



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**  
**ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“**  

---

**ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ**

**Лекция № 20**

**КАЛЦИЕВИ БЛОКЕРИ**

**Проф. Пламен Пейков, дф**

# Калциеви антагонисти Cardiovascular Agents

## Calcium Antagonists (C08)

(Calcium channel blockers )

**Приложение:**

Антистенокардни

Антиаритмични

Антихипертензивни

Вазодилататори

Calcium channel blockers work by blocking voltage-gated calcium channels (VGCCs) in muscle cells of the heart and blood vessels.

Блокерите на калциевите канали предотвратяват навлизането на калций в клетките на сърцето и стените на кръвоносните съдове, което води до **понижаване** на кръвно налягане, дилатират кръвоносните съдове, като засягат мускулните клетки в артериалните стени.

Някои от блокерите на калциевите канали забавят сърдечната честота, което допълнително може да намали кръвното налягане и се контролира неритмичен пулс.

Тези ефекти се дължат на намалено вътреклетъчно съдържание на калциеви йони, в резултат на блокирането на бавни волтаж-зависими L-калциеви канали (VGCCs) в мускулните клетки на кръвоносните съдове и сърцето.

Калциевите йони играят важна роля при регулирането на клетъчните процеси – проводимост и мускулен контрактилитет. **Блокерите на калциевите канали повлияват обменните процеси на съдовата стена.**

По отношение на инхибиращата активност те се разделят на две групи: инхибиращи 90-100% калциеви йони и инхибиращи в по-малка степен. При групата лекарства има тъканна селективност, като Verapamil Hydrochloride и Diltiazem Hydrochloride проявяват активност в миокарда и гладката мускулатура, а 1,4-дихидропиридините - в съдовите и гладко-мускулните влакна. С най-ниска липофилност са 1,4-дихидропиридините.

# Химична класификация фенилалкиламини

I генерация

Verapamil

II генерация

Anipamil

Verpridil

# 1,4-Дихидропиридины

разрешени за употреба

## I поколение

**Nifedipine** – таблетки с незабавно освобождаване  
(Nifedipine, Nifedipine-Tchaikapharma, Cordafen,  
Cordaflex 10 mg.).

## II поколение

**Nifedipine** – таблетки с модифицирано освобождаване  
(Adalat Eins, Adalat OROS, Cordaflex 20 mg. Corpidin  
XL, Corinfar retard, Korincare, Korincare Neo, Nifedipine  
AL).

**Felodipine** - таблетки с модифицирано освобождаване  
(Plendil, Auroнал, FeloHexal, Mivara, Presid).

III поколение

**Amlodipine** (Norvask, Nordipin).

**Nitrendipine** (Lusopress, Nitrendipin, Nitrendipin AL).

IV поколение

Lacidipine (Lacipil).

Lercanidipine (Renovia).

Бензотиазепини  
I генерация  
Diltiazem

C друга структура  
Bencyclane



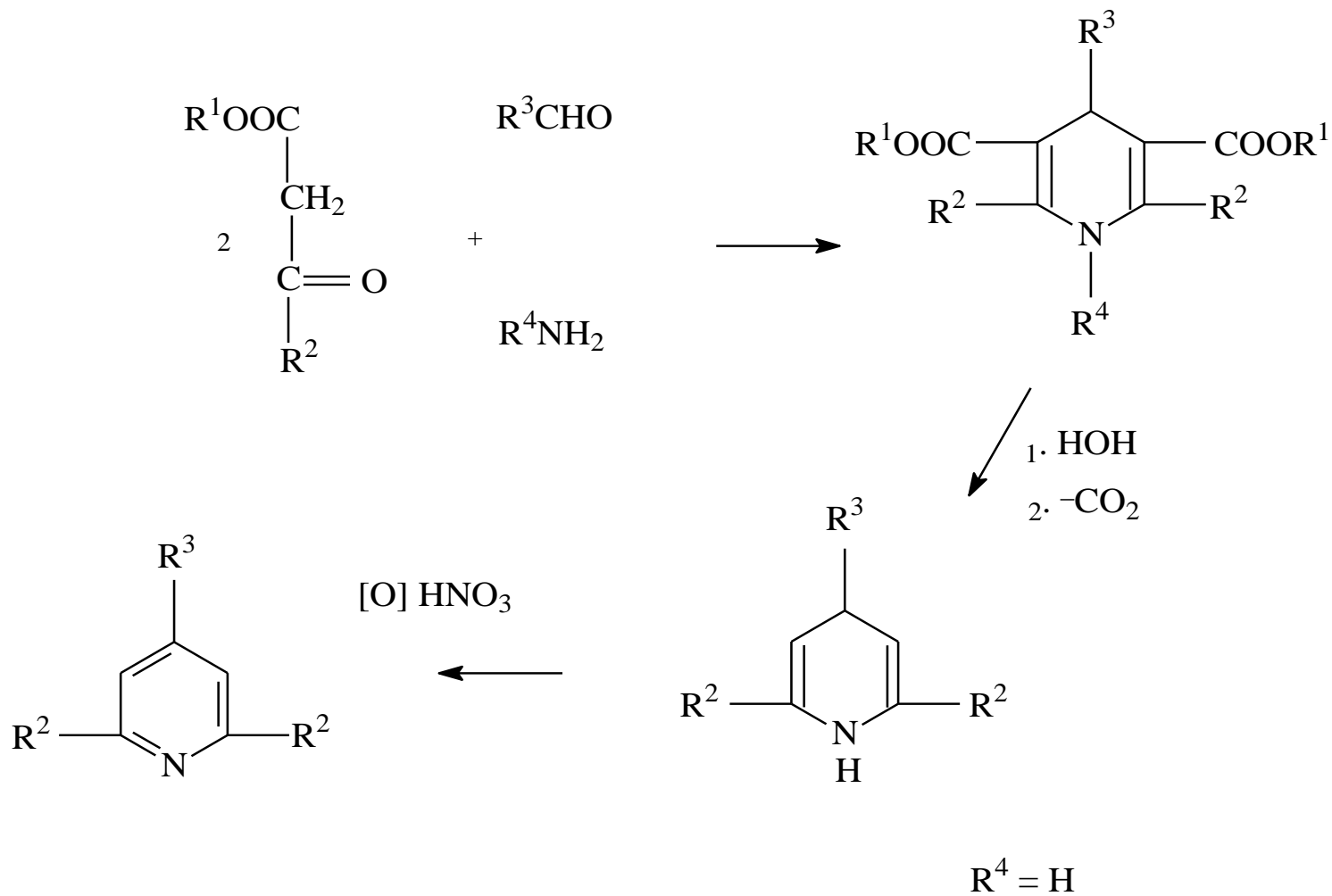
Калциевите блокери, **1,4-дихидропиридини** повлияват в по-голяма степен кръвоносните съдове, отколкото сърцето и са ефективни особено при хипертония. Те нямат антиаритмична активност и могат да предизвикат тахикардия, която се обяснява с барорецепторите разположени в съдовата стена и при повишаване на тяхната чувствителност се повишава пулсовата честота.

**Барорецепторите** (сензори за налягане) «усещат» артериалното налягане и мозъкът усеща кръвния поток и кръвното налягане в главните кръвоносни съдове. Той е сензорен нерв в стените на големите артерии и е чувствителен към промени в кръвното налягане.

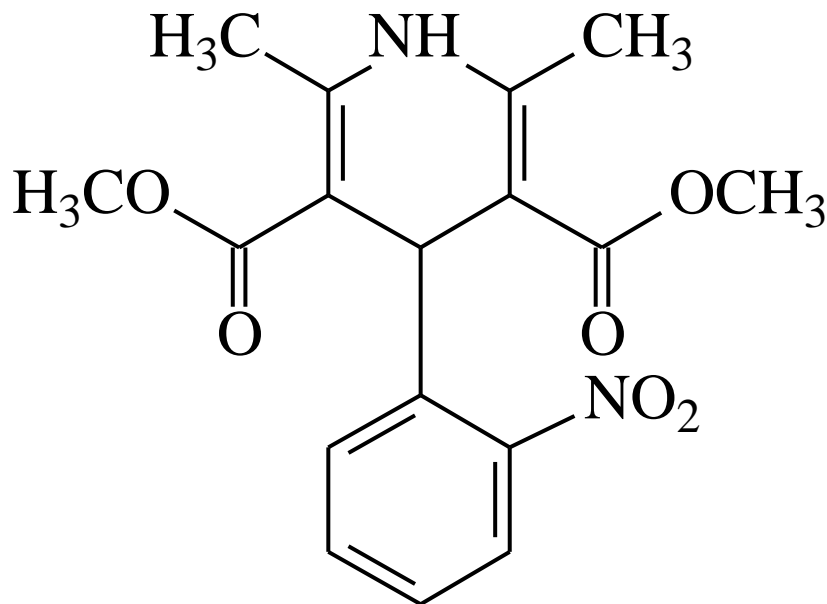
**Хипертонията е мултифакторно заболяване**, свързано със значителна заболеваемост. Повишената активност на симпатиковата нервна система е важен етиологичен фактор.

Острата хипотония води до инхибиране на симпатиковата активност в мозъчната тъкан - автономни промени причиняват вазоконстрикция и тахикардия - увеличаването на сърдечния дебит води до частично възстановяване на артериалното налягане.

# 1882 Hantzsch



# Nifedipine



Неразтворим във вода.  
Разтворите са светлочувствителни-  
фотодеградация – нитрофенилпиридин и  
нитрозофенилпиридин.

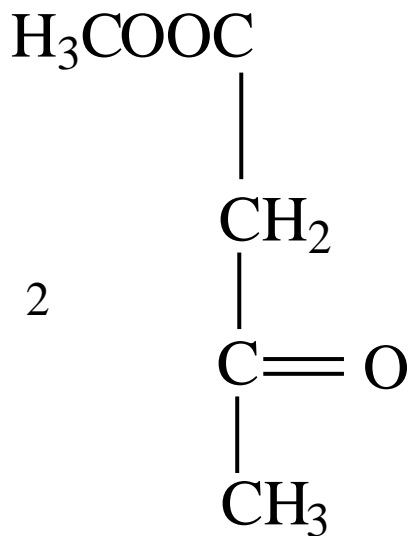
Барорецепторите са разположени  
в съдовата стена и при повишаване  
на чувствителността им се повишава  
пулсовата честота.

антиангинален, антихипертензивен

диметил 2,6-диметил-1,4-дихидро- 4-  
(2-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилат

*Ph Eur*

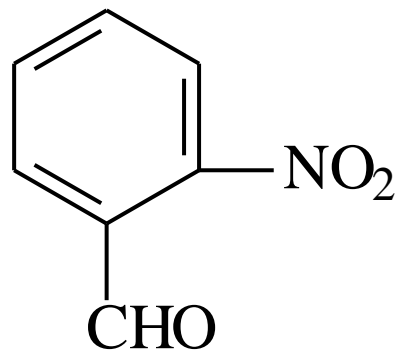
dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate



метил ацетоацетат

2

+



2-нитробензалдегид

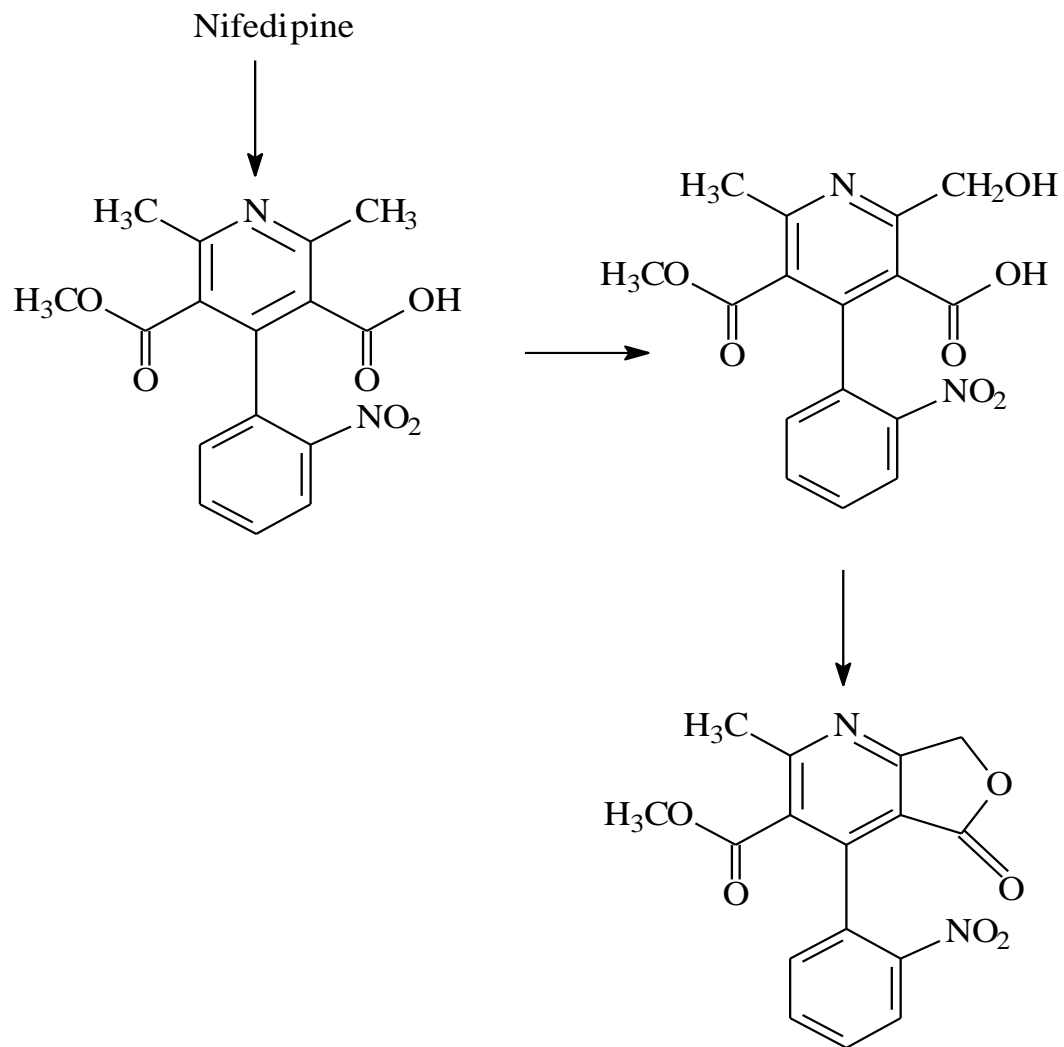


амоняк

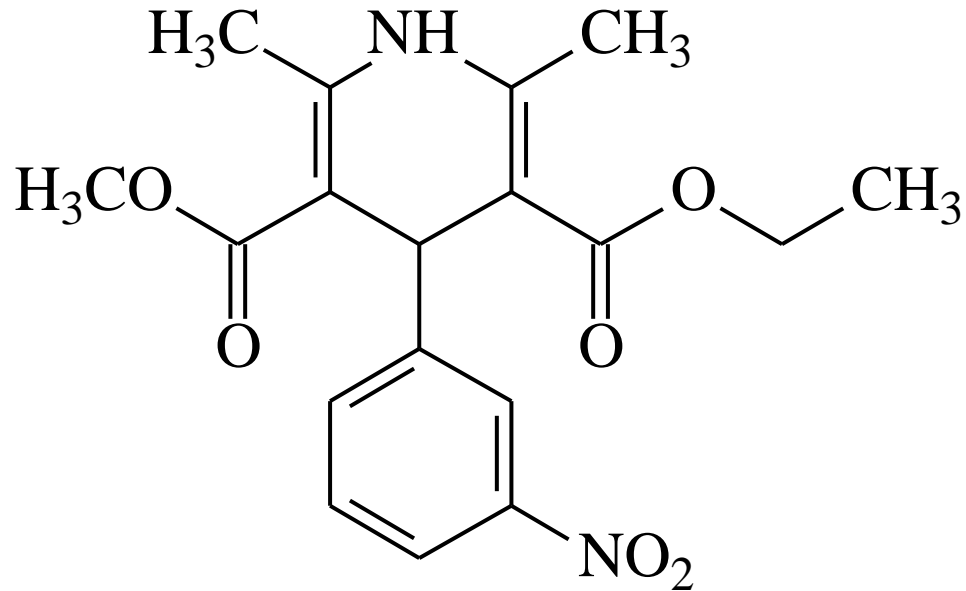


Nifedipine

# Метаболизъм



# Nitrendipine

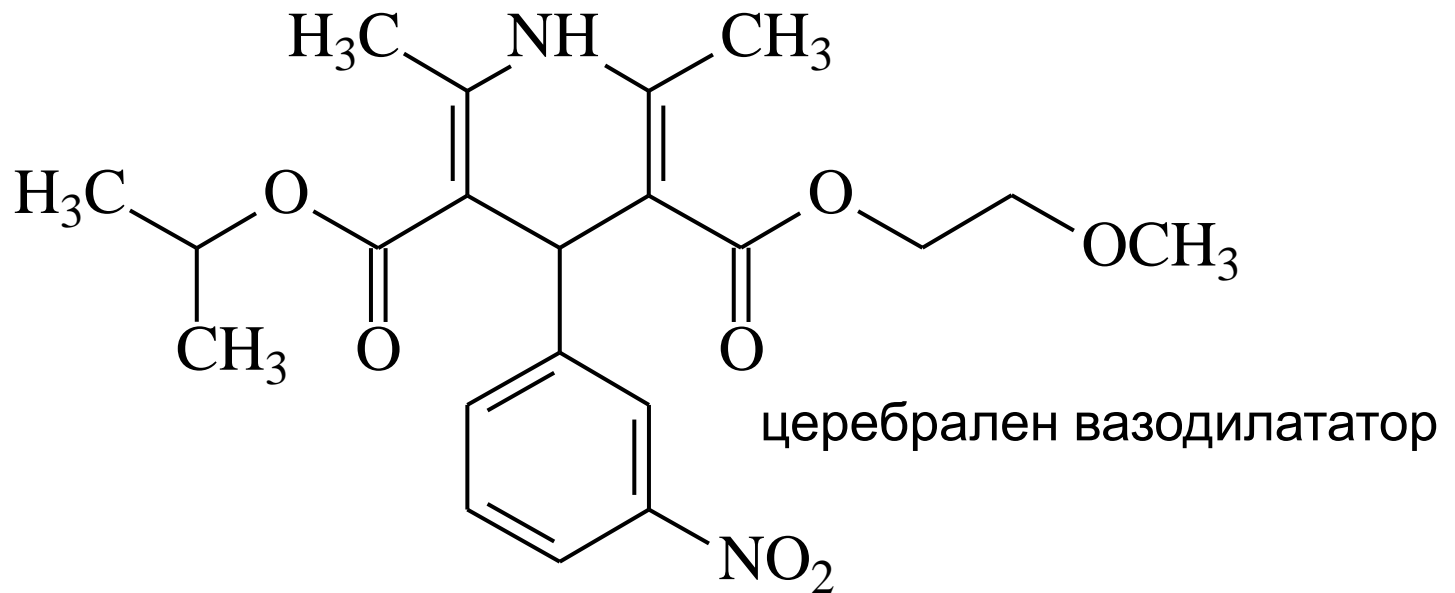


антихипертензивен

етил-метил 2,6-диметил-1,4-дихидро-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилат

*Ph Eur* ethyl methyl (4*RS*)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

# Nimodipine



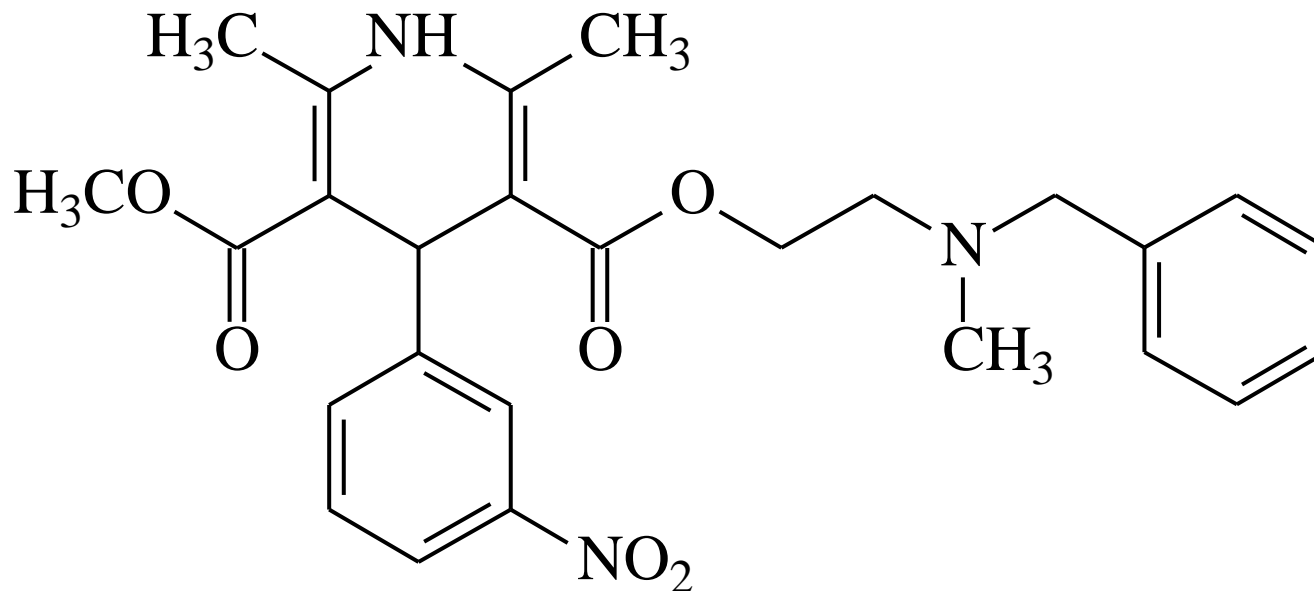
1-метил-етил, 2-метокси-етил  
2,6-диметил-1,4-дихидро-4-(3-нитрофенил)-  
3,5-пиридиндикарбоксилат

*Ph Eur*

2-methoxyethyl 1-methylethyl (4*RS*)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-  
1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate



Nicardipine  
II генерация

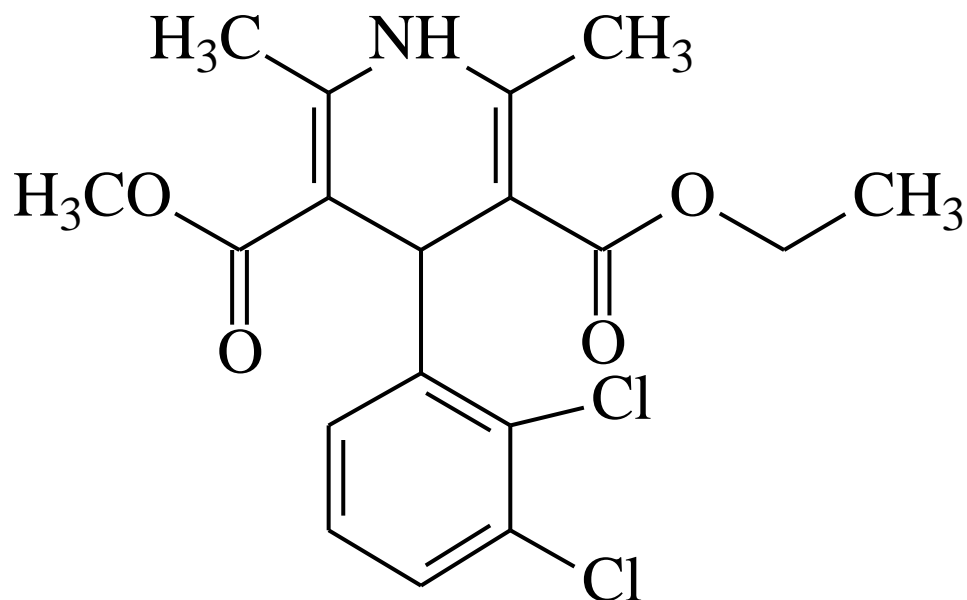


антиангинален, антихипертензивен

метил, 2-[метил(фенилметил)амино]етил  
2,6-диметил-1,4-дихидро-4-(3-нитрофенил)-3,5-  
пиридиндикарбоксилат хидрохлорид

2-[benzyl(methyl)amino]ethyl methyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-  
dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

# Felodipine

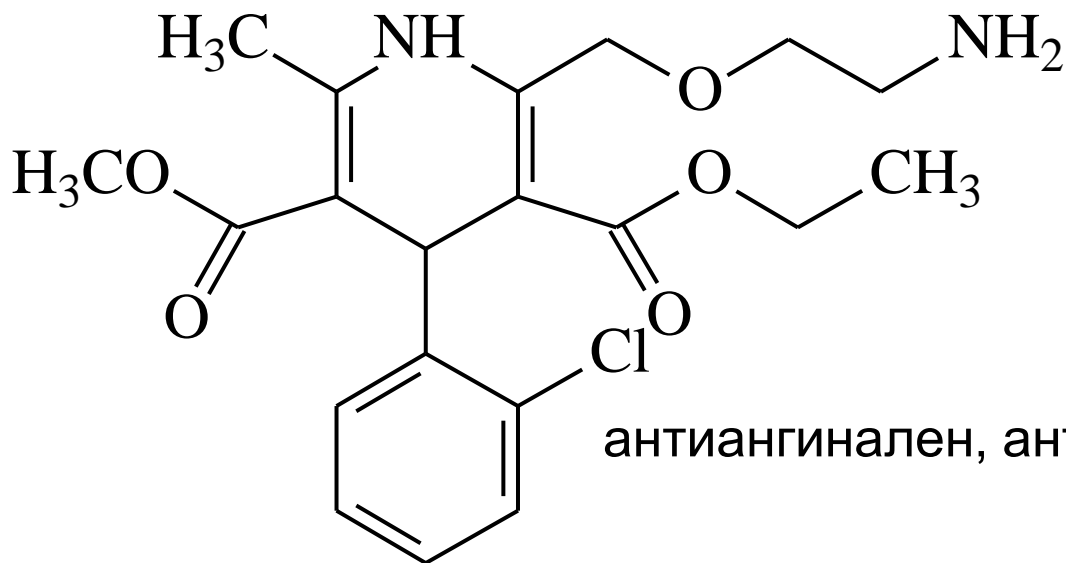


антихипертензивен, антистенокарден

етил, метил 2,6-диметил-1,4-дихидро-4-(2,3-дихлорофенил)-  
3,5-пиридиндикарбоксилат

*Ph Eur* ethyl methyl (4*RS*)-4-(2,3-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-  
Vasodilator 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

# Amlodipine



антиангинален, антихипертензивен

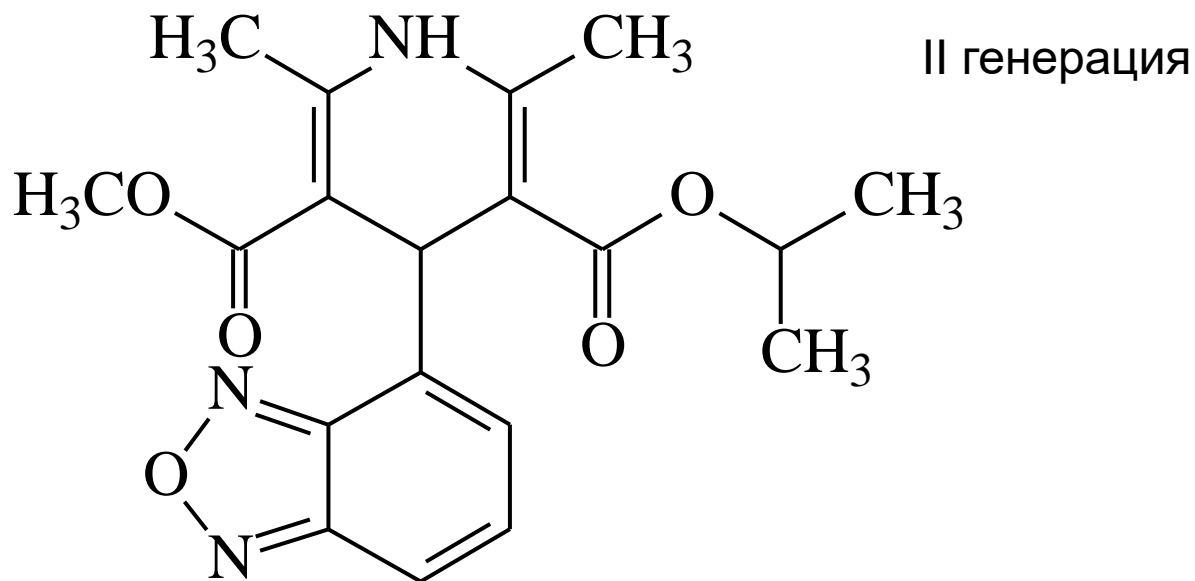
етил, метил 2-[(2-аминоетокси)метил]-  
1,4-дихидро-6-метил-4-(2-хлорофенил)-  
3,5-пиридиндикарбоксилат малеат (бензенсулфонат)

*Ph Eur*

3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-  
4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-  
3,5-dicarboxylate benzenesulphonate

Amlodipine Besilate

# Isradipine (Lomir)



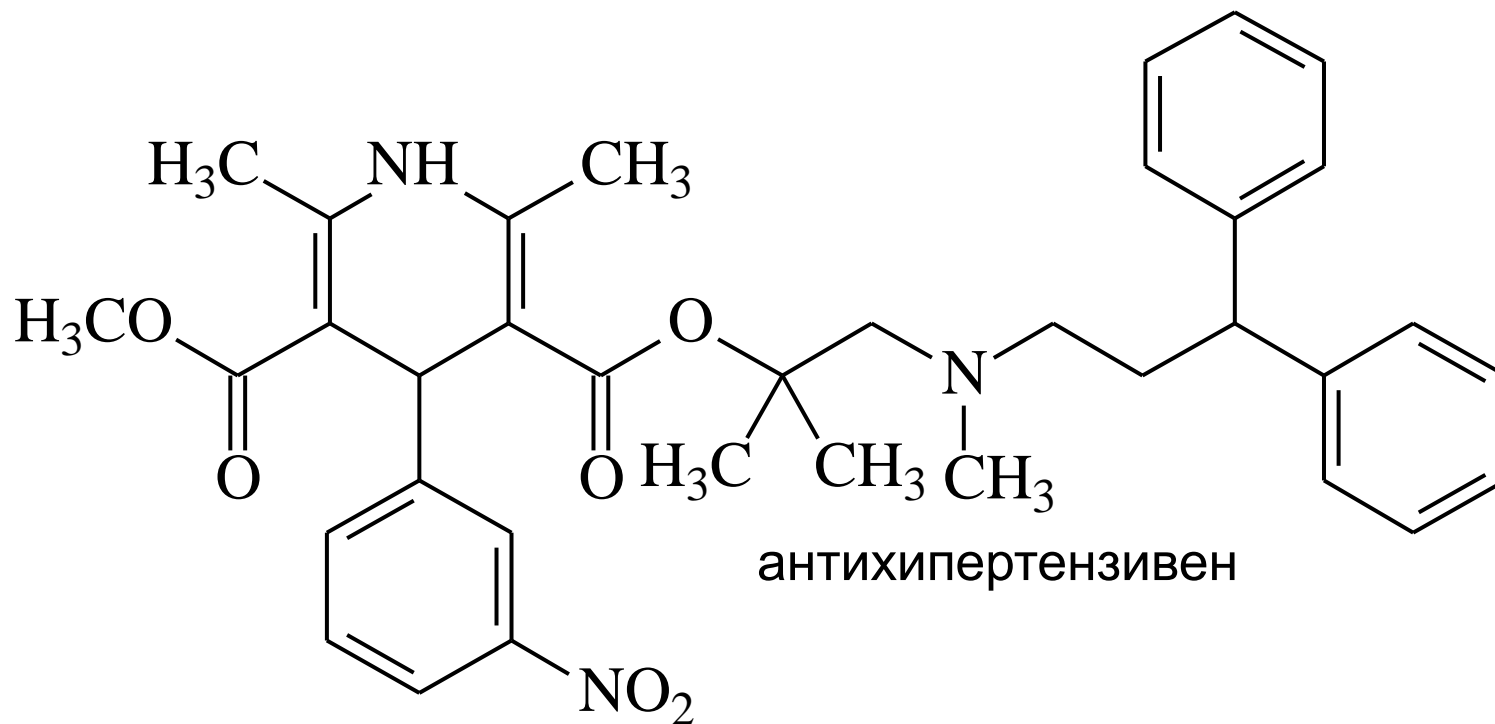
антиангинален, антихипертензивен

метил, 1-метил-етил 4-(4-бензофуразанил)-  
2,6-диметил-1,4-дихидро-3,5-пиридиндикарбоксилат

*Ph Eur*

methyl 1-methylethyl (4*RS*)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

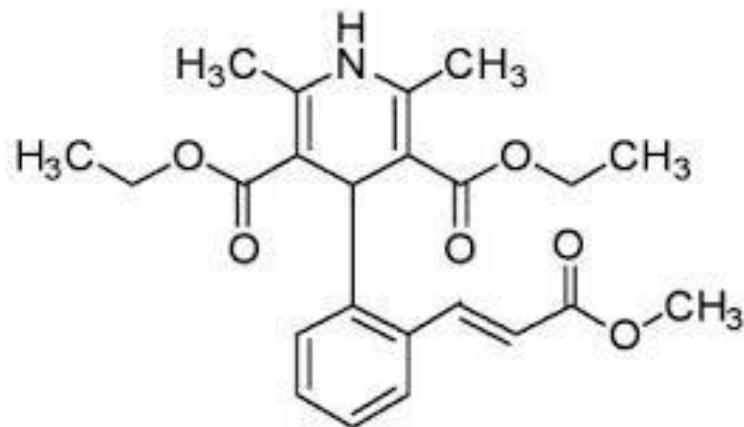
# Lercanidipine (Renovia)



2,6-диметил-1,4-дихидро-4-(3-нитрофенил)-  
3,5-пиридиндикарбоксилова киселина

2-[(3,3-дифенилпропил)метиламино]-1,1-диметилетил, метил естер  
2[(3,3-diphenylpropyl)(methyl)amino]-1,1-dimethylethyl methyl 2,6-dimethyl-4-  
(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

# Lacidipine



Lacidipine

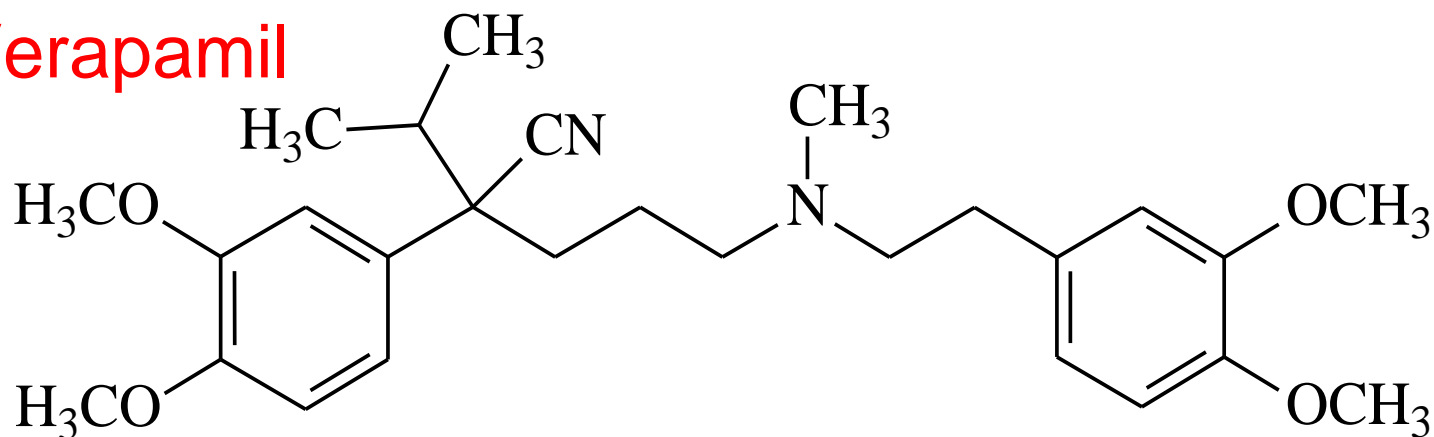
(E)-4-[2-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]phenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylic acid diethyl ester

(E)-4-[2-[3-(1,1-диметилетокси)-3-оксо-1-пропенил]фенил]-1,4-дихидро-2,6-диметил-3,5-пиридиндикарбоксилова киселина диетил естер

Лечение на артериална хипертония.

# Фенилалкиламини

Verapamil



антистенокарден, антихипертензивен,  
антиаритмичен

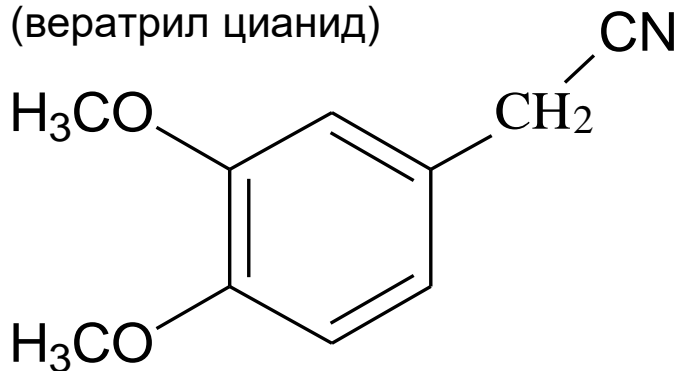
(2*RS*)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-[[2-(3,4- диметоксифенил)етил]  
(метил)амино]-2-(1-метилетил)пентаннитрил хидрохлорид

*Ph Eur* Verapamil Hydrochloride

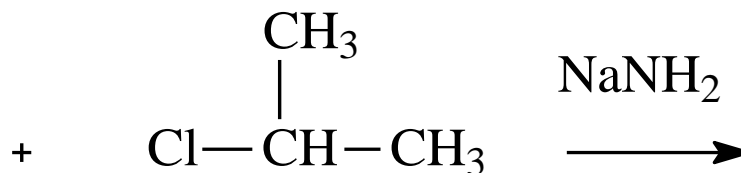
(2*RS*)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl] (methyl)amino]-  
2-(1-methylethyl)pentanenitrile hydrochloride

# Получаване на Verapamil

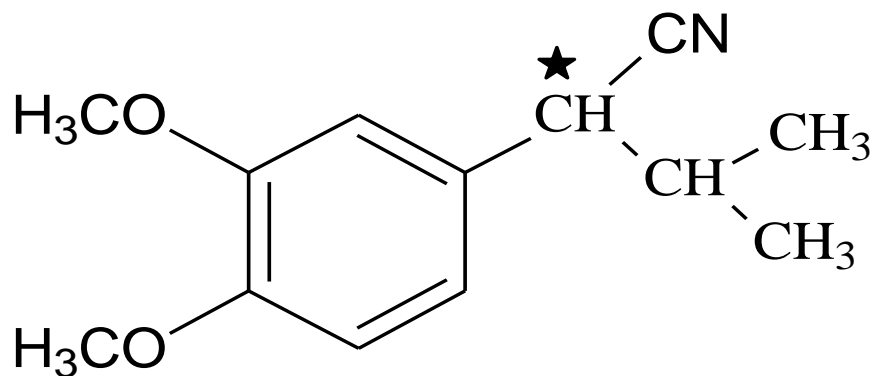
3,4-диметоксифенилацетонитрил  
(вератрил цианид)



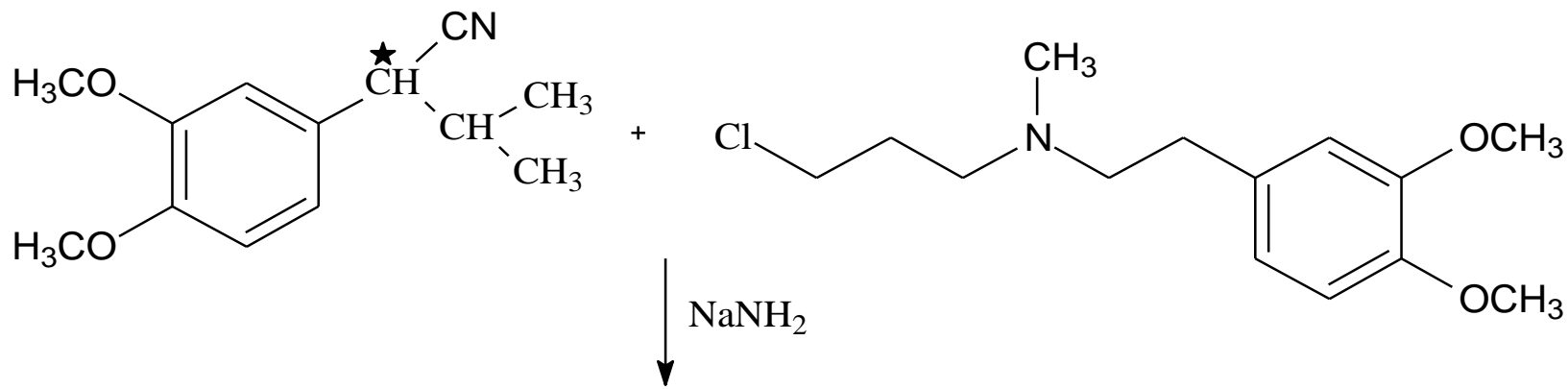
изопропилхлорид



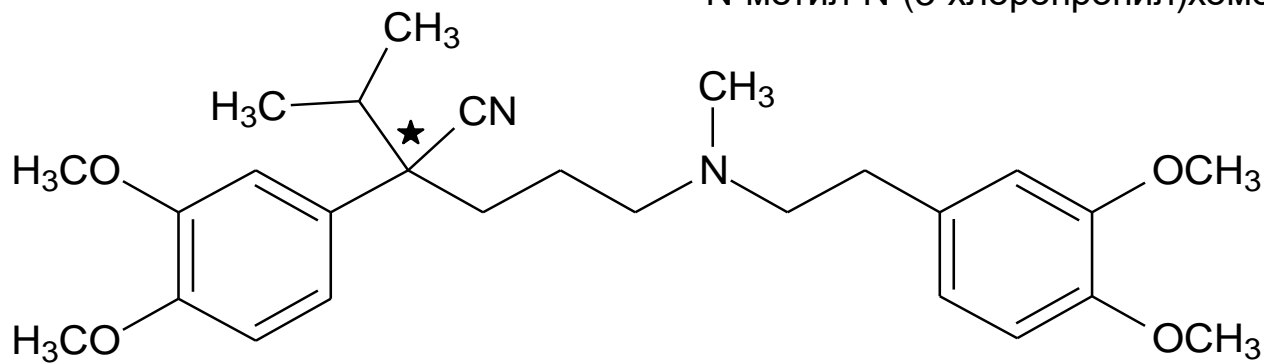
NaNH<sub>2</sub>

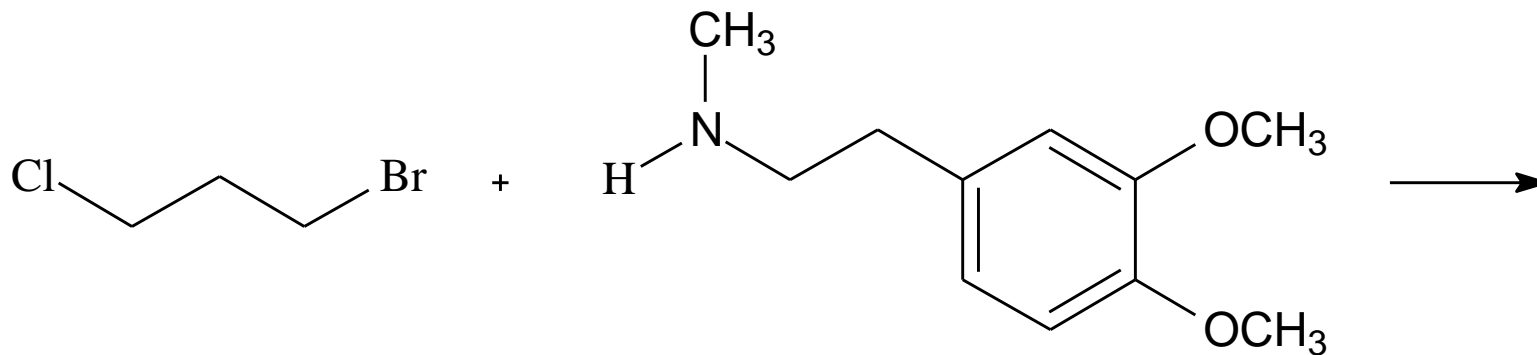






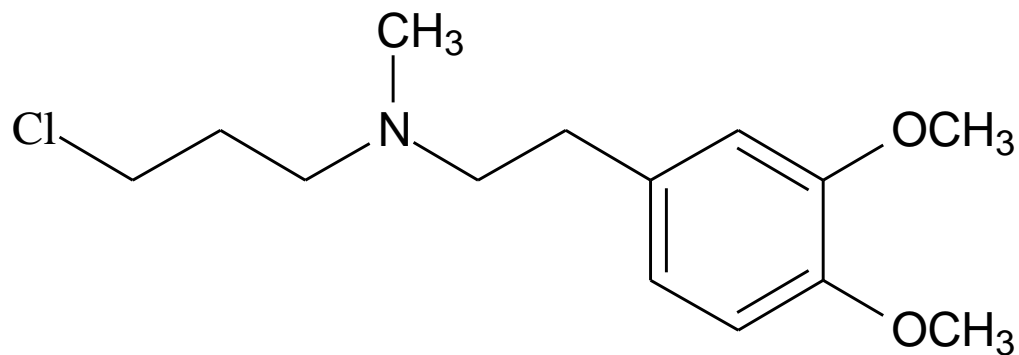
N-метил-N-(3-хлоропропил)хомовератриламин





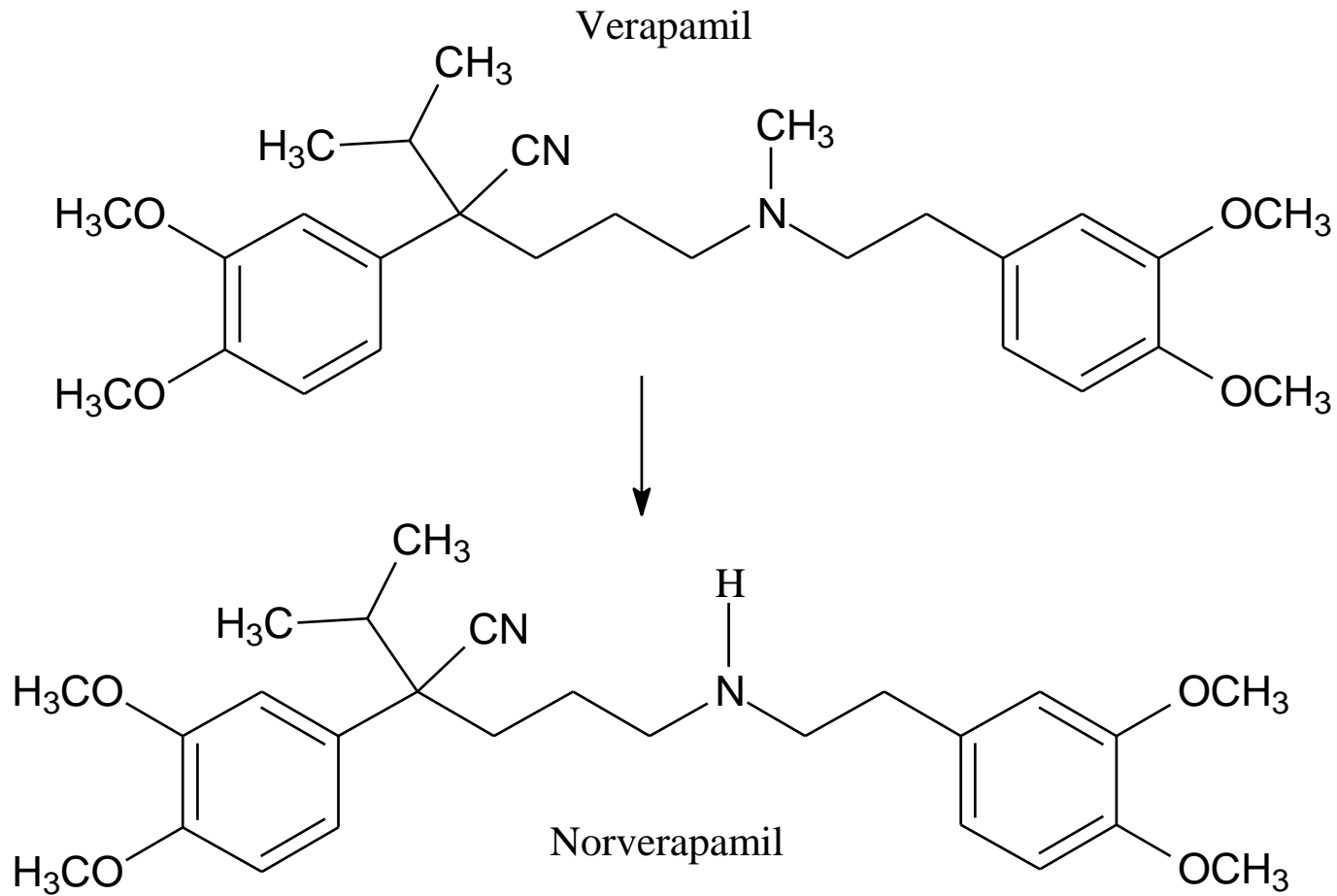
1-бromo-3-хлоропропан

N-метил-хомовератриламин

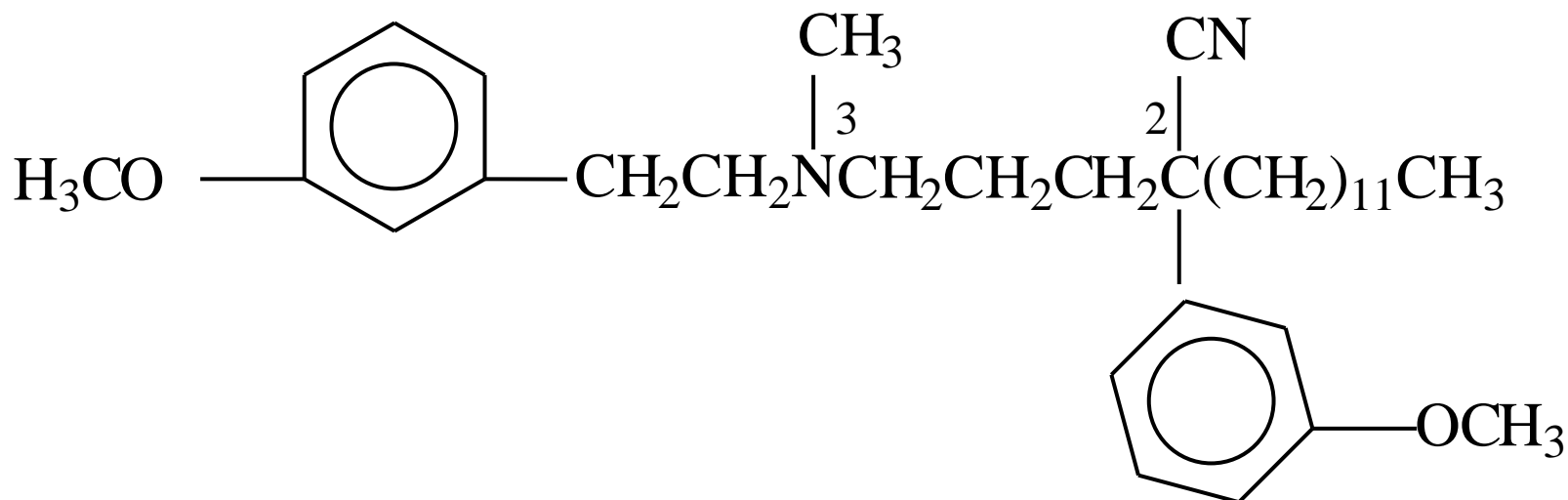


# Метаболизъм

## Verapamil



# Anipamil

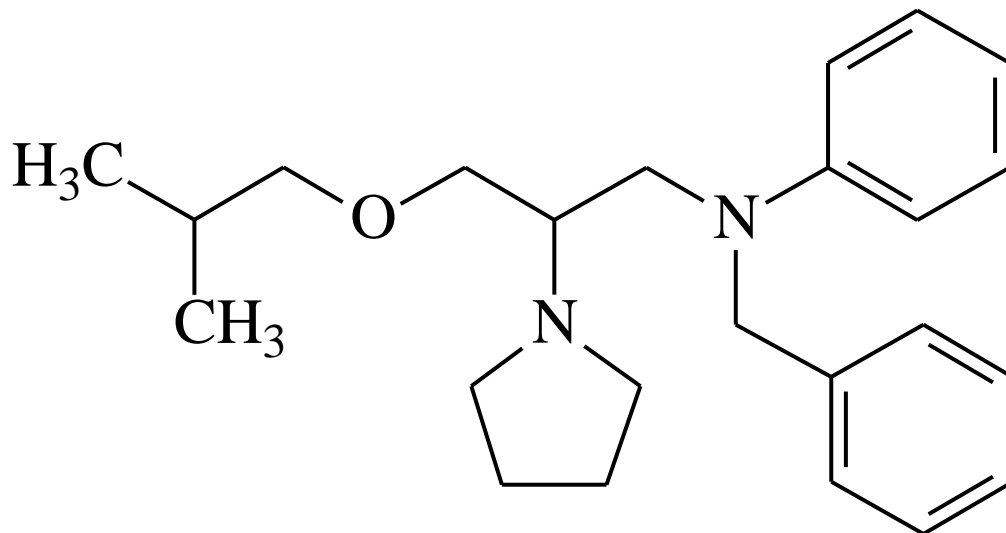


антистенокарден, антихипертензивен, антиаритмичен

2-[3-[(m-метоксифенилетил)метиламино]пропил]-  
2-(m-метоксифенил)тетрадеканитрил

2-(3-methoxyphenyl)-2-[3-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl-  
methylamino]propyl]tetradecanenitrile

# Bepridil



*N*-бензил-*N*-(3-изобутокси-2-пирролидин-1-ил-пропил)анилин

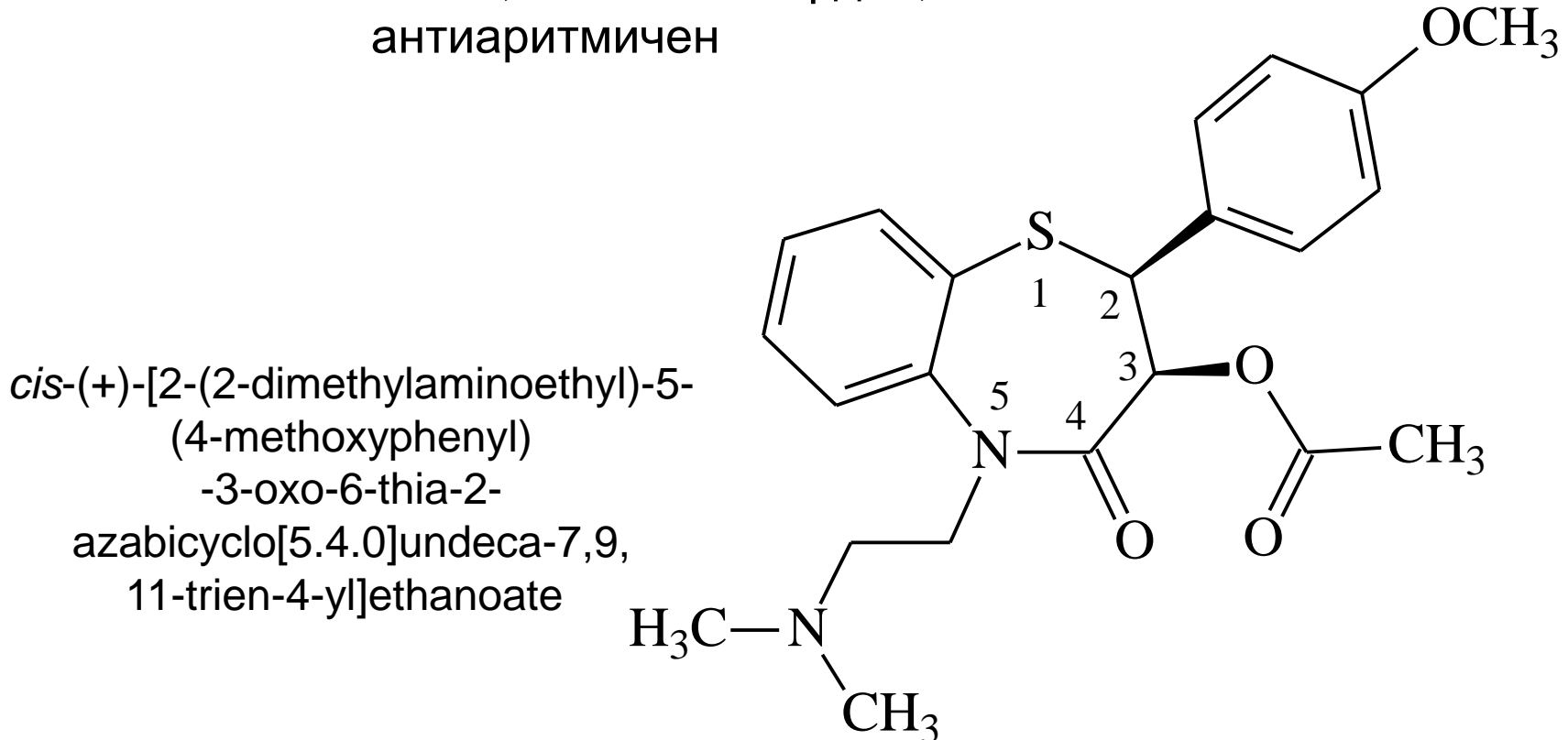
*N*-benzyl-*N*-(3-isobutoxy-2-pyrrolidin-1-yl-propyl)aniline

антиангинален, антиаритмичен

# 1,5-Бензотиазепини

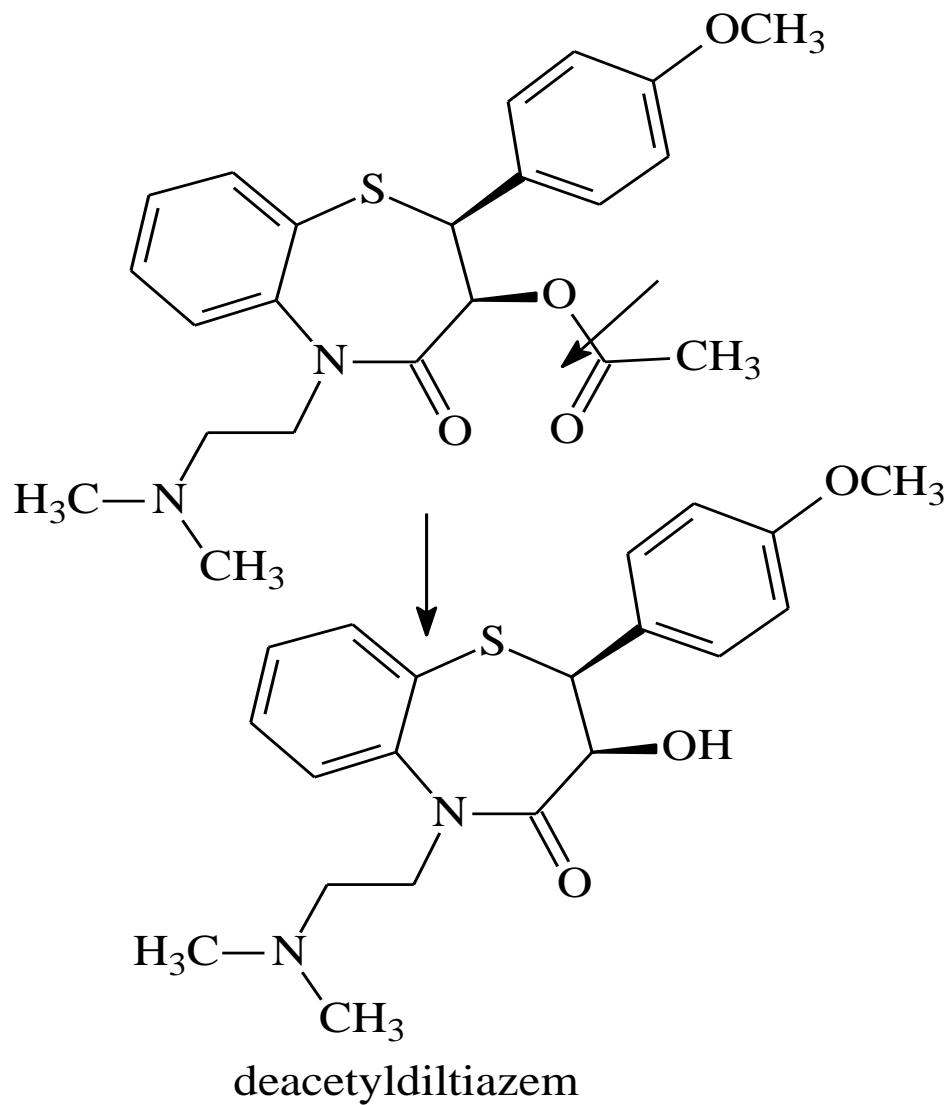
Diltiazem

антиангинален, антистенокарден,  
антиаритмичен

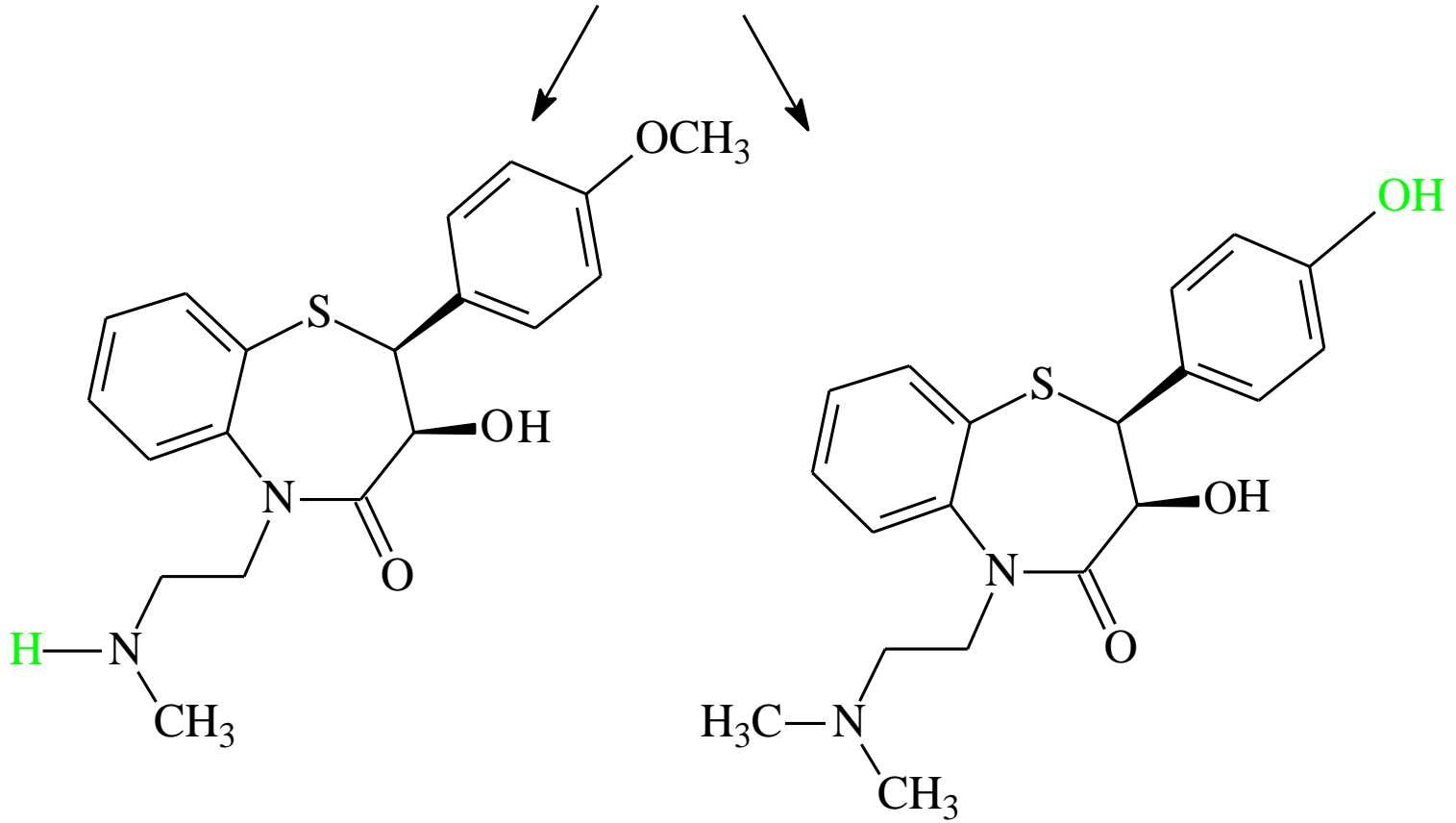


(2S-*cis*)-3-(ацетилокси)-5-[2-(диметиламино)-етил]-2,3-дихидро-2-(4-метоксифенил)-1,5-бензотиазепин-4(5H)-он хидрохлорид

# Метаболизъм



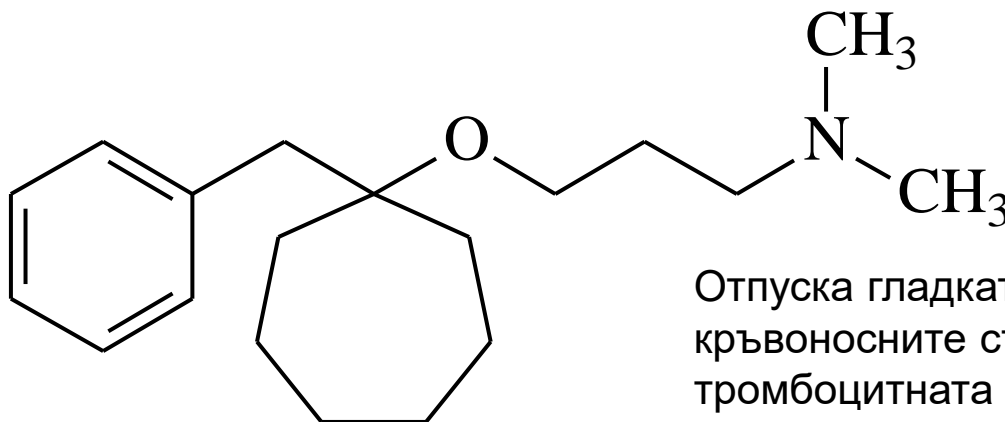
deacetyldiltiazem





# С друга структура

Bencyclane

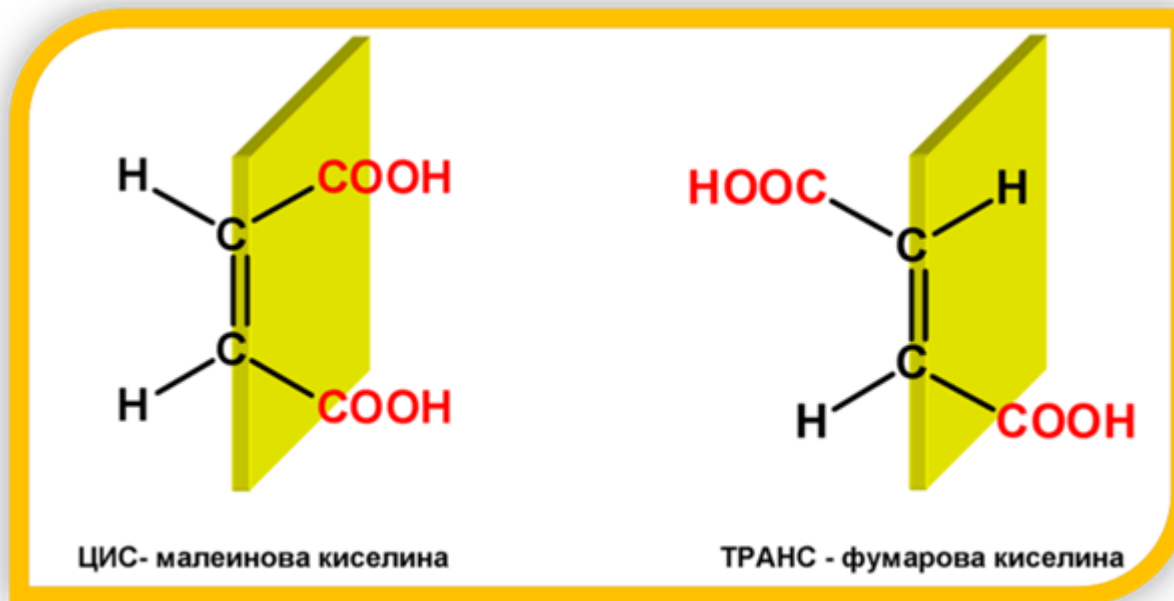


Отпуска гладката мускулатура, разширява кръвоносните съдове и потиска тромбоцитната агрегация.

вазодилататор

N,N-диметил-3-[[1-(фенилметил)циклохептил]окси]-  
1-пропанамин фумарат

3-[(1-benzylcycloheptyl)oxy]-N,N-dimethylpropan-1-amine



ЦИС или Z

ТРАНС или E