

CALCIUMANTAGONISTEN*

I N L E I D I N G

Sinds hun introductie in het begin van de jaren zeventig¹ is het aantal voor klinisch gebruik beschikbare calciumantagonisten enorm toegenomen. Nadat Hugenholtz in 1984 in het Geneesmiddelenbulletin² de eerste generatie calciumantagonisten (nifedipine, verapamil, diltiazem en cinnarizine) beschreef, is een tweede generatie stoffen ontwikkeld met meer specifieke eigenschappen in vergelijking met de eerste generatie. Daardoor lijken er naast de huidige indicaties (zoals hypertensie en angina pectoris) nieuwe toepassingen mogelijk. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de thans in Nederland geregistreerde calciumantagonisten. Daarvan worden beschreven het werkingsmechanisme, de toepassingen, doseringen, bijwerkingen en contra-indicaties. De nadruk zal hierbij liggen op de specifieke calciuminstroomblokkers, aangezien de niet-specifieke calciuminstroomblokkers (zoals cinnarizine, flunarizine en lidoflazine) tevens antihistaminerge effecten bezitten en het blokkeren van de instroom van calcium dus slechts één van de werkingsmechanismen van deze groep vormt.³

W E R K I N G S M E C H A N I S M E I N V I T R O

Algemeen. Bij vele processen in het lichaam speelt calcium een belangrijke rol, bijvoorbeeld bij het aanzetten tot contractie van glad en dwarsgestreept spierweefsel, bij de activering van secretore cellen en bij het ontstaan en de voortgeleiding van impulsen. De intracellulaire calciumconcentratie wordt op vele manieren gereguleerd, onder andere door de influx van calcium via specifieke calciumkanalen in de celmembraan van bijvoorbeeld spiercellen, neuronen, ganglia, klierweefsel en lymfocyten. Calciumantagonisten, ook wel 'slow channel blockers' of 'calcium entry blockers' genoemd, remmen de langzame calcium-influx via specifieke calciumkanalen in de celmembraan en verlagen hierdoor de intracellulaire calcium-

concentratie.^{3,4} Zij remmen op deze wijze onder andere de activering van de contractie van spiercellen. Deze contractie wordt veroorzaakt door verhoging van de intracellulaire calciumconcentratie. In weefsels komen verschillende calciumkanalen voor waarvoor calciumantagonisten een uiteenlopende affiniteit bezitten.⁵ Dit verklaart dat sommige weefsels, zoals endocriene klieren in vergelijking met cardiovasculaire weefsels, niet of nauwelijks gevoelig zijn voor de in gebruik zijnde calciumantagonisten.

In skeletspieren is het calcium dat de contractie op gang brengt voornamelijk afkomstig uit intracellulaire depots. Dit is dan ook de reden dat de skeletspieren ongevoelig zijn voor blokkeerders van de trage-calciuminstroomkanalen.

Vaattonus. Vasculaire gladde spiercellen zijn wat de activering van de contractie betreft bijna uitsluitend afhankelijk van de instromende calciumionen. Als extracellulair calcium wordt verhinderd de celmembraan te passeren zal vaatspierweefsel zijn tonus niet kunnen handhaven en relaxeren met vasodilatatie als gevolg. Het effect van calciumantagonisten op het niet-vasculaire gladde spierweefsel lijkt geringer te zijn. De oorzaak hiervan wordt nog onvolledig begrepen. Waarschijnlijk treedt bij glad spierweefsel met een fasisch contractiepatroon (gastro-intestinaal glad spierweefsel) -in tegenstelling tot spierweefsel met een tonisch contractieverloop (vasculair m.n. arterieel)- een desensitisatie van het contractie-apparaat voor calcium op.

Contractiliteit. In het hartspierweefsel is de transmembrane calciuminflux eveneens belangrijk, omdat deze het vrijkomen van calcium uit de intracellulaire calciumdepots in gang zet. Calciumantagonisten verzwakken deze stimulus, waardoor het myocard minder krachtig zal contraheren.

Impulsvorming en geleiding. Cellen in de sino-atriale (SA-)knoop en atrioventriculaire (AV-)knoop zijn verhoogd gevoelig voor calcium. Verminderde influx van calciumionen in de cellen van de SA- en AV-knoop resulteert dan ook in een lagere automatie van de SA-

*Prof. dr P.D. Verdouw, mw dr L.M.A. Sassen, dr D.J.G.M. Duncaker en dr W.J. van der Giessen, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

knoop en in een vertraagde AV-geleiding met beide als gevolg een verlaging in hartfrequentie. Verapamil en diltiazem hebben in tegenstelling tot de dihydropyridinen waarschijnlijk tevens een remmend effect op de natriumkanalen. Hierdoor wordt de refractaire periode van SA- en AV-weefsel verlengd hetgeen een verhoogde kans op een AV-block geeft.

ALGEMENE HEMODYNAMISCHE EFFECTEN VAN CALCIUMANTAGONISTEN IN VIVO

Het vaatspierweefsel, het myocard en de SA- en AV-knoop zijn op basis van hun calciumafhankelijkheid gevoelig voor calciumantagonisten. Het is echter gebleken dat de verschillende calciumantagonisten uiteenlopende affiniteit hebben voor deze onderscheiden weefsels (zie tabel 1).

	verapamil	nifedipine	diltiazem
geïsoleerde coronairarterie- contractie: 50% inhibitie	$10^{-7} M$	$10^{-8} M$	$10^{-7} M$
myocardcontractiliteit: 40% verlaging	$5 \times 10^{-6} M$	$5 \times 10^{-7} M$	$5 \times 10^{-4} M$
vermindering van de hart- frequentie: 20% verlaging	$10^{-6} M$	$10^{-5} M$	$10^{-6} M$

Het relatieve effect op de AV-knoop versus de contractiliteit is voor diltiazem en verapamil het hoogst en voor nifedipine het laagst. De dihydropyridinen hebben in tegenstelling tot bijvoorbeeld verapamil en diltiazem een grotere affiniteit voor het vaatspierweefsel dan voor het myocardweefsel. Dit wordt mogelijk verklaard door de lagere membraanpotentiaal van het vaatspierweefsel waarbij de calciumkanalen gesloten zijn. Verapamil en diltiazem blokkeren de calciumkanalen indien deze geopend zijn, hetgeen zich in cardiaal weefsel voordoet tijdens elke cyclus van depolarisatie en repolarisatie. De verschillende calciumantagonisten bezitten als gevolg hiervan een uiteenlopend hemodynamisch profiel (zie tabel 2). Het hemodynamisch profiel van de calciumantagonisten wordt echter niet alleen bepaald door directe effecten, maar ook door indirecte (reflectore) effecten. Van de drie prototypen zijn de dihydropyridinen de meest krachtige perifere vaatverwijders. De vaatverwijding leidt via de baroreceptorreflex tot sympatische stimulatie van het hart, die resulteert in een toename van hartfrequentie en hartminuutvolume, omdat de directe remming van de frequentie en contractiliteit gering is. Deze reflectore effecten nemen na twee weken gebruik af. Verapamil en diltiazem hebben bij plasmaconcentraties die vaatverwijding veroorzaken een duidelijk direct effect op het hart. De AV-geleiding wordt door beide vertraagd. Verapamil induceert echter vooral een vermindering van de contractiliteit, terwijl diltiazem vooral een verlaging van de automatie van de sinusknop induceert. De calciumantagonisten hebben over het algemeen geen direct effect op het veneuze vaatbed ('preload'). Bij een verhoogde vullingsdruk van de linker ventrikel (decompensatio cordis) kunnen de dihydropyridinen echter een geringe daling geven van de 'preload'.

EFFECTEN OP DE ZUURSTOFBALANS VAN HET HART

Alle calciumantagonisten resulteren in een verbeterde zuurstofbalans van het hart met normale coronaire bloedstroomvoorziening door enerzijds coronaire vasodilatatie en anderzijds een daling in het zuurstofgebruik. Is er echter sprake van een coronaire vernauwing, dan is het mogelijk dat met name die calciumantagonisten die een sterke bloeddruk-daling en een reflaxtachycardie kunnen induceren juist een verslechtering van de zuurstofbalans tot gevolg kunnen hebben.⁶ Dit is mede afhankelijk van het karakter van de coronaire vernauwing, dat wil zeggen of het vat concentrisch dan wel excentrisch vernauwd is. Een excentrisch vernauwd vat (zoals bij een meerderheid van de patiënten vóórkomt) kan door calciumantagonisten worden verwijd, hetgeen de coronaire doorbloeding sterk kan verbeteren, terwijl een concentrisch gestenoseerd vat minder goed of in het geheel niet is te verwijderen. Een ander aspect is de aan- of afwezigheid van een collaterale circulatie. Uit dierexperimenteel werk is gebleken dat calciumantagonisten de doorbloeding via collaterale vaten in het hart kunnen verbeteren.

TWEDE GENERATIE CALCIUMANTAGONISTEN

Inmiddels zijn zogenaamde tweede generatie calciumantagonisten ontwikkeld met meer specifieke eigenschappen dan de prototypen (zie tabel 2). Zo hebben nicardipine, nisoldipine, nitrendipine en felodipine een hemodynamisch profiel dat sterk lijkt op dat van nifedipine, echter met nog minder directe effecten op het myocard. Over het algemeen hebben ze ook een langere halveringstijd dan nifedipine. De effecten op de coronaire vasculatuur zijn echter nauwelijks bestudeerd. De effecten van nimodipine op de arteriële bloeddruk en hartfrequentie zijn vrijwel uitsluitend bestudeerd bij patiënten met een subarachnoïdale bloeding.⁷

INDICATIES

Calciumantagonisten worden bij verscheidene cardiovasculaire aandoeningen, zoals hypertensie, verschillende vormen van angina pectoris en supraventriculaire ritmestoornissen, toegepast. De indicatiestellingen voor de verschillende specifieke calciumantagonisten zijn uitgebreid weergegeven in tabel 2.⁸

POTENTIEEL NIEUWE INDICATIES

Instabiele angina pectoris. Klinische onderzoeken met calciumantagonisten (verapamil, nifedipine, diltiazem) bij diverse vormen van instabiele angina pectoris laten over het geheel genomen teleurstellende resultaten zien.⁹ Monotherapie met verapamil¹⁰ of de toevoeging van nifedipine aan al bestaande

therapie met β -blokkade¹¹ reduceert weliswaar de klachten, maar het optreden van een myocardinfarct of de mortaliteit wordt niet beïnvloed. Monotherapie met nifedipine liet in de grootste (Nederlandse) onderzoek zelf een trend zien voor een verhoogd risico op een myocardinfarct.¹¹

Preventie van reïnfarct en mortaliteit na een myocardinfarct. Op grond van de resultaten van gecontroleerde grote klinische onderzoeken kan worden geconcludeerd dat tot nu toe geen van de calciumantagonisten (verapamil, nifedipine, diltiazem), indien routinematig toegepast, een gunstig effect hebben op morbiditeit of mortaliteit na het hartinfarct.^{9 12-14} Alleen subgroep-analyses van deze onderzoeken suggereren dat verapamil en diltiazem mogelijk een gunstige invloed op morbiditeit en mortaliteit hebben bij patiënten zonder hartfalen. Een recent gepubliceerd, prospectief onderzoek met verapamil, waarbij patiënten met hartfalen en diegenen die β -blokkers gebruikten werden uitgesloten, liet een vermindering van het aantal reïnfarcten door verapamil zien.¹⁵ De totale sterfte werd echter niet beïnvloed. Dit onderzoek liet in een subgroepanalyse wederom zien dat de patiënten met de laagste risico's (goede linker kamerfunctie) het meeste baat hebben bij de behandeling.

Atherosclerose. Vele processen waarvan wordt verondersteld dat zij het proces van atherosclerose beïnvloeden (bv. bloedplaatjesaggregatie, collageensynthese) zijn calciumafhankelijk. Theoretisch lijkt er dus voor de calciumantagonisten een therapeutische rol in dit proces weggelegd. Er zijn reeds verscheidene dierexperimentele onderzoeken gedaan naar de effecten van nifedipine, verapamil en diltiazem op de vorming van atherosclerose. In een aantal gevallen werd inderdaad een remmende werking van de calciumantagonisten aangetoond, waarbij moet worden aangekend dat extreem hoge doseringen werden toegepast bij het konijn, een dier waarbij alleen kunstmatig atherosclerotische laesies zijn op te wekken.^{16 17} Er zijn echter ook onderzoeken met negatieve resultaten.^{18 19} Toch initieerden de resultaten van de dierexperimentele onderzoeken de opzet van prospectieve klinische onderzoeken met onder andere de calciumantagonisten verapamil,²⁰ nifedipine,^{21 22} nicardipine^{23 24} en isradipine²⁵ om de effecten van deze geneesmiddelen op zowel de progressie als de regressie van coronaire atherosclerose te bestuderen. Het INTACT (International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Coronary Therapy)-onderzoek liet zien dat bestaande atherosclerotische laesies door nifedipine (15-80 mg/dag) niet werden beïnvloed.²² Wel werd het aantal nieuwe laesies (< 20% vernauwing) significant verminderd. De resultaten met betrekking tot de nieuwgevormde laesies werden in een ander onderzoek eveneens gevonden voor nicardipine (3 dd 30 mg).²⁴ Bij de interpretatie van deze twee onderzoeken moet men echter wel bedenken dat noch verminderde progressie, noch regressie van bestaande laesies optrad. Derhalve is nog niet bewezen dat patiënten met ernstige coronaire vernauwingen baat zullen hebben bij calciumantagonisten als 'anti-atherosclerotisch' middel. Het mag duidelijk zijn dat meer en grotere klini-

sche onderzoeken nodig zullen zijn om het effect van calciumantagonisten op het ontstaan van atherosclerose en de progressie ervan bij de mens aan te tonen.

Hartfalen. De ideale vaatverwijder voor toepassing bij hartfalen moet zowel het veneuze als het arteriële vaatbed verwijderen en daarmee de 'preload' en 'afterload' van het hart verminderen. Calciumantagonisten hebben geen duidelijk direct effect op het veneuze vaatbed en daardoor op de vullingstoestand van het hart onder normale omstandigheden. Echter, bij patiënten met hartfalen verminderen dihydropyridinen de vullingsdrukken van het hart, hoogst waarschijnlijk als gevolg van de reductie van de tijdens het hartfalen optredende systemische, arteriële vasoconstrictie.²⁶ In dit opzicht is met name felodipine met een hoge selectiviteit voor de arteriolen in relatie tot het myocard een interessante stof. In de meeste onderzoeken met felodipine wordt een verbetering van de ventrikelfunctie aangetoond, gekenmerkt door een stijging van het hartminuutvolume en een daling van de pulmonale wiggedruk.²⁷⁻²⁹ Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of er een plaats is voor de calciumantagonisten en dan met name de dihydropyridinen bij de behandeling van mildere vormen van hartfalen naast diuretica, inotropica en 'angiotensin convertende enzyme'-remmers. Op deze plaats dient wel te worden opgemerkt dat in verband met de meer uitgesproken negatief-inotrope werking van verapamil en diltiazem deze beide stoffen bij hartfalen zijn gecontraïndiceerd (zie verder onder 'Contra-indicaties').

BIJWERKINGEN

De bijwerkingen voor de calciumantagonisten-behorende tot eenzelfde hoofdklasse van de specifieke calciumantagonisten-verschillen onderling niet veel. De meest voorkomende bijwerkingen zijn voor al de drie hoofdklassen: hoofdpijn, rood worden in het gezicht, warmtesensatie en duizeligheid. Bij nifedipine en diltiazem komen misselijkheid en enkeloedeem ook voor. Constipatie is voor verapamil en diltiazem beschreven. Verder kunnen verapamil en diltiazem een AV-block geven en verergering van hartfalen en komen bij de dihydropyridinen tachycardiën voor. Bij chronisch gebruik van vasodilatoren verdwijnt gewoonlijk de tachycardie door het opnieuw afstellen van de baroreceptoren. Van de nieuwe dihydropyridinen zijn nog te weinig patiëntengegevens bekend om een vergelijkende uitspraak ten aanzien van de bijwerkingen te kunnen doen.

CONTRA-INDICATIES EN INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN

In tabel 3 worden de vergelijkende condities beschreven waarbij het gebruik van calciumantagonisten of β -blokkers wordt afgeraden dan wel is toegestaan. Voor gedetailleerde informatie over de relatieve en absolute contra-indicaties van de desbetreffende medicamenten wordt verwezen naar het

Combinatietherapieën met calciumantagonisten kunnen ongewenste effecten sorteren die overigens bij dosisaanpassing zijn te voorkómen. Verapamil en diltiazem kunnen in combinatie met anti-arrhythmica, anaesthetica en β -blokkerende stoffen aanleiding geven tot een vertraagde geleiding, een verminderde linker ventrikelfunctie en/of hypotensie. In combinatie met andere vaatverwijders kunnen calciumantagonisten eveneens aanleiding geven tot hypotensie. Het meest uitgesproken is dit bij de dihydropyridinen het geval, waarbij ook reflecte tachycardieën kunnen voorkómen. Het gecombineerd geven van verapamil of diltiazem met digoxine kan leiden tot verhoogde spiegels van digoxine, waarbij men beducht moet zijn voor een digoxine-intoxicatie of een totaal AV-block.

Effecten op plasmalipiden. In tegenstelling tot de β -blokkerende stoffen is voor géén van de specifieke calciumantagonisten een ongunstig effect op de plasmalipiden beschreven.

Handelsvormen en doseringen. Voor handelsvormen en doseringen van de specifieke calciumantagonisten wordt verwezen naar tabel 4.

SAMENVATTING

Calciumantagonisten vormen een belangrijke groep geneesmiddelen die voornamelijk toepassing hebben gevonden bij hypertensie en angina pectoris.

De laatste tijd is er een 'nieuwe generatie' ontwikkeld, voornamelijk afgeleiden van nifedipine, met een meer uitgesproken effect op de vaatwand en een minder directe werking op het hart, hetgeen onder andere gunstiger voorwaarden schept voor de behandeling van hypertensie, angina pectoris en hartfalen.

Onderzoek is gaande naar een mogelijk remmend effect op het ontstaan en de progressie van atherosclerose en naar het mogelijke nut van de nieuwe stoffen bij de belangrijke behandeling van milde vormen van hartfalen.

De meeste bijwerkingen van calciumantagonisten hangen samen met de vaatverwijdende en de bloeddrukverlagende werking van de stoffen. Daarnaast komen voor elke stof afzonderlijk specifieke bijwerkingen voor. Bijwerkingen zijn (groten)deels te vermijden als de (relatieve) contra-indicaties voor elke stof in acht worden genomen.

Trefwoorden: calciumantagonisten, werkingsmechanisme van - ; uitbreiding toepassingsgebied van - ; tweede generatie -

Stofnaam	Merknaam
amlodipine	Norvasc
cinnarizine	Cinnarizine (div. fabr.), Cinnipirine
digoxine	Digoxine (div. fabr.), Lanicor, Lanoxicaps, Lanoxin

diltiazem	Tildiem
disopyramide	Dirytmim, Disopyramide (div.fabr.), Ritmoforine, Rythmodan
felodipine	Plendil
flunarizine	Flunarizine (div. fabr.), Sibelium
isradipine	Lomir
kinidine	Cardioquin, Kiditard, Kinidine (div.fabr.), Kinidine Durettes, Natisédine
lidoflazine	Clinium
nicardipine	Cardene
nifedipine	Adalat (Retard), Nifedipine (div.fabr.)
nimodipine	Nimotop
nisoldipine	Syscor
nitrendipine	Baypress
verapamil	Geangin, Isoptin (SR), Verapamil (div. fabr.), Vortac

Literatuurreferenties

1. Fleckenstein A. History of calcium antagonists. *Circ Res* 1983; 52 (I): 3-16.
2. Hugenholtz PG. Calciumantagonisten. *Gebu* 1984; 13: 61-64.
3. Nayler WG. Calcium antagonists. Academic Press, London 1988.
4. Godfraind T, Miller R, Wibo M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 321-416.
5. Lamers JMJ in: Calciumantagonisme en myocardischemie. Biochemische en subcellulaire werkingsmechanismen van calciumantagonisten. Eds. Hugenholtz PG, Zwieten PA van. ICG Printing, Dordrecht 1987.
6. Duncker DJGM, Woerkens LJ van, Verdouw PD. Nisoldipine en myocardischemie: een onderzoek bij varkens met een vernauwing in een kransslagader. *Ned Tijdschr Cardiologie* 1989; 3: 20-32.
7. Tettenborn B, Dycka J, Volberg E et al. Blood pressure and heart rate during treatment with nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurochirurgia* 1985; 28: 84-86.
8. *Farmacotherapeutisch Kompas 1990-1991.*
9. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299: 1187-1192.
10. Maurtison DR, Johnson SM, Winniford MD et al. Verapamil for unstable angina at rest: a short-term randomized, double-blind study. *Am Heart J* 1983; 106: 652-658.
11. Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; 56: 400-413.
12. The Danish Study Group on verapamil in myocardial infarction. Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5: 516-528.
13. The Israeli Sprint Study Group. Secondary prevention reinfarction Israeli nifedipine trial (SPRINT). A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988; 9: 354-364.
14. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-392.

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad

prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; P.C.M. van den Berg, Amsterdam; dr J.R.B.J. Brouwers, Heerenveen; S. Filkweert, Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen; prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam; dr J.V.T.H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A.L.M. Kerremans, Helmond; dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede; dr H. Mattie, Leiden; prof. dr M.F. Michel, Rotterdam; prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht; dr I.L.D. Nauta, Nijmegen; Mw. dr B.C.P. Polak, Rotterdam; R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie

prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam;
Mw. L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen;
prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw. M. Pannevis, Rotterdam

Redactiestaf-/secretariaat

prof. dr M.N.G. Duker, drs W.G.M. Toenders /
Mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven, Mw. M. Klopper,
Mw. H.G. Oetomo-Ratha
Postbus 5406/ H-1701, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070)340 7007/06

Distributie

Wegener Tijl Medische Media
Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020)518 2828
Abonnementen 06-0224222
Adreswijzigingen aan bovenstaand adres

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotocopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

15. The Danish Study Group on verapamil in myocardial infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66: 779-785.
16. Blumlein SL, Sievers R, Kidd L et al. Mechanism of protection from atherosclerosis by verapamil in the cholesterol-fed rabbit. *Am J Cardiol* 1984;54: 884.
17. Sugano M, Nakashima Y, Matsushima T et al. Suppression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by diltiazem injection. *Arteriosclerosis* 1986;6: 237.
18. Stender S, Stender I, Nordestgaard B et al. No effect of nifedipine on atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 389.
19. Sassen LMA, Lamers JMJ, Hartog JM et al. Failure of diltiazem to suppress cholesterol-induced atherogenesis of endothelium-denuded arteries in pigs. *Atherosclerosis* 1990;81: 217-224.
20. Kober G, Schneider W, Kaltenbach M. Can the progression of coronary sclerosis be influenced by calcium antagonists? *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (S): 2-6.
21. Lichtlen PR, Nellessen U, Rafflenbeul HH et al. International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Cardiovasc Drugs Ther* 1987; 1: 71-79.
22. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul HH et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. *Lancet* 1990;335: 1109-1113.
23. Waters D, Lespérance J, Francetich M et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium antagonist upon the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989;80 (SII): 266.
24. Waters D, Lespérance J, Théroneux P et al. Prevention of progression of minimal coronary lesions with a calcium channel blocker. *JACC* 1990; 15 (SII): A116.
25. Borhani NO, Brugger SB, Byington RP. Multicenter study with isradipine and diuretics against atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (SI): 23-29.
26. Giessen WJ van der, Woerkens LJ van, Duncker DJGM et al. The acute hemodynamic effects of nisoldipine and pimobendan in conscious pigs with chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: 653-658.
27. Timmis AD, Jewitt DE. Studies with felodipine in congestive heart failure. *Drugs* 1985;29 (S2): 66-75.
28. Emanuelsson H, Hjalmarson A, Holmberg S et al. Acute hemodynamic effects of felodipine in congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28: 489-493.
29. Tweddell AC, Hutton I. Felodipine in ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1986; 7: 54-60.

tabel 2

HEMODYNAMISCHE EFFECTEN EN CARDIOVASCULAIRE TOEPASSINGEN VAN DE SPECIFIEKE CALCIUMANTAGONISTEN

	<i>Fenylalkylaminen klasse I</i>	<i>Dihydropyridinen klasse II</i>								<i>Benzothiazepinen klasse III</i>
	<i>verapamil</i>	<i>nimodipine</i>	<i>nifedipine</i>	<i>nicardipine</i>	<i>nitrendipine</i>	<i>nisoldipine</i>	<i>felodipine</i>	<i>amiodipine</i>	<i>isradipine</i>	<i>diltiazem</i>
arteriële bloeddruk	↓	=↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
hartfrequentie ^{a,b}	=↓	=	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	=↓
systemische vaatweerstand	↓	=↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓
hartminuutvolume ^a	=↑	=	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	=↑
contractiliteit ^a	↓	=	=	↑	↑	↑	↑	↑	↑	=↓
linker ventrikelvulling ^a	=↑	=	=↓	=↓	=↓	=↓	=↓	=↓	=↓	=↑
coronaire doorbloeding	↑	=	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	=↑

↓ afname; ↑ toename; = geen verandering

Indicaties

stabiele angina pectoris	*c		*c	*c		*		*e		*
instabiele angina pectoris	*									
Prinzmetal-angina	*		*	*				*		*
paroxismale supraventriculaire tachycardie	*									
atriumfibrillatie en-flutter	*									
essentiële hypertensie	*		*fg	*f	*h	*d	*d	*i	*d	*
hypertrofische cardiomyopathie	*									
vasospasme secundair aan subarachnoïdale bloeding		*								

a. het betreft hier zowel directe als indirecte effecten b. weergegeven is het acute effect op de hartfrequentie, na opnieuw afstellen van de baroreceptoren zal het effect na max. 2 weken verdwijnen c. wanneer β-blokkers onvoldoende werkzaam of gecontraïndiceerd zijn d. bij voorkeur in combinatie met β-blokker, eventueel diureticum e. kan als monotherapie of in combinatie met een β-blokker en/of nitraten f. wanneer zoutbeperking, diureticum of β-blokkers onvoldoende werkzaam zijn g. retardvorm h. bij voorkeur in combinatie met een β-blokker i. monotherapie of in combinatie met een β-blokker, diureticum of ACE-remmer

tabel 3*

**VERGELIJKING VAN DE CONDITIES WAARIN HET GEBRUIK VAN β -BLOKKERS OF
CALCIUMANTAGONISTEN WORDT AFGERADEN DAN WEL IS TOEGESTAAN**

	<i>β-blokkade</i>	<i>verapamil</i>	<i>nifedipine^a</i>	<i>diltiazem</i>
sinus bradycardie	xx	o/x	o	o/x
'sick-sinus'-syndroom	xx	x	o	x
AV-geleidingsstoornis	x	xx	o	xx
digitalisintoxicatie met AV-block	x	xx	o	xx
astma	xxx	o	o	o
bronchospasme	xx	o	o	o
hartfalen	xx	x	o/x	x
hypotensie	x	x	xx	x
spasme van de coronair arterie	x	o	o	o
ziekte van Raynaud en actief perifeer vaatlijden	x	o	o	o
ernstige geestelijke depressie	x	o	o	o
ernstige aortastenose	x	x	xx	x
zwangerschap en lactatie	x	x	x	x
hyperlipidemie	cave	o	o	o
digitalis zonder intoxicatie	cave	cave	o	cave
β -blokkade	o	cave	hypotensie	cave
verapamiltherapie	cave	o	hypotensie	vermijden
kinidinerapie	cave	cave/ vermijden ^b	cave ^c	cave
disopyramidetherapie	cave	cave/ vermijden ^b	o	cave
angina in rust (dreigend myocard- infarct)	o	onduidelijk	xx ^d	o

o toegestaan; x afgeraden; xx sterk afgeraden; xxx zeer sterk afgeraden

a. over het algemeen kunnen voor de andere dihydropyridinen dezelfde vergelijkingen worden gemaakt als voor nifedipine b. echter, de combinatie kan erg effectief zijn als anti-aritmische therapie c. nifedipine zorgt voor daling van de plasmaspiegels van kinidine met een 'rebound' na staken van nifedipine d. als monotherapie; wel te gebruiken in combinatie met β -blokkade

* aangepast naar Opie L.H. Clinical use of calcium channel antagonist drugs. Kluwer Academic Publishers 1990

tabel 4

OVERZICHT CALCIUMANTAGONISTEN - ORAAL

<i>stofnaam</i>	<i>merknaam</i>	<i>toedieningsvorm en sterkte (mg)</i>	<i>gemiddelde dagdosis</i>	<i>t^{1/2} (uren)</i>	<i>gemiddelde dagprijs per 1.12.1990</i>
FENYLALKYLAMINEN					
verapamil	Geangin	tabl. 40/80/120	400 mg	3-7	2,02/1,86/1,68
	Isoptin	drag. 40/80/120	400 mg	3-7	2,07/1,88/1,69
	Isoptin SR	tabl. retard 240	400 mg	8	2,28
	Verapamil (div.fabr.)	drag. 40/80/120	400 mg	3-7	1,60/1,60/1,30
		tabl. 40/80/120	400 mg	3-7	1,60/1,60/1,30
	Vortac	tabl. retard 240	400 mg	8	2,28
DIHYDROPYRIDINEN					
amlodipine	Norvasc	tabl. 5/10	10 mg	35-50	3,95/2,95
felodipine	Plendil	tabl. 5/10	10 mg	25 ouderen 50	2,33/1,74
isradipine	Lomir	tabl. 2,5	5 mg	8-10	1,84
nicardipine	Cardene	caps. 20/30	90 mg	8	2,72/2,72
nifedipine	Adalat	caps. 5/10	40 mg	3-5	3,22/2,24
	Adalat retard	tabl. retard 10/20	40 mg	11	2,48/1,71
	Nifedipine (div.fabr.)	caps. 5/10	40 mg	3-5	2,24/1,60
nimodipine	Nimotop	tabl. 30	360 mg	1,7-7,2	13,23
nisoldipine	Syscor	tabl. 5/10	20 mg	2-15	3,41/3,16
nitrendipine	Baypress	tabl. 10/20	20 mg	8-12	2,29/1,93
BENZOTHIAZEPINEN					
diltiazem	Tildiem	tabl. 60	240 mg	2-6	2,67