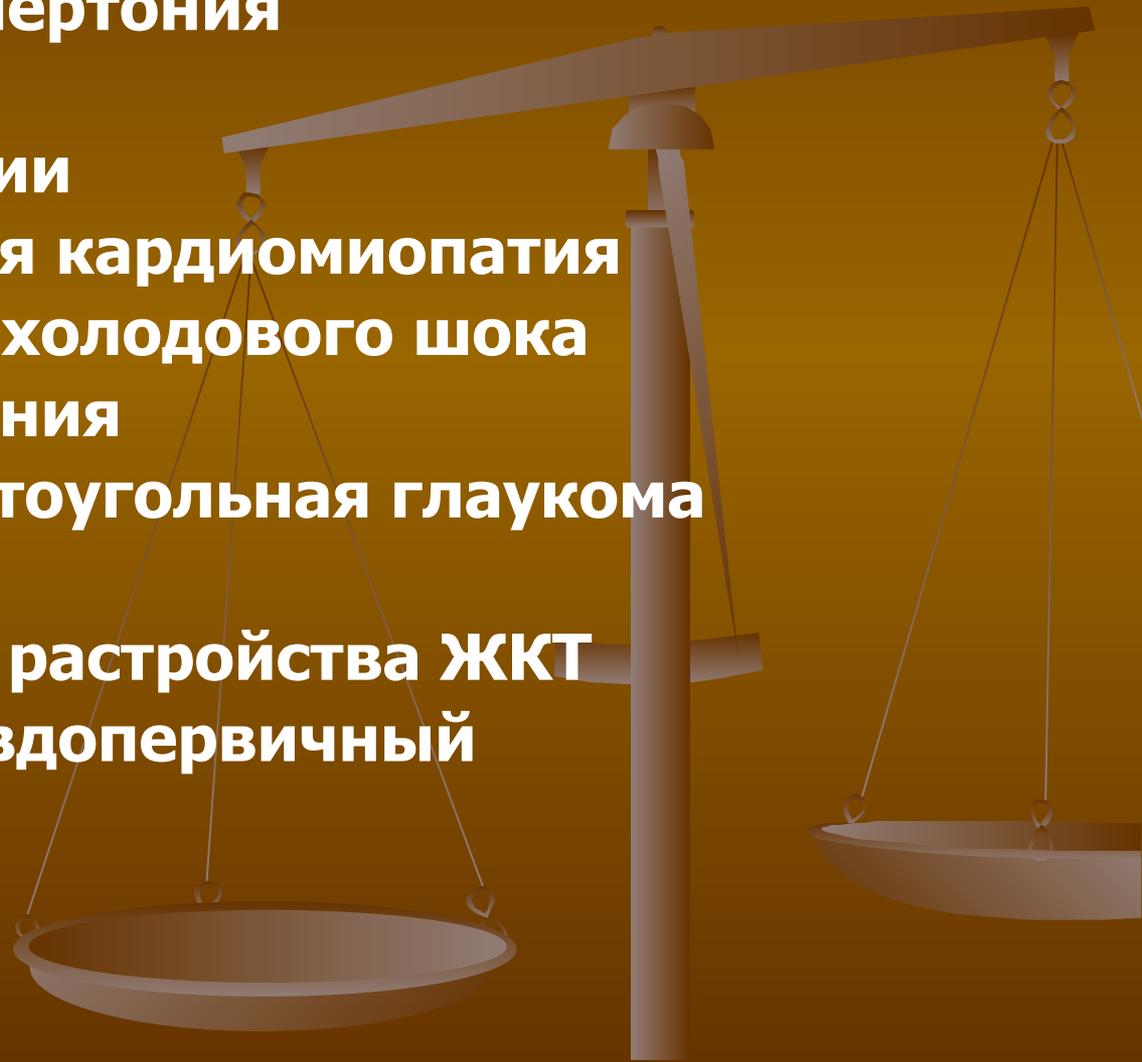
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- Антиангинальный
- Антигипертензивный
- Противоаритмический
- Антиагрегантный
- Снижение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов



Показания к применению

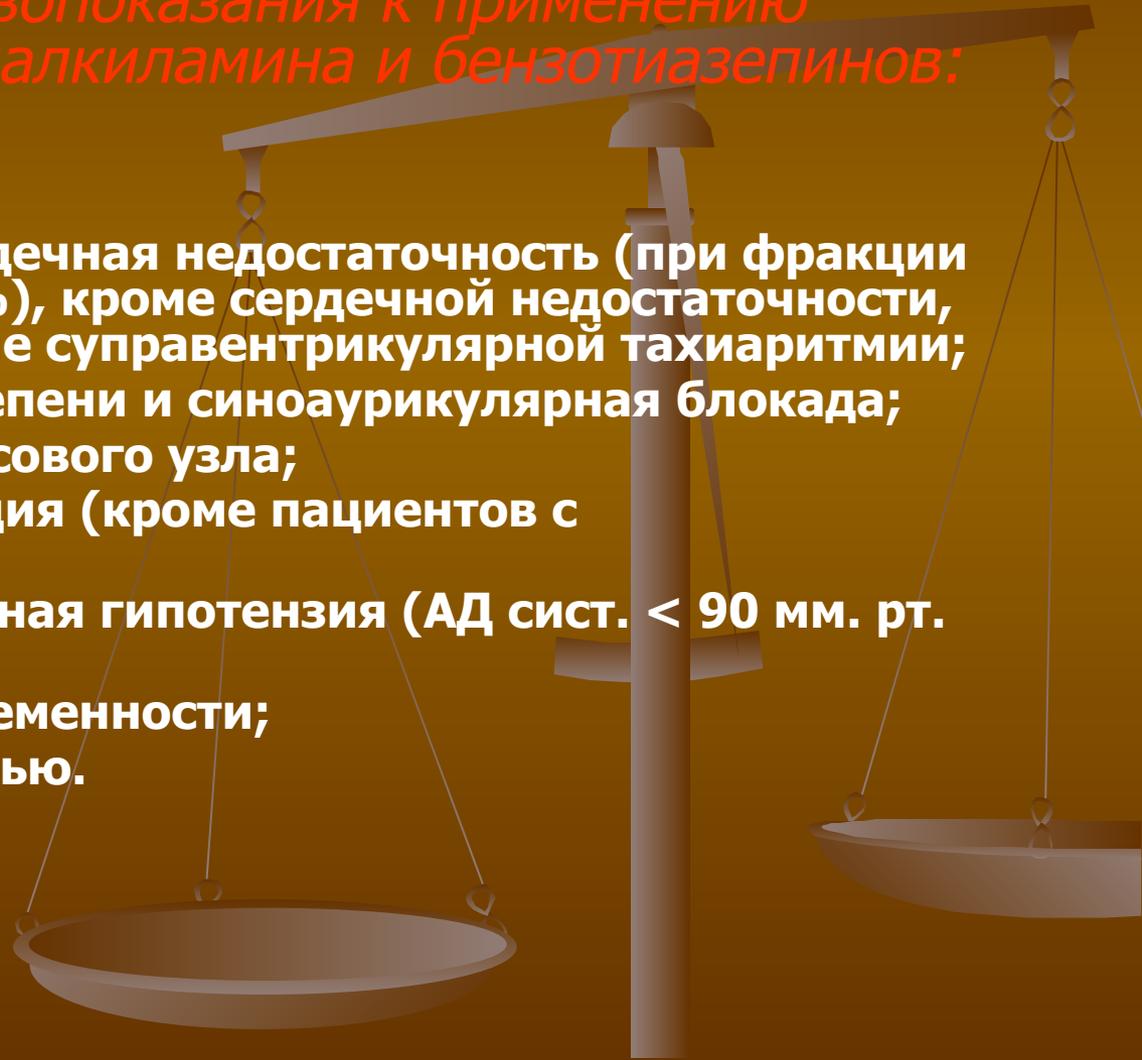
- Артериальная гипертония
- Стенокардия
- Синусовые аритмии
- Гипертрофическая кардиомиопатия
- Предупреждение холодового шока
- Устранение заикания
- Первичная открытоугольная глаукома
- Лейомиома
- Функциональные расстройства ЖКТ
- Первичный и псевдопервичный альдостеронизм



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

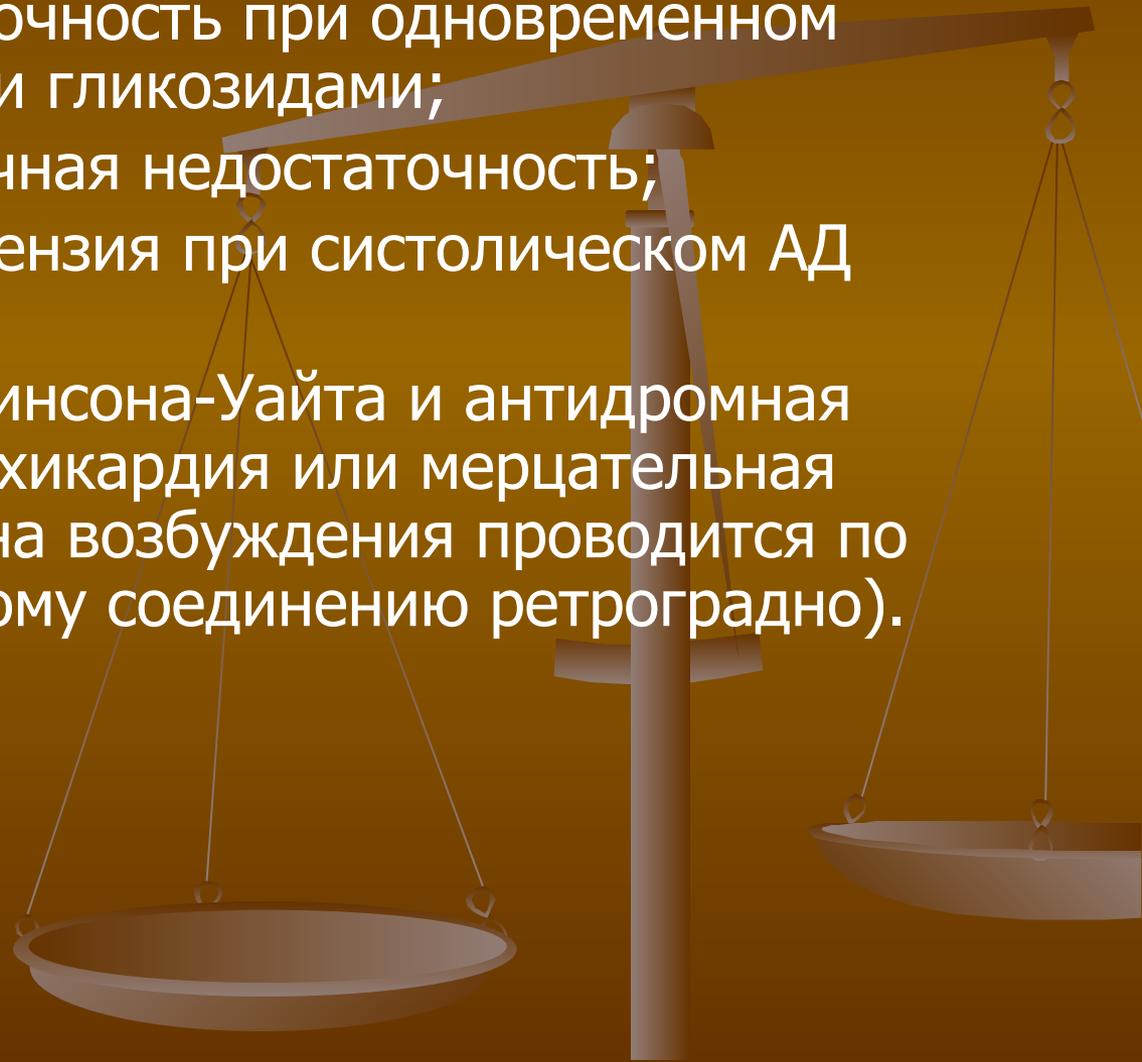
I Абсолютные противопоказания к применению производных фенилалкиламина и бензотиазепинов:

- кардиогенный шок;
- тяжелая застойная сердечная недостаточность (при фракции выброса менее 20-30 %), кроме сердечной недостаточности, развившейся вследствие суправентрикулярной тахикардии;
- AV - блокада II и III степени и синоаурикулярная блокада;
- синдром слабости синусового узла;
- выраженная брадикардия (кроме пациентов с кардиостимулятором);
- выраженная артериальная гипотензия (АД сист. < 90 мм. рт. ст.);
- первые три месяца беременности;
- период кормления грудью.



Относительные противопоказания к применению производных фенилалкиламина и бензотиазепинов:

- брадикардия;
- сердечная недостаточность при одновременном лечении сердечными гликозидами;
- печеночная и почечная недостаточность;
- артериальная гипотензия при систолическом АД выше 90 мм. рт. ст.;
- синдром WPW-Паркинсона-Уайта и антидромная пароксизмальная тахикардия или мерцательная аритмия (когда волна возбуждения проводится по атриовентрикулярному соединению ретроградно).



II Абсолютные противопоказания к применению производных дигидропиридина:

- кардиогенный шок;
- выраженная артериальная гипотензия;
- коллапс.

Относительные противопоказания к применению производных дигидропиридина:

- выраженный аортальный стеноз и идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз;
- печеночная и почечная недостаточность;
- артериальная гипотензия при (систолическом АД < 90 мм. рт. ст.),
- выраженная тахикардия;
- первая неделя после острого нарушения мозгового кровообращения;
- выраженная сердечная недостаточность;
- беременность и кормление грудью;
- осторожность у водителей транспорта.



III. Противопоказания к применению иных блокаторов кальциевых каналов:

- Флунаризин - при болезни Паркинсона;
- Индапамид - при гипокалиемии, анурии, непереносимости нетиазидных сульфаниламидов;
- Бепредил - при желудочковых аритмиях в анамнезе, удлинении интервала Q-T.

