

Disciplina de farmacologie (cond.: prof. dr. Gh. Feszt, doctor în medicină)
a I.M.F. din Tîrgu-Mureş

ASPECTE FARMACOLOGICE FUNDAMENTALE ALE ANTAGONIŞTI- LOR DE CALCIU: MECANISME DE ACŢIUNE ŞI EFECTE CARDIOVASCULARE

Gh. Feszt

Cercetările fiziologice din ultimele decenii au dezvăluit în linii mari procesele intime ale homeostaziei calciului intracelular; s-a dovedit şi faptul că ionii Ca^{++} pe lângă participarea la procesul de excitaţie, au un rol fundamental de mesager secund, de cuplare a excitaţiei cu răspunsurile celulare de ex. cu contracţia. Investigaţiile farmacologice au pus în evidenţă importanţa modificărilor de Ca^{++} citoplasmatic în mecanismul de acţiune a unor medicamente (cardiotonice, catecolamine, metilxantine, antiaritmice etc.). Totodată, în urma cercetărilor — iniţiate în anii 1968—70 de *Fleckenstein* şi colab., *Godfraind* şi colab. — a fost dezvoltată o nouă grupă de substanţe medicamentoase (începînd cu verapamil şi cinarizina), numită „antagonişti de calciu sau agenţi anticalcici”. Denumiri mai precise ale acestor agenţi sînt „blocaţi ai intrării calciului sau inhibitori ai canalelor lente”. Înainte de a prezenta aceste medicamente, vom recapitula pe scurt unele aspecte esenţiale ale homeostaziei calciului intracelular, referindu-ne îndeosebi la aparatul cardiovascular, principal organ de ţintă a acţiunii anticalcicelor.

1. Concentraţia de Ca^{++} în citosol este menţinută la valori de 10^{-7} — 10^{-5} M în pofida unui gradient transmembranar uriaş (concentraţia extracelulară fiind 10^{-3} M), depăşirea limitelor normale fiind puternic nocivă pentru celule. Mecanismele care o controlează implică în parte procese de transfer membranar, în parte translocaţii intracelulare.

Permeabilitatea sarcolemei pentru Ca^{++} în repaus este foarte mică, împiedicînd practic difuziunea simplă, ceea ce se poate produce însă în prezenţa unor agenţi *ionofori*. La stimulare, ionii Ca^{++} pătrund prin canalele „lente” ale sarcolemei, care sînt incluziuni proteice de 100 ori mai mult permeabile pentru Ca^{++} decît pentru Na^{+} şi care se deschid (se activează) în urma depolarizării, a scăderii potenţialului de membrană (canale voltaj-dependente), iar în parte sub influenţa receptorilor anumitor agenţi umorali-agonişti (canale receptor-dependente). Aceasta din urmă se realizează prin intermediul fosforilării, dependente de AMPc, a proteinei calceductină. *Schimbul de Na^{+}/Ca^{++}* prin sarcolemă, de mare importanţă în miocard, este un proces cu capacitate funcţională mare, putînd transfera Ca^{++} spre exterior sau spre interiorul celulei,

în funcție de modificările gradientului concentrației de Na^+ . Ca^{++} — *ATP-aza sarcolemală* reprezintă un mecanism de pompă activ, dar cu capacitate limitată, pentru extruzia Ca^{++} -lui excedentar din celule.

Intracelular, ionii Ca^{++} sînt sechestrați activ în *reticulul sarco-plasmic*, printr-o Ca^{++} -ATP-ază controlată de o proteină fosforilată (fosfolamban), putînd fi apoi eliberați prompt la semnalele electrice și umorale sosite din direcția sarcolemei. Sechestrarea de Ca^{++} în *mitocondrii*, tot un proces activ, operează mai lent, fiind solicitat mai ales în caz de supraîncărcare calcică. Proteine și fosfolipide membranare pot fixa ioni Ca^{++} ușor disponibili pe *fața internă a sarcolemei*.

2. *Antagoniștii de Ca^{++}* (prescurtat: AC) influențează anumite vegri ale proceselor sus-menționate, acțiunea lor predominantă fiind scăderea influxului de ioni prin canalele calcice ale sarcolemei. Acești compuși deprimă deci activitățile Ca^{++} -dependente, diminuînd selectiv disponibilitățile de Ca^{++} în celule. Din această definiție rezultă criteriul că pe organe și țesuturi izolate acțiunile farmacodinamice ale AC pot fi înlăturate prin adăugarea de Ca^{++} excedentar.

2.1. Sub aspectul *structurii chimice* AC formează o grupă heterogenă (Meyer, 1984). O clasă însemnată a lor o constituie derivații de dihidropiridină, avînd ca prim reprezentant nifedipina (Corinfar, Adalat) apoi nitrendipina, nimodipina, niludipina, nisoldipina, nicardipina, foldipina etc. Alți compuși sînt derivați aralchilaminici cuprinzînd: a) sub-grupa verapamil (Isoptin), gallopamil (D 600), tiapamil, cu structură dimetoxifenil-alchilaminică, asemănătoare papaverinei; b) derivații de benzotiazepină ca diltiazemul; c) derivații difenilpiperazinici ca lidoflazina, cinnarizina (Stugeron) și congenerul fluorat al acesteia — flunarizina; d) difenilpropilamine ca prenylamina (Agozol), fendilina (Sensit), terodilina, perhexilina; e) alte structuri — benciolanul și bepridilul.

În afară de acești compuși organici, o serie de *cationi anorganici* bivalenți și trivalenți pot funcționa ca antagoniști de Ca^{++} , care prezintă însă interes numai pentru cercetări. Astfel, lantanul, manganul, cobaltul, nichelul fixîndu-se de membrană la gura externă a canalelor și nefiînd permeanți (datorită razei ionice și energiei de hidratare) împiedică pătrunderea curentului de Ca^{++} .

Antagoniștii de Ca^{++} organici sînt de mare interes terapeutic. Sub *aspect funcțional*, Fleckenstein (1983) îi împarte în 2 grupe: A) agenți puternic activi și specifici ca dihidropiridinele, verapamilul, gallopamilul, diltiazemul; B) agenți cu activitate mai puțin specifică ca prenylamina, fendilina, cinnarizina, perhexilina etc. Van Zwieten (1985) propune o altă clasificare deosebită: a) blocații selectivi ai influxului de Ca^{++} (identici cu grupa A a lui Fleckenstein) și b) inhibitorii supraîncărcării cu Ca^{++} a vaselor (flunarizina ș.a.). Godfraind (1985), adoptînd o grupare mai cuprinzătoare, delimitează: a) blocații intrării calciului (menționați mai sus), b) antagoniștii intracelulari ai acțiunii calciului și c) antagoniștii calmodulinei (de exemplu clorpromazina, trifluoperazina, haloperidol) care împiedică fixarea Ca^{++} -lui de această proteină receptoare.

2.2. *Mecanismul de acțiune la nivelul celular* al AC a fost aprofundat mai ales în ultimii ani. Realizîndu-se nitrendipină, nifedipină și nimo-

dipină marcate de tritziu (^3H), s-a reușit identificarea unor situsuri de legare comune pentru derivații dihidropiridinici în diverse preparate de membrane celulare (cord, mușchiul neted, creier, celule cromafine). Legarea este reversibilă, saturabilă și stereospecifică, aceasta fiind în concordanță cu eficacitatea farmacodinamică mai mare a izomerilor levogiri. Afinitatea de legare a dihidropiridinelor prezintă o corelație bună cu acțiunea lor vasodilatatoare.

După Janis și colab. (1985) dihidropiridinele se leagă de o proteină reglatoare a canalelor calcice; ceilalți AC (verapamil, gallopamil, cinnarizina ș.a.) au alt loc de legare prin care acționează în mod alosteric. Astfel, gallopamilul și verapamilul scad parțial fixarea dihidropiridinei, pe care diltiazemul o crește (Dompert și Traber 1984).

Privind localizarea celulară a situsurilor de legare a AC, Nayler și colab. (1980) susțin că verapamilul se leagă preferențial de vezicule sarcolemale, deprimând fixarea de $^{45}\text{Ca}^{++}$. S-a stabilit ulterior că în omogenatul miocardic și dihidropiridinele au locul de legare la membrana sarcolemală. Se pare că miofibrilele, mitocondriile, reticulul sarcoplasmic nu sînt afectate direct de AC. Studiile referitoare la influența AC asupra schimbului intracelular de $^{45}\text{Ca}^{++}$ în miocard și mușchiul neted vascular, au furnizat date care în parte concordă cu rezultatele menționate mai sus.

Cu ajutorul unor tehnici electrofiziologice sofisticate (voltage-clamp, patch-clamp) s-a putut demonstra că în miocard, la nivelul sarcolemei AC scad numărul canalelor calcice activate și/sau prelungesc starea lor inactivă (Reuter, 1984). Recent, au fost sintetizați doi derivați dihidropiridinici cu efect agonist calcic, care prelungesc starea activă a canalelor lente.

Numeroși AC, pe lângă inhibarea influxului de Ca^{++} sarcolemal, au și alte acțiuni, mai mult sau mai puțin importante din punct de vedere practic. Verapamilul în concentrații mari poate scăde și influxul de Na^+ și efluxul de K^+ , în timp ce nifedipina crește acest curent potasic. Diltiazemul mărește efluxul de Na^+ stimulînd Na, K-ATP-aza membranară în aortă. Prenylamina, verapamilul, D 600 au proprietăți antiadrenergice slabe. Unii compuși acționează și intracelular: bepridilul scade acumularea de Ca^{++} în reticulul sarcoplasmic, felodipina și verapamilul se pot fixa de calmodulină, iar fendilina deprimă fosfodiesteraza (asemănător papaverinei).

3. Efectele farmacologice principale ale AC în organism se repercută asupra activității bioelectrice a celulelor miocardice, asupra răspunsului contractil al miocardului și al mușchiului neted vascular, precum și asupra metabolismului celular. În afara aparatului cardiovascular, AC influențează musculatura netedă (uterină etc.), agregarea trombocitelor, glandele endocrine, celulele nervoase — efecte de importanță minoră, nefiind totuși lipsite de semnificație practică. Mineralizarea oaselor nu este influențată de AC.

3.1.1. Influența AC asupra proprietăților bioelectrice ale miocardului este importantă atît pentru analiza mecanismului de acțiune cît și pentru efectele terapeutice. AC nu modifică caracteristic potențialul de acțiune monofazic (PA) normal, care este inițiat de influxul rapid de

Na⁺ (fiind numit „răspuns rapid“). Acțiunea AC asupra PA poate fi pusă în evidență numai după inactivarea curentului rapid de Na⁺ care generează depolarizarea sistolică rapidă (faza O), inactivare ce poate fi realizată cu tetrodotoxină sau prin depolarizarea parțială a sarcolemei produsă prin creșterea concentrației extracelulare de K⁺. Scăzând în acest fel potențialul de membrană la valori în jur de -40 mV, stimulii deschid canalele pentru influxul lent sodio-calcic. Acest „răspuns lent“ este deprimat eficient de AC.

Răspunsul lent se caracterizează prin pragul de declanșare mai ridicat (-30 mV la -40 mV), timpul de activare și inactivare mai lung (5—20 respectiv 30—300 msec), amplitudinea redusă (cca 40—70 mV), cu un overshoot mic (0 — +15 mV); viteza maximă de depolarizare este scăzută (1—10 V/sec), conducerea impulsurilor se face cu viteză mică (0,001 — 0,1 m/sec), iar perioada refractară este prelungită. Răspunsul lent nu este de tip tot sau nimic ca PA normal, ci depinde de intensitatea stimulului declanșator. Sporirea de AMPc în celule ușurează declanșarea răspunsului lent, care nu este sensibil la tetrodotoxină, putând fi suprimat prin AC, ca și prin lipsa de Ca⁺⁺ din mediul extracelular.

Răspunsul lent deprimat de AC poate fi restabilit fie prin adaos de Ca⁺⁺, fie prin catecolamine beta-adrenergice sau prin AMPc, în timp ce strofantina restabilește contractilitatea dar nu și activitatea bioelectrică a membranei (Tritthart și colab., 1973, Thyrum 1974).

3.1.2. *Acțiunea AC asupra automatismului cardiac și conductibilității* se datorește faptului că sub aspect electrofiziologic, țesutul nodal — sinuzal și atrioventricular — constă din celule cu răspuns lent, în care curentul rapid de Na⁺ este rudimentar și curentul lent sodio-calcic deține rolul major în generarea PA și conducerea impulsurilor. AC aplicați in vitro sau administrați local exercită un efect deprimant direct asupra acestor celule, având deci *efecte cronotrop și dromotrop negativ*. Există însă deosebiri cantitative mari între potența diferiților derivați; iar in vivo aceste efecte sînt contracarate în mare măsură de reflexe cardio-stimulatoare declanșate în urma acțiunii vasodilatatoare periferice a AC.

Dintre AC mai cunoscuți, verapamilul deprimă chiar la doze relativ mici conducerea A—V și pe baza acestei acțiuni este folosit ca *antiaritmie cardiac* în special în tahiaritmiile supraventriculare, fiind deosebit de eficace în tahicardiile jonționale prin reintrare. De notat că și alți AC pot exercita acțiune favorabilă în aritmiile cauzate de ischemie miocardică, deprimînd ritmul patologic și la nivel ventricular.

3.2. *Funcția contractilă (inotropă) a inimii* scade sub acțiunea AC. Fiziologic, influxul de Ca⁺⁺ în cursul PA induce eliberarea de ioni Ca⁺⁺ din reticulul sarcoplasmic, care reacționînd cu troponina C determină dezvoltarea tensiunii de către proteinele contractile (actomiozină). Pe cordul izolat sau pe preparatele de miocard stimulate electric, AC deprimă amplitudinea și viteza contracțiilor pînă la abolirea lor completă. Acest efect *inotrop negativ*, datorit decuplării excitației de contracție, poate fi contracarat prin ados de Ca⁺⁺ excedentar.

Scăzînd viteza dezvoltării tensiunii și forța contracției, AC micșorează consumul de O₂ al miocardului, economisînd energie. De asemenea, datorită efectului inotrop negativ sînt utili în tratamentul cardio-

miopatiei hipertrofile. În organism, un efect inotrop negativ de grad prea intens nu apare la dozele lor terapeutice, deoarece efectul vasodilatator periferic intens declanșează baroreflexe cardiostimulatoare. Creșterea reflexă a tonusului beta-adrenergic o dată cu scăderea postsarcinii explică faptul că nifedipina, deși in vitro are efect inotrop negativ considerabil, în organism poate mări debitul cardiac și viteza de ejecție.

3.3. *Acțiunea vasodilatatoare* a AC, avînd repercusiuni hemodinamice locale și sistemice, este efectul farmacodinamic cel mai important la marea majoritate a acestor medicamente.

3.3.1. În mușchii netezi, Ca^{++} citosolic liber activează mecanismul contractil prin formarea unui complex cu calmodulina, care la rîndul lui activează kinaza lanțului ușor al miozinei, producînd fosforilarea acestuia. AC interferează cu acest proces, diminuînd cantitatea de Ca^{++} disponibil datorită scăderii influxului de ioni prin canalele calcice ale sarcolemei. La nivelul vaselor, efectul relaxant al AC depinde de medicamentul utilizat, de natura stimulării (electrică sau chimică) și de teritoriul vascular studiat.

În ce privește potența diferiților AC, între ei există deosebiri mari, derivații dihidropiridinici — nimodipina, nifedipina, nitrendipina — clasîndu-se printre cei mai activi. În ce privește eficacitatea relativă a AC, nifedipina în doză cu acțiune vasodilatatoare egală, deprimă de 10 ori mai puțin sistemul excitocductor cardiac decît verapamilul; și la diltiazem influxul de Ca^{++} miocardic este mai puțin sensibil decît cel vascular. Cinnarizina și flunarizina inhibă de 1000 ori mai slab canalele calcice în cord decît în vase (Naylor și colab. 1984).

Efectul relaxant al AC este foarte evident la nivelul vaselor la care se provoacă constricție prin depolarizare, prin creșterea concentrației extracelulare de K^+ . În acest caz contracția este un răspuns dependent de influxul de Ca^{++} extracelular, fiind inhibat prin blocații canalelor voltaj-dependente. În ce privește vasoconstricția provocată de agenți umorali, de ex. de noradrenalină, AC o influențează mai diferențiat. În anumite vase acest răspuns poate să se producă independent de modificarea potențialului de membrană și de Ca^{++} extracelular, datorită mobilizării de Ca^{++} dintr-un stoc intracelular (cuplare farmacomecanică), proces care nu este inhibat de AC, deprimanți ai cuplării electromecanice (Van Breemen și colab., 1980, 1982). De ex. prima fază — rapidă — a vasoconstricției noradrenalinice este de acest tip, iar a doua fază mai lungă — tonică — necesită influx de Ca^{++} prin activarea canalelor sarcolemale și poate fi inhibat foarte eficient de AC (Bevan 1982).

În diferite arii și segmente vasculare, cele două mecanisme de activare au o pondere variată, ceea ce explică în parte sensibilitatea diferită față de acțiunea AC. La o anumită selectivitate a acțiunii diferiților AC — foarte importantă pentru practică — mai pot contribui și alți factori ca: deosebiri în cantitatea și mobilitatea Ca-lui stocat intracelular, măsura relativă a tonusului vascular intrinsec și extrinsec, proporția diferită a canalelor voltaj-dependente și a celor receptor-dependente, deosebiri privind proprietățile canalelor de Ca^{++} și ale chimismului suprafeței celulare în diferite vase.

Menționăm că eliberarea noadrenalinei din terminațiile nervoase simpatice, deși este dependentă de Ca^{++} , nu este inhibată semnificativ de AC la doze care au efect vasodilatator (Haeusler 1972). Astfel, nu sînt inhibate baroreflexele simpaticotone, de reajustare a circulației sanguine.

3.3.2. *Arterele coronare* reacționează sensibil la AC. Efectul lor coronarodilatator se extinde atît asupra ramurilor mari, subpericardice, cît și asupra ramurilor mici, vasele spastice fiind relaxate eficient. În condițiile menținerii unei presiuni de perfuzie corespunzătoare, scăderea rezistenței coronariene determină o creștere substanțială a fluxului sangvin, irigația mărindu-se și în zonele ischemice. Ca urmare a creșterii debitului coronarian global, diferența arteriovenoasă de O_2 scade. Pe lîngă creșterea aportului de O_2 pe această cale, în *acțiunea antianginoasă* remarcabilă a AC revine un rol deosebit de important și scăderii consumului de O_2 miocardic. Acesta se datorește scăderii rezistenței periferice și a impedanței vasculare totale, ceea ce reduce postsarcina, ușurează ejecția ventriculară și scade travaliul cardiac; efecte la care se adaugă și efectul inotrop negativ al AC. Importanța acestor factori o dovedește clar observația că reducerea diferenței arteriovenoase de O_2 în sîngele coronarian persistă timp mai îndelungat decît creșterea fluxului sangvin coronar. Trebuie subliniat apoi că sub efectul AC fluxul sangvin regional în zonele ischemice subendocardice crește mai mult decît irigația globală a miocardului indemn, reducîndu-se astfel mărimea zonelor ischemice după ocluzia coronariană experimentală (Baché și Dymek 1982). Intervine deci o redistribuție a fluxului sangvin cu creșterea raportului între irigația subendocardică/subepicardică.

Ca urmare a acestor acțiuni, nifedipina, diltiazemul și alți AC sînt medicamente valoroase în cardiopatia ischemică coronariană. Se remarcă în special eficacitatea în combaterea anginei vasospastice, fiind utile însă și în celelalte tipuri de angină pectorală.

3.3.3. În ce privește *vasele periferice*, acțiunea dilatatoare a AC este marcată și la nivelul arteriolelor și al arterelor mai mari. În experiențe, diferitele arii vasculare nu răspund în egală măsură, de ex. artera bazilară este mult mai sensibilă decît artera femurală față de nifedipină și diltiazem. Cel mai puțin susceptibile la acțiunea AC sînt venele cutanate. Nisoldipina se pare a fi mai eficace și asupra venelor. Scăderea rezistențelor vasculare loco-regionale duce la ameliorarea circulației, permițînd utilizarea AC în terapia sindroamelor ischemice periferice de tip angiospastic.

Towart și colab. (1982), Kazda și colab. (1982) au pus în evidență că nimodipina acționează preferențial pe vasele cerebrale, inhibînd constricția lor indusă de variate substanțe vasoconstrictoare: noradrenalina, serotonina, tromboxani, prostaglandine etc. Nimodipina a și fost experimentată cu rezultate promițătoare în accidente ischemice cerebrale.

3.3.4. Datorită scăderii rezistenței vasculare periferice totale (RVPT) prin arteriolodilatație, AC au *proprietăți antihipertensive* remarcabile. S-a dovedit atît experimental cît și clinic că în hipertensiunea arterială se accentuează sensibilitatea vaselor față de acțiunea AC; la valorile tensionale ridicate se produce o scădere importantă. La bolnavi s-a con-

statat că nicardipina, o dată cu scăderea RVPT și a TA, mărește complianța arterelor mari, dilatându-le (Simon și colab. 1984). În mod avantajos, tratamentul cu AC menține fluxul sangvin renal. Accidente de hipotensiune ortostatică de obicei nu se observă, reflexele de reajustare a circulației fiind păstrate (Kiss și Farsang 1984, Krebs 1984). Sint utilizate ca antihipertensive AC la care acțiunea vasculară predomină față de efectele cardiace, mai ales nifedipina. Aceasta, unii autori o consideră ca medicament de primă treaptă în cazurile blânde — moderate, fiind utilă și în condiții de urgențe. În forme mai avansate ale bolii poate fi asociată cu beta-blocanți, diuretice, captopril (Gross, 1984).

3.4. *Acțiuni metabolice-citoprotectoare*: Fleckenstein (1975) a descris că verapamilul și prenylamină pot atenua supraîncărcarea cu calciu și necroza în focare a miocardului sub efectul toxic al izoprenalinei. La șobolani genetic hipertensivi, administrarea îndelungată de nifedipină a prevenit nu numai creșterea presiunii arteriale, dar a împiedicat și calcinoza aortei și a arterelor mezenteriale (Fleckenstein 1984). Henry (1984) în experiențe relativ recente a constatat că la iepuri ținuți la un regim hipercolesterolic, administrarea concomitentă de nifedipină diminuează semnificativ întinderea leziunilor ateromatoase, diminuând și cantitatea de colesterol depus în aortă, fără a influența nivelul colesterol-miei. Semnificația acestor observații pentru farmacoterapie nu este încă clarificată.

În ce privește leziunile ischemice-hipoxice ale miocardului, unele date experimentale sugerează că AC le-ar influența favorabil (Clark și colab. 1979, Nayler și colab. 1980, 1984), atenuând tulburările metabolice și structurale provocate de reperfuzia inimii după o perioadă de ischemie. Observațiile clinice în infarctul acut de miocard n-au confirmat deocamdată așteptările formulate pe baza acestor rezultate.

Bibliografie selectivă

1. Antman E. M. și colab.: Ann. int. Med. (1980), 93, 875; 2. Bache R. J., Dymek D. J.: Circulation (1982), 65, suppl. I 19—I 26; 3. Bevan J. A.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 519; 4. Braunwald E.: N. Engl. J. Med. (1982), 307, 1618; 5. Bruckner J.: Viața med. (1985), 32, 465; 6. Cuparencu B.: Clujul medical (1984), 57, 202; 1985, 58, 327; 7. Dompert W. U. și Traber J.: op. cit. 30, p. 175; 8. Fazekas T.: Therap. Hung. (1983), 31, 97; Orvosképzés (1981), 56, 49; 9. Flaim S. F. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 511; 10. Fleckenstein A. și colab.: Arzneim. Forsch. (1972), 22, 22; (1977), 27, 562; 11. Fleckenstein A.: Circul. Res. (1983), 52, I 3—I 16; 12. Godfraind T., Kaba A.: Arch. int. Pharmacodyn. (1972), 196, 35; 13. Godfraind T.: în: Calcium entry blockers and tissue protection (Godfraind T. et al., eds.). Raven Press, New York, 1985, 1; 14. Gross F.: Triangle (1984), 24, 139; 15. Haeusler G.: J. Pharmac. exp. Ther. (1972), 180, 672; 16. Henry P. D.: Amer. J. Cardiol. (1980), 46, 1047; 17. Janis R. A. și colab.: în: Calcium entry blockers and tissue protection (Godfraind T. et al., eds.). Raven Press, New York, 1985, 21; 18. Kiss I., Farsang Cs.: Gyógyszereink (1984), 34, 135; 19. Krebs R.: op. cit. 30, pag. 347; 20. Lathrop D. A. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 613; 21. Low R. J. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 547; 22. Manuchian M.: în: Actualități în medicina

internă (red. St. Suteanu). Ed. Med. București, 1985, 250; 23. Meyer H.: op. cit. 30, p. 165; 24. Millard R. W. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 499; 25. Mitchell L. B. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 629; 26. Nayler W. G. și colab.: Circul. Res. (1980), 46, I 161—I 166; 27. Nayler W. G. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1980), 46, 242; 28. Nayler W. G. și colab.: op. cit. 30, p. 181; 29. Opie L. H.: Lancet (1980), I, 806; 30. Opie L. H. (red): Calcium antagonists and cardiovascular disease. Raven Press, New York, 1984; 31. Oprian V., Pogăceanu P. I.: Actualități și progrese în cardiopatia ischemică. Ed. Med. București, 1983; 32. Peter T. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 602; 33. Reuter H.: op. cit. 30, p. 43; 34. Rosenthal J.: Münch. med. Wschr. (1982), 125, 1047; 35. Simon A. C. și colab.: Triangle (1984), 24, 157; 36. Sperelakis N.: Amer. Heart J. (1984), 107, 347; 37. Stone P. H. și colab.: Ann. intern. Med. (1980), 93, 886; 38. Thyrum P.: J. Pharmac. exp. Ther. (1974), 188, 166; 39. Tritthart H.: Arch. Pharmacol. (1973), 280, 239; 40. Towart R. și colab.: Arzneim. Forsch. (1982), 32, 338; 41. Triggle D. J., Swamy V. G.: Chest (1980), 78, suppl. 174; 42. Van Breemen C. și colab.: Chest (1980), 78, suppl. 157; Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 507; 43. Vanhoutte P. M.: Circulation (1982), 65, suppl. I 11—I 19; 44. Van Zwieten P. A.: Arzneim. Forsch. (1985), 35, 298.