

# Kalsiyum Antagonistlerine Genel Bakış

Prof.Dr.Olcay SAĞKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıklardan Kardiyoloji Bölümü, SAMSUN

Kalsiyum antagonisti kavramı ilk olarak 1960 yılında Avrupada birbirinden bağımsız olarak Fleckenstein'in (1) ve Goldfraid'in laboratuvarlarında kalp kası ve vasküler düz kas üzerinde yapılan çalışmalar sonucu ortaya atılmıştır. Bugün kalsiyum antagonistleri kalsiyumun fonksiyonunda değişikliklere neden olan bir ilaç grubu olarak tanımlanır.

Klinikte kullanılan kalsiyum antagonistlerinin çoğu myokard hücrelerinde veya vasküler düz adalede  $Ca^{++}$  iyonunun hücre içine girişini engeller, keza kalsiyum antagonistleri ile  $Ca^{++}$  İyonunun hücre dışına akımının kolaylaşması veya depolarda  $Ca^{++}$  tutulumunun uyarılması mümkündür.

Kalsiyum hareketlerine etki eden ilaçlar Tablo 1'de gösterildiği gibi engelleyenler ve kolaylaştırıcılar olarak iki büyük gruba ayrılır (3). Engelleyenler de iki gruba ayrılır (A-B).

Kalsiyum kanallarından  $Ca^{++}$  iyonunun hücre içine akımını engelleyenlere kalsiyum kanal blokerleri denir (grup A). İlaçların önemli bir bölümü bu gruptandır.

Selektif kalsiyum blokerleri (Grup 1) hücre membranının depolarizasyonu ile veya diğer uyarılar ile açılan kalsiyum kanallarına etki eden ilaçlardır. Bu ilaçlar iki subgruba ayrılır. Grup I olarak adlandırılanlar myokardda yavaş kalsiyum kanallarını bloke ederler. Yavaş kanal blokerleri olarak tanımlanmıştır (verapamil, nifedipine, diltiazem ve diğer deriveler). Grup Ib ise myokardın yavaş kanallarını değil selektif olarak arterlerde kalsiyum girişini bloke edenlerdir (Flunarizine ve Cinnarizine).

Geliş Tarihi: 29.1.1990      Kabul Tarihi: 13.2.1990  
Yazışma Adresi: Prof.Dr.Olcay SAĞKAN  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
İç Hastalıkları Kardiyoloji Bölümü  
SAMSUN

Selektif olmayan kalsiyum kanal blokerleri (Grup 2). iki subgruba ayrılır. Grup 2a'da  $Ca^{++}$  ve  $Na^{+}$  kanallarının her ikisini bloke ederek etki eden ilaçlar bulunur. Klinik özellikleri enteresan olabilir. Lokal anestezi etkilere olduğu gibi bazen ritim bozukluklarına neden olabilirler. Grup 2b heterojen gruptur. İlk etki yerleri kalsiyum kanalları değildir. Hücre içine etki edenler (grup B) henüz çalışmalarda kullanılmaktadır.

**Tablo 1. Kalsiyum İyonlarına Etki Eden İlaçlar (Kalsiyum antagonistleri ve agonistleri)**

Engelleyenler: Kalsiyum antagonistleri

A- Membrana etki edenler

1- Selektif kalsiyum kanal blokerleri

1a- Myokarda yavaş kalsiyum kanallarını bloke edenler

Phenyalkilamin: Verapamil, gallopamil

Dihydropyridin: Nifedipine, nitrendipin, nicardipine, isradipin

Benzothiazepine: Diltiazem

1b- Arterlerde selektif kalsiyum girişini bloke edenler

Diphenylpiperazineler: Cinnarizine, flunarizine

2- Selektif olmayan kalsiyum kanal blokerleri

2a-  $Ca$  kanalları ve yavaş  $Na$  kanallarına eşdeğer etki edenler

Bencyclane: Bepridil, lidoflazin, fendiline, perhexiline

2b- İlk etki yerleri farklı olup  $Ca$  kanallarını da etkileyenler

lokal anestezikler, katekolamin reseptörleri, opiate reseptörleri, Benzodiazepine reseptörleri.

B- Hücre içine etki edenler

Sarkoplazmatik retikuluma etki edenler: Dantrolene

Mitokondriaya etki edenler: Ruthenium

Calmodilin antagonistleri: Phenothiazines (chlorpranizine)

Dopamin antagonistleri (Haloperidol)

Kolaylaştırıcılar

1- Membrana etki edenler

Dihydropyridines: BAY 8644, Y = 170

2- Sarkoplazmatik retikuluma etki edenler

Inositol, Caffeine

3-Ionophore: Ionomycine

Tablo 2. Kalsiyum Antagonistlerinin Fonksiyonel Kriterlere Göre Sınıflandırılması

– Kardiyak etki	Yavaş Ca kanallarıdan Ca'nun içe akımını engelleyerek – Antiaritmik etki – Negatif inotropik etki
– Vasküler etki	Arterlerin kontraksiyonunu ve portal venin (myojenik) kontraksiyonunu önleyerek
– Dokuyu koruyucu etki: Anoksi, iskemi veya isoprenolin intoksikasyonu ile hücre içinde meydana gelen Ca yüklenmesini önleyerek (kalbin ve beynin korunması)	
– Hemorajik etki:	Ca girişi ile kırmızı kan hücrelerindeki deformasyonu önleyerek.

Kalsiyum antagonistlerinin sınıflandırılması çeşitli yazarlar tarafından farklılıklar gösterir. Bir diğer sınıflandırma fonksiyonel kriterlere göre (Tablo 2).

## KALSİYUM ANTAGONİSTLERİNİN KLİNİK İNDİKASYONLARI

Kalsiyum antagonistlerinin klinik endikasyonlarını ikiye ayırabiliriz.

Kalsiyum Antagonistlerinin Kardiyovasküler endikasyonları:

- Sistemik arteriyel hipertansiyon
- Konjestif kalp yetmezliği
- Miyokard infarktüsü
- Stable ve unstable angina
- Aterogenesis
- Aritmi
- Pulmoner hipertansiyon
- Aort yetmezliği
- Hipertrofik kardiyomyopati
- Serebral perfüzyon bozukluğu
- Raynaud fenomeni

Kalsiyum Antagonistlerinin Kardiyovasküler Olmayan endikasyonları:

- Bronşial astma
- İrritable mesane
- Barsak, üreter, safra kesesi spazmı
- Dismenore
- Prematüre doğum ağrıları
- Ergotizm

Muskulerdistrofi

Bu metinde kardiyovasküler sistemdeki önemli etkilerinden kısaca bahsetmek istiyoruz.

## SİSTEMİK HİPERTANSİYONDA KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

İlk çalışmalar verapamil ile yapılmıştır. Daha sonra dihydropyridin sınıfından nifedipine antihipertansif etkisini bildiren ilk yayın Aoki'ye (4) aittir. Kliniğimizde nifedipin ve nitrendipinle yapılan çalışmalar vardır (5).

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan vasodilatörler kan basıncını azaltır. Fakat aynı zamanda refleks sempatik nervöz sistemin ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivitesini artırır. Sempatik nervöz sistemdeki hiperaktivite kalp hızını, miyokardın kontraksiyonu ile kalbin debisini artırır. Keza renin-angiotensin-aldosteron artışı periferik resistans artışına, Na<sup>+</sup> ve su tutulumuna neden olur. Bunların sonucu kan basıncı tedavi öncesi düzeye dönebilir. Bu vasodilatör tedavinin "pseude-tolerance" fenomenidir (6,7).

Kalsiyum antagonistleri vasküler düz adale tonusunu direkt etki ile azaltır. Her ne kadar bu ilaçların negatif inotrop ve kronotrop etkilerinin ılımlı olduğu belirtilir ise de sempatik uyanlara etkileri az olabilir. Bilhassa dihydropyridin deriveleri renal kan akımını artırır ve renal tubuler reabsorbsiyonun direkt inhibisyonu ile natriüretik etki eder. Kalsiyum antagonistleri yüksek dozda verilirse natriüretik etki antinatriüretik etkiye dönüşür. Na atılımı azalır (6-9),

Son yıllarda kalsiyum antagonistlerinin alfa adrenerejklere karşı vasküler yanıtı azaltarak da antihipertansif etki gösterebildikleri belirtilmektedir (10). Hipertansiyonda tedavi seçiminde bir çok araştırmacılar, bilhassa yüksek plazma renin düzeyi olan hipertansif gençlerin betablokerler ve konverting enzim inhibitörlerine daha iyi yanıt verdiğini, genellikle düşük renin düzeyi olan yaşlı hipertansiflerin ise diüretik ve kalsiyum antagonistlerinden daha fazla yarar sağladığını belirtmişlerdir (7,11-14). Bu çalışmalar hipertansiflerdeki başlangıç tedavisinde ilaç seçimine katkıda bulunur.

## KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ VE HİPERTROFİK KARDİOMYOPATİDE KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

Kalp yetmezliği tedavisinde vasodilatörlerin etkisi uzun zamandan beri bilinmektedir. Amaç kalbin

yükünü azaltmak, debiyi artırmak, kan akım ve volümünün düzenli dağılımını sağlamaktır. Bir vasodilatör ajan olarak kalsiyum antagonistlerinin hafif ve şiddetli kalp yetmezliklerinde ve bilhassa hipertrofik kardiomyopatilerdeki etkileri araştırılmıştır. Hipertrofik kardiomyopatilerde sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunu ve relaksasyonunu düzelttiği, sistolik fonksiyonlar üzerine etkilerinin olmadığı görülmüştür. Diyastolik fonksiyonunu düzeltmesinin etki mekanizması henüz bilinmemektedir (15,16). Konjestif kalp yetmezliğinde çeşitli kalsiyum antagonistlerinin sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını düzelttiği saptanmıştır. Bu konuda en fazla klinik çalışmalar nifedipinle yapılmıştır. Sol ventrikül fonksiyonları bozuk olan hastalarda oral ve sublingual verilen nifedipin afterload'u azaltarak sol ventrikül ejeksiyon faz indeksini düzelttiği ve kardiyak debiyi artırdığı bildirilmektedir (17-21).

Son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda ise verapamilin negatif inotrop ve kronotrop etkisinin bilhassa sol kalp yetmezliği olan hastalarda önemli olduğu, pulmoner konjesyona neden olabileceği gösterilmiştir (22).

Kalsiyum antagonistlerinin sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki bu olumlu etkilerini uzun zaman devam ettirip ettiremeyeceği henüz tam bilinmemektedir. Myokard üzerine olan negatif inotropik etkilerinden dolayı kalp yetmezliği tedavisinde ilk ilaç olarak düşünülmemeli, diğer vasodilatörler tercih edilmelidir.

### MYOKARD INFARKTÜSÜNDE KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

Son 10-15 yıldır myokard iskemisine ve infarktüs boyutlarına kalsiyum antagonistlerinin etkisini araştıran sayısız çalışmalar vardır (23-28). Bu ilaçların myokard infarktüs boyutlarını azaltmaları aşağıda belirtilen özelliklerine bağlanabilir (23-27).

1. Afterload, preload, kontraktilite ve kalp hızını azalttığından (dihydropyridinler hariç) miyokard oksijen istemini azaltırlar.
2. İskemik bölgede koronerdeki vasospazm ve konstriksiyonu kaldırarak dilatasyon yapar, kolletral kan akımını artırır.
3. Myokardial hücre nekrozuna neden olan cytosolic fazla  $Ca^{++}$  yüklenmesini önlerler.
4. Mitokondriumun yapı ve fonksiyonunu korurlar.
5. ATP ase, proteas ve lipas uyaran kalsiyumun fonksiyonunu azaltırlar.

Her ne kadar hayvanlarda kalsiyum antagonistlerinin infarktüs boyutunu azalttığı ve etkin olduğu belirtilmiş ise de bir çok klinik çalışmalar hayal kırıcı olmuştur.

Bir çalışmada; nifedipinle tedavi edilen akut myokard infarktüsli hastalarda koroner perfüzyon basıncı azaldığı için 2 aysonra mortalite oranının diğer hastalara nazaran arttığı bildirilmektedir (28). Fakat nifedipin, diltiazem ve verapamilin gerek Q, gerek non-Q myokard infarktüslerinde reinfarktüsleri azalttığı ve postinfarktüs anginal ağrılarına etkili olduğunu belirten yayınlarda vardır(27,29).

### ANJİNA PEKTORİSTE KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

Gerek stable gerek unstable anjina pektoris tedavisinde kalsiyum antagonistlerinin faydalı olduğu bilinmektedir. Stable anjinada, anjinal atak sayısını azaltır. Ekzersiz toleransını artırır. Kullanılan nitroglicerinin tablet sayısını azaltır. Etkileri betablokerlerin etkilerinden azdır (30-31). Fakat sol kalp yetmezliği olanlarda (verapamil hariç) betablokerlere nazaran avantajları vardır. Negatif inotropik etkileri olmasına rağmen periferik vasküler dilatasyonla bu etkilerini dengeleyebilirler. Yapılan çalışmalarda nifedipinin olguların %87'sinde diltiazemin %41'inde anjinal atakları önlediği belirtilmektedir (32).

Kalsiyum antagonistlerinin antianginal etkileri koroner ve subendokardial kan akımını artırmaya ve periferik rezistansı azalttığı için myokard oksijen istemini azaltmasına bağlıdır (31).

Unstable anjinada koroner arterlerdeki spazmın nedeni hücre içi  $Ca^{++}$  artmasına bağlı olarak koroner arter düz adalesinde meydana gelen kontraksiyondur. Otonomik nervöz sistem, norepinefrin, epinefrin, asetil kolin, histamin, serotonin, prostaglandin gibi vasoaktif maddeler e hidrojen, magnezyum gibi iyonlar hücre membran permeabilitesini  $Ca^{++}$  iyonlarına karşı artırarak ve/veya intrasellüler depolardan  $Ca^{++}$ 'u n serbest kalmasını sağlayarak intrasellüler  $Ca^{++}$ 'u artırır ve koroner arterde spazma neden olabilirler (30). Tüm bu faktörlerin intrasellüler  $Ca^{++}$ , etkisinin esas mekanizması henüz yeterince aydınlatılmamıştır.

Kalsiyum antagonistleri hücre içine  $Ca^{++}$  girişini bloke ederek koroner arterlerde spazmı önler. Unstable anjinada kullanılan en önemli ilaçlardan biridir.

### ATHEROGENESİSDE KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

Atherogenesis arterlerin lezyon bölgesinde lipid, kalsiyum ve matriks elementlerinin birikmesi ile

meydana gelir. Fibrotik bir doku ile karakterizedir. Kolesterolle beslenen hayvanlarda yapılan deneylerde kalsiyumu ortadan kaldıran ve kalsiyum kompetitör ajanların arteriyel lezyonda kalsiyum, lipid ve matris birikimini engellediği gösterilmiştir (33,34). Aynı çalışmada yüksek doz verilen kalsiyum antagonistlerinin atherojenik lezyonu azalttığı saptanmıştır. Klinik olarak insanlarda kalsiyum antagonistleri ile yapılan araştırmalarda antiaterojenik etkilerinden farklı sonuçlar alınmıştır (33-36). Henüz tam bir kaniya vanlamamıştır. Araştırmayı gerektirmektedir.

### KARDİYAK ARİTMİDE KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

Kalsiyum antagonistleri bazı supraventriküler ve ventriküler aritmileri kontrol edebilen bir aritmik ilaç grubunu oluşturur. Antiaritmik etkinliği olan kalsiyum antagonistleri verapamil diltiazem, gallopamil, liapamil ve bepridindir. Elektrofizyolojik etkileri intranodal iletimi baskılar veatrioventriküler nodun bilhassa anterograda efektif refrakter periyodunu uzatır. Dihydropyridinlerin bu etkileri yoktur. Supraventriküler takikardide reentrant dolaşımı önleyerek takikardiyi sonlandırır. Hızlı cevaplı atrial flutter ve fibrilasyonu yavaşlatır. Verapimille yapılan çalışmalarda ilacın intraatrial, his, purkinje ve intraventriküler iletim yollarında ve bypass iletim yollarında gerek anterograd gerek retrograd etkisiz olduğu bildirilmektedir (37-40).

Yeni yapılan çalışmalarda kalsiyum antagonistlerinin reentran ve triggered otomatiye bağlı olarak gelişen strüktürel kalp hastalığı olmayan ventriküler prematüre vurularda ve takikardilerde etkili olabileceği belirtilmektedir (41,42).

Akut myokard infarktüsünde ve iskemide, iskemik hücrelerden doğan yavaş potansiyelli aksiyon potansiyel, ventriküler fibrilasyonun meydana çıkmasına neden olan elektrofizyolojik mekanizmalardan biri olabilir. Deneysel olarak kalsiyum antagonistlerinin yavaş cevap potansiyelini inhibe ederek iskemik myokarda iletimi düzelttiği bildirilmiştir (40,41). İnsanlarda akut myokard infarktüsünde kalsiyum antagonistlerinin ventriküler fibrilasyonu önleyebileceği belirtilmemektedir. Fakat bu ilaçlar koroner arter vasospazminin neden olduğu aritmeyi ortadan kaldırır. Reperfüzyona bağlı aritmiler üzerine etkinliğini araştıran raporlar değişiktir. Sonuç olarak ventriküler aritmilerde kalsiyum antagonistlerinin rolü yeterince aydınlatılmamıştır. Etkinlikleri tartışmalıdır.

### PULMONER HİPERTANSİYONDA KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

Pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp hastalığı, pulmoner fibrosis veya hipoksiğin neden olduğu pulmoner vasokonstriksiyonun kalsiyum antagonistler ile tedavi edilebileceği ve pulmoner arteriyel basıncın düştüğü bildirilmektedir (43,44). Verapamilin nifedipine ve diltiazeme nazaran etkisi azdır. Verapamil kardiyak debiyi düşürerek pulmoner ödeme neden olur (43).

### AORT VE MİTRAL YETMEZLİĞİNDE KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

Kalsiyum antagonistleri aort ve mitral yetmezliğinde sol ventrikül diyastol sonu basıncı, ortalama aortik basıncı ve periferik resistansı düşürür, kardiyak indeksi artırır. Regurjitasyon fraksiyonunu azaltır (45).

Kalsiyum antagonistlerinin kullanımında gelecek ne olabilir? Çeşitli ve haklı nedenlerden dolayı kalsiyum antagonistleri kardiyovasküler hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanım alanları bulabilir. Organlara selektrf afinitesi olan yeni kalsiyum antagonistleri gelişebilir. Örneğin daha çok serebral dolaşımda etkili nimodipine ve venöz düz kas üzerine etkili nisoldipine gibi, hipertansiyonda profilaktik olarak belki uzun süre daman koruyucu, keza daman kalsinozis ve skleroz tehlikesinden koruyucu olarak kullanılması yaygınlaşabilir.

### KAYNAKLAR

1. Fleckenstein A, Tritthart H, Fleckenstein B, Herbst A, Grun G: Eine neue gruppe kompetitiver Ca antagonisten (iproveralril, D600, prenylamin) mit starken hemeffekter auf die elckromechanische koppelung in warm blüternyokardd pflügers. *Acrh* 307-R 25,1969.
2. Goldfraird T, Polstr P: Etude comperative de medicaments inhibant la repons contractile de vaisseaux isolate d'origine humaine ou animale. *Threpie* 1209-1220,1968.
3. Goldfraird T: Classification of calsium antagonists. *Am J Cardiol* 59:11B-23B, 1987.
4. Aorki K, Kondos, Mochizuchi A, Yoshida T, KatoS, Katok, Fakikawalk: Antihypertansive effect of cardiovascular Ca +2 antagonists in hypertensive patients in the absence and presence of beta adrenergic blockade. *Am Heart J* 96: 218-226,1978.
5. Sağkan O, Kaynar K, Gören T: Esansiyel hipertansiyonda nifedipine. *T. Klinikleri Kardiyoloji* 1.17-20,1989.
6. Messei BM, Tubau JF, Sclachcic J, Vollmar CRN: Comparison and additivity of nitrendipine and hydrochlorothiazide in systemic hypertension, *Am J Cardiol* 58:16D-19D, 1986.

7. Zanchetti A: Role of calcium antagonists in systemic hypertension, *Am J Cardiol* 59:130B-136B, 1987,
8. Leonetti G, Zanchetti A: Renal effects of calcium antagonists in hypertensive patients. *J Hypertension Supp* 3:S537-S571,1985.
9. Leonetti G, Graudnik R, Terzoli L, Fruscio M, Rupoli L, Zanchetti A: Felodipine a new vasodilating drug. Blood pressure cardiac renal and humoral effects in hypertensive patients, *J CardiovascPharmacol* 6:392-398,1986.
10. Van Zwieten PA, Van Meel JCA, Timmermans PBM: Pharmacology of calcium entry blockers interaction with vascular alpha-adrenoceptors. *Hypertension (Supp II)* 8-17,1983.
11. Tarazi RC; Fouad-Tarazi FM: Current therapy, present limitations and future goals for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 58.3D-7D, 1986.
12. Bühler FR, Bollip, Hulthen UL: Calcium influx dependent vasoconstrictor mechanism in essential hypertension. Opie LH (edi). *Calcium antagonists and cardiovascular disease*. New York Raven Press 1984, P-313-322.
13. Laragh JH:Lessons from antihypertensive drug trials that employed "stepped care" the case for rationalized individualized treatment strategies based on renin system patterns. *J Cardiovasc Pharmacol* 6:1067-1072,1984.
14. Lassie BM, Tubau .IF, Szlachcic J: Comparative studies of calcium channel blockers and beta blockers in essential hypertension: Clinical implications. *Circulation* 75 (Suppl V) V-163-173,1986.
15. Chatterjee K: Calcium antagonist agents in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 59:146B-152B, 1987.
16. Lorell BH, Paulus WJ, Grossman W, Wyne J, Cohn PF: Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 65:499-507,1982.
17. Klugman S; Salvi A, Camerini F: Hemodynamic effect of nifedipine in heart failure. *Br Heart J* 43:440-446,1980.
18. Matsumoto S, Ito T, Sada T, Takahashi M, Su K et al: Hemodynamic effects of nifedipine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 46:476-480,1980.
19. Packer M, Kesler PD, Lee WH: Calcium channel blockade in the management of severe chronic congestive heart failure.: A bridge too far. *Circulation* 75 (Suppl V): V-56 1987.
20. Colucci WS: Usefulness of calcium antagonists for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 59:52B-58B, 1987.
21. O'Rourke R, Walsh R: Experience with calcium antagonists drugs in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 59:64B-69B, 1987.
22. Chew C, Hecht II, Colett J, Collister R, Singh B: Influence of severity of ventricular dysfunction on hemodynamic responses to intravenously administered verapamil in ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 47:917-922,1981.
23. Kloner RA, Braunwald E: Effects of calcium antagonists on infarcting myocardium. *Am J Cardiol* 59:84B-94B, 1987.
24. Murphy JG, Marsh JD, Smith TW: The role of calcium in ischemic myocardial injury. *Circulation* 75 (Suppl V): V-15-24,1987.
25. Kingma JG, Denniss AR, Hearse DJ, Downey JM, Yellon DM: Limitation of infarct size for 24 hours by verapamil combined treatment with allopurinol. *Circulation* 75 (Suppl V) V-25, 31,1987.
26. Leiris J, Richard V, Pestre S: Calcium antagonists and experimental myocardial ischemia and infarction. Opie LH (edi) *Calcium antagonists and cardiovascular disease*. New York Raven Press 1984P-105-115.
27. Roberts R; Recognition diagnosis, and prognosis of early reinfarction the role of calcium channel blockers. *Circulation* 75 (Suppl V) V -139-147, 1987.
28. Muller JE, Morrison J, Stone PH, Rude RE, Rosner B, Roberts R et al: Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction. A randomized, double blind, placebo controlled comparison. *Circulation* 69: 740-749, 1984.
29. Crea F, Deanfield J, Crean P, Davies G, Masseri A: Effect of verapamil in preventing early postinfarction angina and reinfarction. *Am J Cardiol* 55:900-904,1985.
30. Krikler D: Calcium antagonists for chronic stable, angine pectoris. *Am J Cardiol* 59:95B-100B, 1987.
31. Kostuk WJ, Pillgelder P: Comparative effects of calcium entry blocking drugs and their combination in patients with chronic stable angina. *Circulation* 75 (Suppl V) V-114, 121,1987.
32. Yasue H: Coronary artery spasm and calcium ions: Opie LH (edi) *calcium antagonists and cardiovascular disease*. New York Raven Press 1984, P-117-127.
33. Henry PD: Calcium antagonists as antiatherogenic agents. Opie LH (edi) *calcium antagonists and cardiovascular disease*. New York, Raven Press 1984, P-209-213.
34. Henry PO: Atherosclerosis calcium and calcium antagonists. *Circulation* 72:456-59,1985.
35. Weinstein DB, Heider JG; Antiatherogenic properties of calcium antagonists. *Am J Cardiol* 59:163-172, 1987.
36. Blumlein SL, Sievers R; Kidd P.Parmley W: Mechanism of protection from atherosclerosis by verapamil in cholesterol-fed rabbit. *Am J Cardiol* 54: 884-1984.
37. Singh BN, Ellrod G, Peter CP: Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 15:169-197, 1978.
38. Singh BN, Nademanee K: Use of calcium antagonists for cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 59: 153B-162B, 1987.
39. Singh BN, Nademanee K Baky S: Calcium antagonist: Clinical uses in treating arrhythmias. *Drugs* 25:125-153, 1983.

40. Clusun WT, Buchbinder M, Bristow MR, Harrison D: Opie LH (edi) Calcium antagonists and cardiovascular disease. New York Raven Press 1984, P-293-301.
41. Opie HL; Thandrayen FT, Muller CA, Hamm CV: Calcium channel antagonists as antiarrhythmic agents. Contrastign properties of verapamil and diltiazem versus nifedipine. Opie LH (edi) Calcium antagonists and cardiovascular disease. New York, Raven Press 1984, P 293-311.
42. Sperelakis N: Properties of calcium-dependent slowaction potentials: Their possible role in arrhythmias. Opie LH (edi) calcium antagonists and cardiovascular disease. New York, Raven Press 1984, P-277-291.
43. Krebs R: Calcium antagonists. New vistas in theoretical basis and clinical use. Opie HL (edi) Calcium antagonists and cardiovascular disease. New York, Raven Press 1984, P-347-357.
44. Burger W, Jandl M, Buhl R, Sievert H, Werninghaus SG, Robert G: Effects of 5mg. sublingual nitrendipine in patients with precapillary pulmonary hypertension due to pulmonary fibrosis. J Cardiovascular Phar 12 (Suppl 4) 164-166,1988.
45. Shen WF, Roubin GS: Noninvasive assesment of acute effects of nifedipine on rest and exercise hemodynamics and cardiac function in patients with aortic regurgitation. J Am Coll Cardiol 4:902-907,1985.