

## Kalsiyum Antagonistleri

FERHAN ÖZMEN\*  
AYDIN KARAMEHMETOĞLU\*

Kalsiyum antagonistleri, antianginal ve antiaritmik etkileri ile yaklaşık 20 yıldır, kardiyolojide yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Son zamanlarda, bu ilaçlar, antihipertansif ve kardiyoprotektif etkileri ile de dikkat çekmiştir<sup>1</sup>.

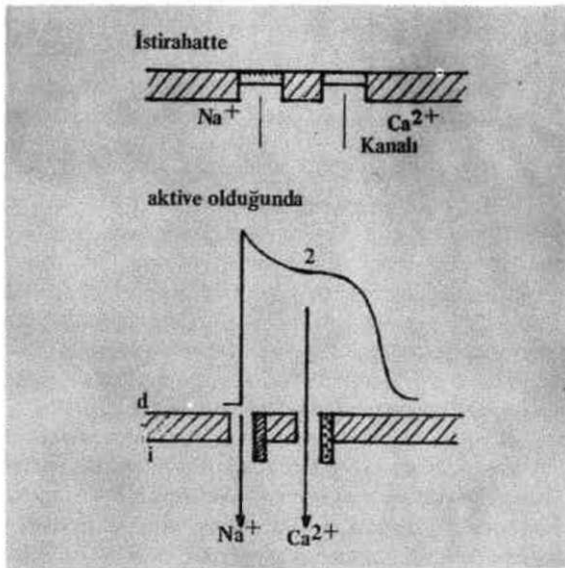
Kalsiyum antagonistleri, hücre membranında yavaş akımlı kalsiyum kanallarından, hücre içine kalsiyum girişini bloke etmek suretiyle etkili olurlar<sup>2,4</sup>. Bu nedenle, kalsiyum antagonistleri terimi yerine "yavaş akımlı kalsiyum kanal inhibitörleri" veya "kalsiyum giriş blokerleri" isimlerinin daha doğru olduğu öne sürülmüştür<sup>3</sup>.

### Kalsiyum ve Kardiyovasküler Sistem

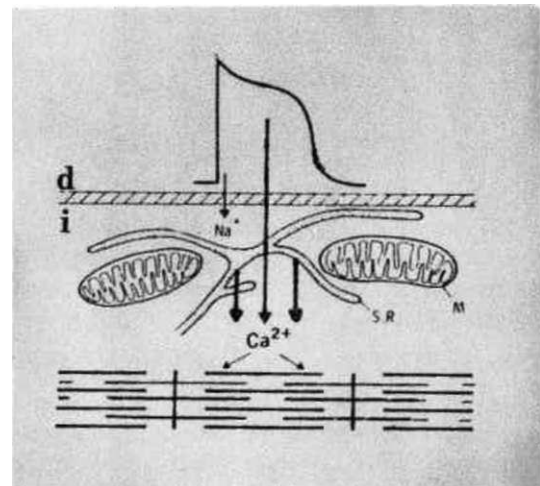
Kalsiyum iyonları, miyokard, arter ve ven duvarı düz kası kasılmasında ve kalbin iletim sisteminde, önemli aracı bir katyondur. Kalsiyum hücreye yavaş akımlı kalsiyum kanallarından, membran aksiyon

potansiyelinin "repolarizasyon faz 2" yani plato döneminde girer<sup>2,5</sup> (Şekil 1).

Miyokard hücrelerinin kasılması için, ekstraselülüler ortamdaki hücre içine bir miktar kalsiyum iyonu girmesi gerekir<sup>6</sup>. Hücre içine giren bu kalsiyum, sarkoplazmik retikulumdaki "internal depolardan (havuzlardan)" "aktivatör kalsiyumun" salgılanmasına neden olur<sup>7,8,9</sup>. Böylece, hücre dışından gelen kalsiyum ile aktivatör kalsiyum, kasılma için lüzumlu, kritik düzeye ulaşır<sup>7</sup> (Şekil 2). Hücre içindeki kalsiyum böyle bir düzeye erişince, hücre dışından kalsiyumun girişi durur<sup>7</sup>. Kritik düzeye ulaşmış kalsiyum, miyofibrillerin kasılma ve gevşemesini düzenleyen, regülatör protein olan troponin ile birleşerek aktin filamentleri üzerinde yer alan diğer bir regülatör protein olan tropomyosini çeker (Şekil 3). Böylece, aktin filamentleri üzerinde bulunan ve miyosin filamentlerinin bağlanacağı yerler serbest kalır. Miyosin filamentleri, aktin filamentleri ile birleşir. Aktin filamentleri, miyosin filamentleri üzerinden rölatif olarak kayarak, sarkomer kısalır ve kasılma gerçekleşir<sup>10</sup> (Şekil 4).

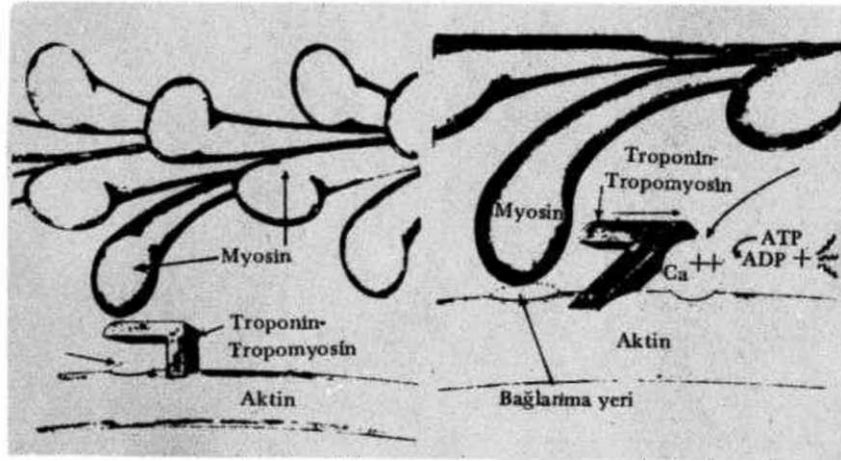


Şekil: 1

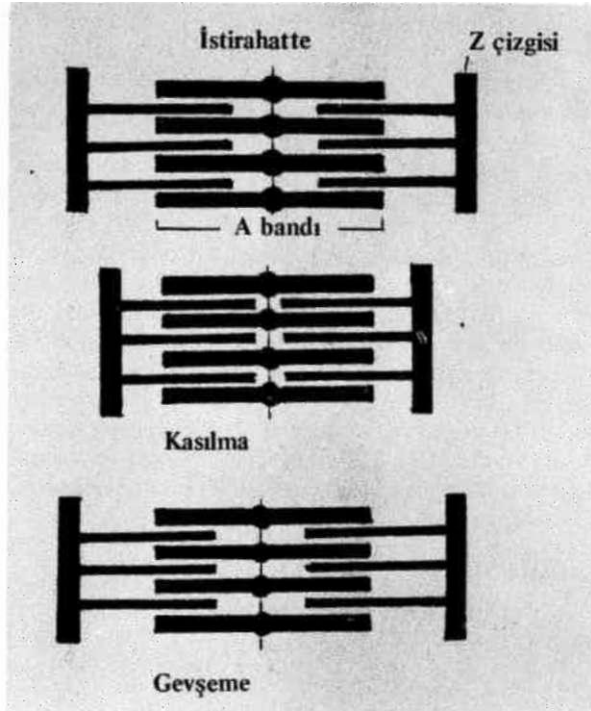


Şekil: 2

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Kalp ve Damar Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi



Şekil: 3



Şekil: 4

Kalp kası gibi, damar düz kası kasılması ve iletim sistemi için de hücreye, aksiyon membran potansiyeli repolarizasyon faz 2 döneminde, kalsiyum iyonlarının girmesi gerekir<sup>1</sup>.

#### Hücre içi Kalsiyum Fazlalığının Etkileri

Normal miktardaki kalsiyumun, miyokard hücrelerinin hayati fonksiyonlarını yürütmesindeki önemli rolüne karşın, hücreye fazla miktarda kalsiyumun girmesi miyokard hasarı ve nekrozuna yol açabilir.

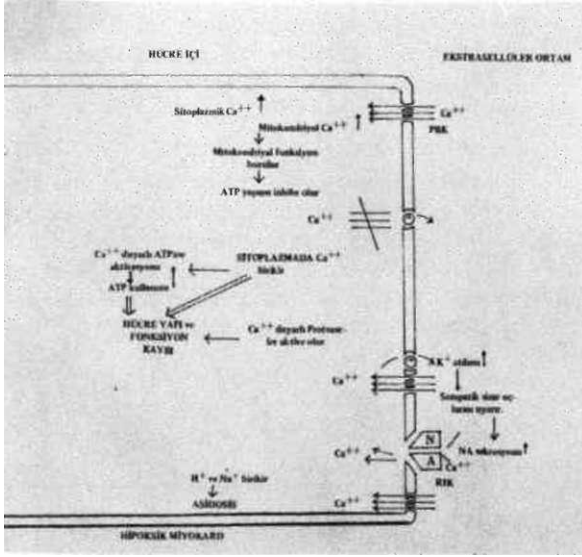
İskemi, miyokard hücresi içine fazla miktarda kalsiyum girmesinden sorumlu etkenlerin başında yer alır<sup>4,9,10</sup>. İskemi kalsiyum iyonlarına karşı hücre membran geçirgenliğini artırır. Hücre içine fazla

miktarda kalsiyum girmesine neden olur. Hücre içine girmiş fazla miktardaki kalsiyum, hücre sitoplazmasında, hücrenin enerji kaynağı olan mitokondriyada birikir. Mitokondriyada şişme ve fonksiyon kaybı •Mur<sup>1</sup>. Adenozin trifosfat (ATP) yapımı inhibe olur. Bir yandan ATP yapımının bozulması, diğer yandan, fazla kalsiyumun hücre dışına atılması için, fazla miktarda ATP kullanılması sonucu, ATP depoları boşalır. Kalsiyum iyonlarının hücre dışına atılması bozulur. Hücre içine kalsiyum girişinin, transmembran geçirgenliği yoluyla artması yanısıra; iskemik durumda, hücre içinde hidrojen ve sodyum iyonları birikmesinin neden olduğu asidozide hücre içine kalsiyum girişini artırır. Yine iskemide, hücre içinden hücre dışına fazla miktarda potasyum iyonlarının atılması sonucu ekstrasellüler ortamda yükselen potasyum iyonları, sempatik sinir uçlarını uyarmak suretiyle noradrenalin sekresyonunu artırır. Noradrenalin, hücre içine kalsiyum iyonları girişini artıran bir diğer etkidir<sup>11</sup>. Böylece, hipoksi sırasında, birçok faktör bir arada çalışarak hücre içine kalsiyum iyonu girişini hızlandırır.

Kalsiyum iyonlarına duyarlı ATP'ase aktivasyonu ile ATP kullanımının artması ve yine kalsiyum iyonlarına duyarlı proteazların aktivasyonu sonucu stoplazmada biriken kalsiyum iyonlarının doğrudan etkisi ile hücrede yapı ve fonksiyon bozukluğu meydana gelir (Şekil 5). Fazla kalsiyumlu ortamda; mitokondriyal şişme ve nekroz, hücre membranında ve kontraktıl proteinlerde hasar oluşur<sup>7</sup>.

Kalp kası gibi damar düz kası kontraksiyonları için de kalsiyum önemli bir katyondur. Damarların vazokonstriktör tonusları kalsiyum ile sağlanır. Koroner arterlerde hem varyant anginanın hem de kronik stabil anginanın seyrinde, bazen miyokard infarktüsüne varan spazmlara rastlanır<sup>12</sup>.

Kalsiyumun yavaş akımlı kanallardan hücre içine girişi, sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümlerin ve iletim yollarının fonksiyonlarında da önemli rol oynar<sup>13</sup>.



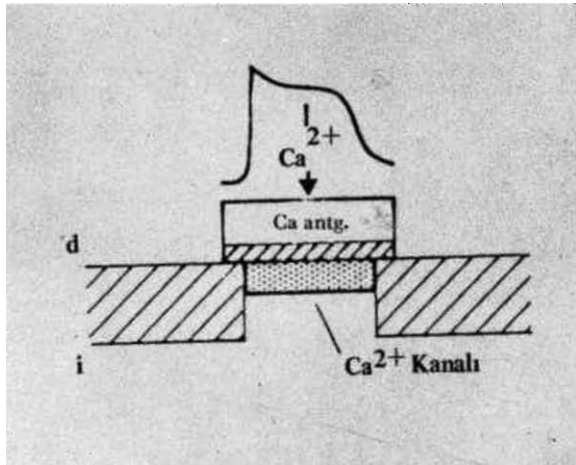
Şekil:

#### Kalsiyum Antagonistlerinin Etkileri

Kalsiyum antagonistleri; kalp kası, damar düz kası ve iletim sisteminde kalsiyumun transmembran geçişi ile ilgili tüm fizyolojik ve fizyopatolojik reaksiyonları etkileyerek, tedavide çok yönlü faydalar sağlar<sup>1,2,3,4</sup>.

Kalsiyum antagonistleri; miyokard hücreleri içine yavaş akımlı kalsiyum kanallarından, kalsiyum iyonlarının girişini bloke etmek suretiyle (Şekil 6), miyokard hücrelerinin ATP enerji rezervlerinin korunmasına, oksijen isteminin azalmasına, koroner arterleri genişletmek suretiyle koroner kan akımının artmasına yol açar ve dolayısıyla hücre nekrozuna engel olur<sup>1,2,3,4</sup>. İletim sisteminde, (özellikle verapamil) nomocopik ve ektopik otomatisteyi azaltır ve re-entry geçişi önliyerek, kırar döngüyü bloke eder<sup>1,2,3,4</sup>.

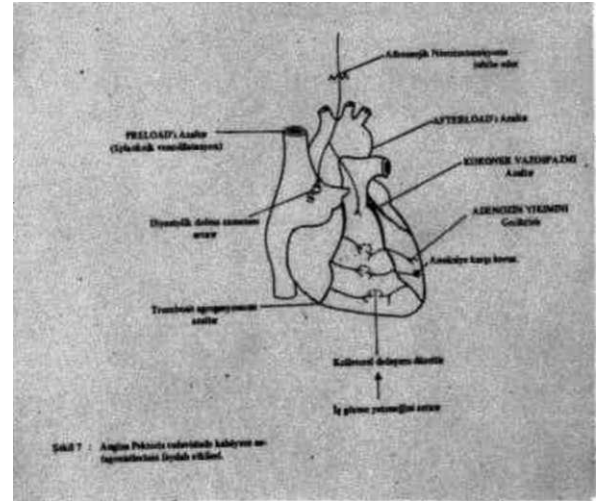
Kalsiyum antagonistleri, damar düz kasında, hücreye kalsiyum iyonlarının girişini bloke ederek, vasküler tonusu azaltır ve spastik kasılmaları ortadan



Şekil: 6

kaldırır<sup>1,2,3,4</sup>. Koroner, serebral, mezenterik ve renal arterlerin düz kaslarını, küçük dozlarda bile gevşeterek vazodilatasyona neden olur<sup>1,2</sup>. Büyük koroner arterler yanısıra küçük rezistan koronerleri de genişletir.

Kalsiyum antagonistleri genel olarak, sinoatriyal otomatisteyi azaltmak suretiyle kalp hızını yavaşlatabilir (deneysel çalışmalarda saptanmış ancak klinik uygulamada önemi yok), negatif inotropik etki ile kontraktiletiyi, büyük damarları ve arteriyollerini genişleterek afterloadı, splanknik venodilatasyonla, preloadı azaltır<sup>1,2,3,4</sup>. Ayrıca, koroner vazospazmı inhibe ederek, adenosin yıkımını geciktirerek, kollateral dolaşımı artırarak anoksiye karşı miyokardı korur ve hastanın iş yapma yeteneğini artırır<sup>1</sup>. Trombosit agregasyonunu azaltıcı, endotel deskamasyonunu azaltıcı ve dolayısıyla endotel bütünlüğünü koruyucu etkileri de bildirilmiştir<sup>1,2,3,4</sup> (Şekil 7).



Şekil: 7

#### Kalsiyum Antagonisti İlaçlar

Değişik kalsiyum antagonistleri arasında bu etkiler bakımından önemli farklılıklar vardır<sup>1</sup>. Bu farklılıklar, bu ilaçların ya formüllerindeki farklılıktan ya da farklı kanallara etki etmelerinden ileri geliyor olabilir<sup>1,2,3,4</sup>.

Bazı araştırmacılar, kalsiyum antagonistlerinden bir kısmının sadece yavaş akımlı kanallara etkili olduğunu, diğer bir kısmının ise bunun yanısıra sodyum kanallarına da etkili olduğunu iddia etmişlerdir<sup>1</sup>. Değişik ilaçların, değişik etkilerini bu mekanizma ile de açıklamak istemişlerdir. Ancak, kalsiyum antagonistleri arasında, Beta-adrenoseptör bloke edici ilaçlarda olduğu gibi, 2 ayrı reseptör ayırımına bugün kesin olarak gidilememiştir. Oysa, düz kas hücrelerinin kalsiyum kanalları, kalp kası hücrelerindeki ve iletim yollarındaki kalsiyum kanallarına göre farklıdır<sup>1</sup>. Kesin olmamakla beraber, membranlar üzerindeki kalsiyum kanallarının yoğunluğu ve farklı

tiplerin rölatif dağılımı değişiktir. Terapötik dozda nifedipine belirgin vazodilatatör etki yapmasına karşın, iletim sistemi üzerinde etkili değildir<sup>1-16</sup>. Verapamilin ise kuvvetle etkili olduğu saptanır<sup>17,18</sup>

Birçoğu ülkemizde mevcut olan kalsiyum antagonistlerinden bir kısmı Tablo: 1'de gösterilmiştir.

Bu ilaçlardan, verapamil ve nifedipine'e, üzerinde çok sayıda çalışma yapılmış olduğundan, geniş yer verilecektir.

#### Verapamil:

ilk olarak, 1962'de Haas ve Hartfelder<sup>19</sup> vera-

pamili klinik uygulamaya sokmuştur. Ancak, onlar verapamili Beta-adrenoseptör bloke edici ilaç diye takdim etmişlerdir. Daha sonra yapılan deneysel ve klinik çalışmalar kalsiyum antagonisti olduğunu ortaya koymuştur<sup>20</sup>.

#### Farmakokinetik:

İntravenöz verapamilin hemodinamik etkileri, kısa sürelidir. 5 dakika içinde plazmada en üst düzeye çıkar. Aktivite 10-20 dakikada kaybolur<sup>21-23</sup>. Fakat, A-V düğüm üzerine en belirgin etki 10-15 dakikada görülür ve 6 saat veya daha uzun sürer. Verapamil, tercihan nodal dokular tarafından bağlanır<sup>21-23,22</sup>.

**Tablo: 1**  
**Kalsiyum Antagonistleri**

Generik	Formül	Ticari
VERAPAMIL		İSOPTİN
NİFEDİPİNE		ADALAT
FENDİLİNE		SENSİT
PRENYLAMİNE		SEGONTİN
LİDOFLAZİN		CLİNİUM LİDOFLAZİN
DİLTİAZEM*		HERBESSER
PERHEXİLİNE* MALEATE		PEXİD
TERODİLİNE*		BİCOR

(\* = Ülkemizde bulunmamaktadır.)

Ağız yoluyla alınmakla, etkisi 2 saatte başlar, 5 saat sonra en yüksek düzeye ulaşır<sup>11,21</sup>. Tedavi edici kan düzeyi, 100-200 ng/ml.dir, (yavaş salgılanan formu, 6-14 saat süreyle etki yapar)<sup>11,21</sup>.

Ağız yoluyla alınan verapamilin hemen tamamının barsaktan emilmesine karşın<sup>4-11</sup>, biyo-yararlılık sadece % 10-20'dir<sup>4</sup>. Bunun nedeni emilen verapamilin karaciğerden ilk geçişi sırasında yaygın bir biçimde (% 80-90) metabolize olmasıdır<sup>4</sup>. Oral doz, standart intravenöz dozun (5-10 mg) 10-20 mislidir. Hepatik metabolitleri, ilacın tedavi edici etkilerine bir miktar katkıda bulunabilir<sup>4-21</sup>. Plazmaya geçen verapamilin büyük bir kısmı (% 89-92'si) proteinlere bağlanır<sup>4-11</sup> (Tablo 2,3). Böbrekler tarafından atılır<sup>21</sup>. En hızlı atılan kalsiyum antagonistidir. Verapamilin vücutta depolandığı lehine bulgular vardır<sup>4</sup>.

Doz:

Verapamil intravenöz olarak, hastalar monitor kontrolü altında iken uygulanır. Miyokardiyal bir hastalık mevcut olduğu zaman veya Beta-jbloker veya digitalis alan hastalarda çok küçük dozda infüzyona başlanır ve alınan cevaba göre, infüzyonun hızı ayarlanır<sup>21</sup>. Ayrıca bir dakikayı aşkın bir zaman zarfında, 5-10 mg.hk boluslar (0.1-0.15 mg/Kg) verilebilir. Gerektiğinde, 30 dakika sonra tekrarlanabilir<sup>21</sup>. Bolustan sonraki infüzyon hızı, 0,005 mg/Kg/dk.dır<sup>21</sup>.

Alışılmış oral doz, günde 3 defa 80-160 mg. dır<sup>3-11-21</sup>. (Bildirilmiş en yüksek doz 720 mg/gündür)<sup>11-21</sup>.

Karaciğer bozukluklarında verilecek doz yeniden gözden geçirilmelidir<sup>4</sup>.

**Tablo: 2**  
**Kalsiyum Antagonistlerinin Farmakokinetikleri**

İlaç	Barsaktan erailim	Biyo-yararlılık	Yarı - ömür	Proteine bağlanma	Yağda erirlik	Metabolize olma yeri	Atılım
Verapamil	% 90	% 10 - 20	4 -5 saat	+	4"	Karaciğer ve barsak	Böbrek
Nifedipine	% 100	% 65 - 100	4 - 5 saat	+	4-	Karaciğer	Böbrek
Prenylamine	% 90		7 saat	+			Böbrek ve barsak
Diltiazem	% 90-100		4 saat			Karaciğer ve böbrek	
Perhexiline	% 90		2 — 5 gün	+		Karaciğer	Böbrek ( % 60) barsak (% 40)

**Tablo: 3**  
**Verapamil ve Nifedipine'in Etki Süresi**

İlaç	Alınma Şekli	Etkinin Başlaması	En Yüksek Etki	Etki Süresi
Verapamil	Ağızdan	~ 60 dakika	5. saat	4 — 6 saat 6 - 14 saat <sup>1</sup>
	İntravenöz		5. dakika	10-20 dakika <sup>2</sup>
Nifedipine	Ağızdan	10-20 dakika	40.dakika	6 — 8 saat
	Dişler arasında kırılarak	3—5 dakika	15.dakika	6 - 12 saat

1 — Yavaş Salgılanan Şekli;

2 — Atriyo-ventriküler düğüm üzerine en yüksek etki 10 — 15 dakika görülür ve bu etki 6 saat veya daha uzun sürer.

Yan etki ve kontrendikasyonlar:

Ağız yoluyla alınan verapamilin yan etkileri nadirdir. Bunların başlıcaları, baş dönmesi, fenalık hissi, yüzde kızarma, bulantı ve kabızlıktır<sup>1-3,21</sup>. Sinüs düğümü fonksiyonu veya A-V iletimi bozuk hastalarda intravenöz verapamil; sinüs bradikardisi, sinüs arresti, hipotansiyon ve şok, kalp bloğu ve hatta asistole neden olur. Hasta sinüs sendromu, 2 veya 3 üncü derece A-V blok, digitalis zehirlenmesi, kalp yetmezliği ve hipotansiyonda kontrendikedir<sup>1-3,22</sup> (Tablo 4). Digitalis zehirlenmesi, belirtileri olmasa dahi, digitalis alanlarda dikkatli olmalıdır. Beta-adrenoseptör blokerleri alanlara intravenöz verapamil verilmemesi gerekir<sup>1-3,21</sup>. Bu tür uygulama ile ani ölüm bildirilmiştir. Digitalis zehirlenmesinde de, intravenöz verapamil, ölümcül aritmilere neden olduğundan verilmez<sup>21</sup>. Aynı şekilde, kinidin ve prokainamid alanlarda, intravenöz verapamil uygulanmaz.

**Tablo: 4**

**Kalsiyum Antagonistlerinin Kontrendikasyonları**

Kontrendikasyon	VERAPAMIL	NIFEDİPİNE
<b>MUTLAK</b>		
Sinüs Bradikardisi	— / +	—
Hasta Sinüs Sendromu	+	--
A — V iletim Bozukluğu	+	--
Digitalis Zehirlenmesi		
ve A - V Blok	+	—
Kalp Yetersizliği	+	—
Hipotansiyon	+	+
<b>RELATİF</b>		
Digitalis Uygulaması	Dikkatle	—
Beta-Bloke edicilerle	Dikkatle	Hipotansiyon

Kardiyodepressan etki:

Bazı deneysel çalışmalarda, belirgin negatif inotropik etki görülmüştür. Klinik uygulamada, tedavi edici dozlarda verilmekle, böyle bir etki görülmez<sup>14, 22-23</sup>. Sinüs ritminde, 0,1 mg/Kg intravenöz verapamili takiben, 30 dakika süreyle 0.005 mg/Kg/dk. lik infüzyonla<sup>21</sup> veya supraventriküler taşikardiyi sonlandırmak amacıyla intravenöz yolla 10 mg verapamil verilmekle, kardiyodepressan etki saptanmamıştır. Ancak, bozuk miyokardiyumlu hastalarda verapamil, özellikle intravenöz verilmekle, çok ciddi kardiyodepressan etkiye sahip olabilir<sup>21</sup>. Diğer taraftan, kalp yetmezliği veya iletim bloğu bulunmayan koroner arter hastalarına intravenöz verapamil verildiğinde muhtemelen afterloadın azalmasına bağlı olarak sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme görülebilir<sup>21</sup>.

Toksik etkilerin tedavisi:

Ağır kardiyodepressan etki sonucu kalp yetmezliği ve hipotansiyon gelişmiş olan vakalarda, kalsiyum glukonat faydalıdır. İntravenöz olarak 1-2 gm. verilir.

Alternatif olarak, atropin (1 mg. intravenöz yolla) uzamış olan A-V iletimi kısaltır<sup>11</sup>. Beta stimulan ilaçlar da etkilidir.

## NİFEDİPİNE

1970 yılı ortalarında klinik uygulamaya girmiştir<sup>1</sup>

Farmokokinetik:

Ağız yoluyla alındıktan hemen sonra tamamı barsaklardan emilir<sup>1-3,21</sup>. Karaciğerde metabolize olur<sup>1</sup>. Nisbeten inaktif 2 metaboliti oluşur<sup>1</sup>. Plazmada proteinlere, özellikle albümine bağlanır<sup>1-4</sup>. Böbreklerden atılır<sup>1-8</sup> (Tablo 2). Atılışı, verapamil kadar hızlı olmayıp, tek doz nifedipineden 24 saat sonra bile idrarda görülür<sup>1</sup>.

Alındıktan 10-20 dakika sonra etkisi başlar<sup>1-2,21</sup>. 40 dakika sonra kanda en yüksek düzeye varır<sup>1,21</sup>. Etkisi 6 saat ve daha uzun sürelidir<sup>1-21,24</sup>. Yutmak yerine, dişler arasında kırılarak alındığında, 3-5 dakika içinde antianginal ve antihipotansif etki başlar<sup>21-25</sup> (Tablo 3). Gerek yutmakla ve gerekse dişler arasında kırılarak alınmakla 8-12 saat süren hipotansif etki görülür<sup>1-21</sup>. Uzun süre alınmakla etkisi azalmaz<sup>1-7</sup>.

**Etki:**

En potent sistemik ve koroner vazodilatatör kalsiyum antagonistidir<sup>1</sup>. Deneysel çalışmalarda, iletim sistemi üzerine verapamile eş etki yapmasına karşın<sup>1</sup>; insanlarda terapötik dozlarda böyle bir etki görülmez<sup>1-16</sup>. İstirahatte kalp hızını değiştirmez<sup>21</sup> Beta-adrenoseptör bloke edicilerle rahatça kombine edilebilir.

Nifedipine damar düz kası üzerine verapamilden 10-12 kat kuvvetli etki yapar<sup>1-4</sup>

## Doz ve indikasyonlar:

Işığa duyarlı olması nedeniyle, nifedipine klinikte intravenöz olarak kullanılmaz<sup>1-21</sup>.

Angina pectoriste, 6 saat ara ile 10 mg. yeterlidir. Gerekteğinde 60-80 mg. verilebilir<sup>1,21</sup>. Tek doz, 10 mg. nifedipine egzersiz toleransını, sublingual 5 mg isosorbide dinitrate veya oral yolla 160 mg. verapamile eş düzeyde artırır<sup>21,26</sup>.

Prinzmetal'in anginasında bölünmüş dozlar halinde 40-80 mg. verilir. Gerekteğinde nitritlerle beraber 4 saatte bir 20 mg. verilebilir<sup>1-26-27</sup>.

Hipertansiyonda; günde 4 kez 10 mg. nifedipine hipotansiyona neden olmaksızın kan basıncını 24 saat süre ile azaltır<sup>1-21</sup>. Her bir dozun etkisi 8-12 saat sürer. Bu nedenle günde 2 kez vermek yeterli olabilir<sup>1</sup>.

Hipertansif ansefalopatide; 60 dakika sonra tekrarlanmak üzere, 10 mg. nifedipine dişler arasında kırılarak alınır<sup>1-21</sup>.

Akut akciğer ödeminde; 6 saatte bir 10 mg. nifedipine dişler arasında kırılarak alınabilir<sup>28</sup>.

**Kombine tedavi:**

Kalbi normal büyüklükte olan efor anginalı hastalarda, Beta-blokerlerle kombine tedavi, sadece nifedipine kullanımına oranla, hastaların egzersiz toleransını daha fazla artırır.

**Yan etki:**

Periferik vazodilatasyona bağlı olarak, yüzde kızarma, baş ağrısı, baş dönmesi, topuk ödemi ve bazen çarpıntı olur<sup>29</sup>. Bazı vakalarda ilaç alındıktan yaklaşık 30 dakika sonra anginal ağrı oluşur. Bu vakalarda ilaç kesilmelidir.

Renal ve hematopoietik sistem üzerinde yan etkisi yoktur<sup>7</sup>. Normal kimselerde ve diyabetiklerde glukoz metabolizmasını etkilemez<sup>7</sup>.

**Lidoflazin**

Belçika'da geliştirilmiş ve 1969 yılında kullanılmıştır<sup>7</sup>. Son yıllarda, kalsiyum antagonisti bir ilaç olduğu saptanmıştır<sup>3,30</sup>. Damar düz kasları üzerine direkt etkisi vardır. Splanchnik venleri genişletir. Preload ve afterloadı azaltır. Terapötik dozlarda kalp hızını yavaşlatmaz, miyokardiyal kontraktiletiyi azaltmaz. Antianginal etkisi geç olarak, 3-4 ay kullandıktan sonra ortaya çıkar<sup>30</sup>.

**Doz:**

Ağız yoluyla, günde 3 kez 60 mg verilir.

**Diltiazem**

Potent bir kalsiyum antagonistidir. Yaygın olarak Japonya ve Amerika'da, özellikle varyant tip anginada kullanılmaktadır<sup>2,31</sup>. Absorpsiyon ve metabolizması hızlıdır<sup>3</sup>. Farmakokinetikleri ile ilgili bilgilerimiz azdır (Tablo 2). Atriyoventriküler düğüm üzerine, verapamil gibi etki yapar. Supraventriküler taşikardiye kullanılabilir. Atriyoventriküler düğüm üzerine olan etkisi, negatif inotropik etkisinden çok daha belirgindir. İstirahatteki kalp hızını, yaklaşık % 10 azaltır. Nifedipine'e göre, daha yüksek dozlarda antianginal etkiye sahiptir<sup>21</sup>.

**Doz:**

Günde 120-180 mg veya 240 mg verilir<sup>1</sup>.

**Prenylamin**

Antianginal etkiye sahiptir<sup>1,32</sup>. Barsaktan süratle emilir, çoğu plazma proteinlerine bağlanır ve yarı ömrü yaklaşık 7 saattir. Böbrek ve barsaklardan atılır<sup>21</sup> (Tablo 2). Antianginal etki için günde 3 kez 50 mg verilir<sup>1</sup>.

Yüzde kızarma ve baş dönmesi yapar. Ayrıca, ciddi hipotansiyon ve miyokardiyal depresyona neden olur<sup>21</sup>. Elektrokardiyografide QT uzaması ve ağır ventriküler aritmiler görülür<sup>1</sup>. Bu nedenle, Beta-adrenoseptör bloke edici ilaç alanlarda ufak dozlarda kullanılmalıdır.

**Perhexiline Maleate**

Antianginal ve antiaritmik etkinliğe sahip, kalsiyum antagonisti bir ilaçtır<sup>21,33</sup>. Kinidine benzer etkisi ve hafif diüretik özellikleri nedeniyle doğru olarak sınıflandırılmasında güçlük çekilmiştir. Prinzmetal'in anginasında akut etkiye sahip değildir<sup>21</sup>. Deneysel çalışmalarda, nitritlere benzer etkisi gösterilmiştir<sup>33</sup>. Beta-adrenoseptör bloke edici ilaçların ve nitrit grubu ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda antianginal bir ilaç tavsiye edilmiştir. Ancak, ağır yan etkileri nedeniyle ilk denenecek kalsiyum antagonisti değildir<sup>1,4,21</sup>. Karaciğerde metabolize olur. 2-5 günlük yan ömre sahiptir<sup>21,33</sup> (Tablo 2).

**Yan etki:**

Baş dönmesi, ataksi, impotans ve doza bağlı subakut alkolik hepatite benzer karaciğer hastalığıdır. Periferik nöropati sık görülür. Ayrıca, intrakraniyal basınç artması, papil ödemi, görme kaybı ve kaşeksiye kadar giden zayıflama yapar<sup>2,21,33</sup>. Bunlar, ilaç kesilmekle düzelir.

**Fendiline**

Antianginal etkiye sahiptir<sup>1,4,34</sup>. Üzerinde yeterince çalışma yapılmadığı için bilgimiz eksiktir. Günde 3 kez 50 mg verilir.

**KLİNİK UYGULAMA****Angina Pektoris**

Kalsiyum antagonistleri, başlangıçta, angina pektoris tedavisinde kullanılmıştır<sup>3,21,35</sup>.

Koroner arter hastalığında tedavi, miyokardın oksijen istemi ile temin edilen oksijen arasındaki dengesizliğin düzeltilmesi esasına dayanır. Kalsiyum antagonistleri, kalbin önündeki yükü (afterload) ve nisbeten daha az ölçüde olmak üzere ardındaki yükü (preload) azaltarak ve koroner arterleri genişletmek suretiyle de koroner kan akımını artırarak, bu dengesizliği düzeltir<sup>1,3,5</sup>. Bu etkiler sonucu klinik olarak, angina sayısı azalır. Egzersiz EKG'sindeki ST segment çökmesi azalır veya tamamen düzelir<sup>1</sup>.

Tüm kalsiyum antagonistleri, damar düz kası hücrelerinin kalsiyum metabolizmasında etkilidir. Klinik uygulamada, her bir kalsiyum antagonisti, farklı antianginal etkinliğe sahiptir<sup>1</sup>. Nifedipine, diltiazem, verapamil ve perhexiline maleate, belirgin antianginal etkiye sahip olmasına karşın<sup>1,3,4,35</sup>; prenylamine ve fendilinin antianginal etkisi daha zayıftır<sup>1,2,32,33</sup>. Nifedipine, sistemik ve koroner vazodilatatör etkisi en güçlü olanıdır.

Angina pektoris tedavisinde, kalsiyum antagonistleri ağız yoluyla kullanılır. Efor ve istirahat anginasında ve bilhassa Prinzmetal'in anginasında etkindir<sup>21,34,35</sup>. Kronik efor anginasında, angina sayısı vakaların 2/3'ünde % 50'den fazla azalır. Egzersiz toleransı artar<sup>24</sup>.

Pimzmetal'in varyant anginasında ve koroner arter spazmı sonucu oluşan diğer sendromlarda, üstün bir etkiye sahiptir<sup>1,2,9,30,33</sup>.

Günlük ilaç dozları: nifedipine, 30-80 mg., 3 veya 4'e bölünmüş olarak; verapamil 3x80-120 mg; Lidoflazın 3x60 mg; fendilin 3-50 mg.; prenylanin 3x60 mg.; diltiazem günde 120-180 mg (hatta 240 mg.) ve perhexiline maleate minimum etkili dozda olmak üzere 2x50-200 mg.dır<sup>1,2,3,4,11,21,24</sup>.

Ağır vakalarda, özellikle 2 veya 3 damar hastalığı bulunanlarda, kalsiyum antagonistleri, Beta-adrenoseptör blokerleri ve/veya nitritlerle birlikte verilebilir<sup>1,2,21</sup>. Böylece, gerek Beta-blokerlerin ve gerekse nitritlerin dozu, % 50 azaltılabilir<sup>1,26</sup>. Beta-bloker dozunun düşürülmesi ile, arzu edilmeyen, aşırı kalp hızı yavaşlamalarının önü alınır. Miyokard depresyonu ve kalp yetmezliği tehlikesi o nisbette azalır. Belirgin sol ventrikül akinezi bulunan vakalarda, Beta-bloker ile kombinasyon yerine, digitalis ile birlikte vermek uygun olur. Önemli miyokardiyal hipokinezi ve arteriyel hipotansiyon koroner perfüzyonu sınırlayan bir faktör haline gelmiş ise, kalsiyum angonistlerinin, Beta-reseptör stimulanları ile birlikte verilebileceği öne sürülmüştür. Verapamil, Beta-bloker ve digitalis, A-V iletimi inhibe eden ilaçlar olduğundan, birlikte verilmeleri, potansiyel olarak tehlikelidir. Oral yolla, gerektiğinde, dikkatle kombine edilebilir. Beta-blokerlerle, intravenöz yolla verapamil verilen, özellikle miyokard fonksiyonları bozuk vakalarda, ani ölüm bildirilmiştir<sup>21</sup>. Her 2 grup ilacın direkt kardiyodepresan etkileri birbirine eklenerek, hipotansiyon, aşırı bradikardi gibi ağır yan etkiler oluşur.

Angina pektoris, kalsiyum antagonisti, özellikle nifedipine ile nitrit grubu ilaçların birlikte verilmesiyle, teorik olarak preload ve afterloada daha belirgin bir düşme beklenir. Fakat klinikte bu fayda, yaygın koroner skleroza sahip, ağır vakalarda daha bariz olarak görülür<sup>1</sup>. Semptomlarda ve EKG'de düzelme olur. Bu tür vakalarda, bu 2 grup ilaca, Beta-blokerler de eklenebilir. Ayrıca, Prinmetal'in anginasında, kalsiyum antagonisti ve nitritler birlikte verilebilir. Böylece, antispazmodik etkileri birbirine eklenir<sup>1,21,26</sup>.

Bugün kalsiyum antagonistleri, özellikle nifedipine; oral yolla alınmakla kısa sürede etkili olmaları, etki sürelerinin uzunluğu, kronik uygulamada etkilerinin, azalmaması ve yan etkilerinin azlığı gibi nedenlerle, koroner arter hastalarında tercihan kullanılan ilaçlardır. Koroner spazma bağlı anginalarda, kalsiyum antagonistleri özellikle etkilidir.

### Aritmi

Kalsiyum antagonistleri, supraventriküler aritmilerde, özellikle paroksizmal supraventriküler taşikardide kullanılır<sup>3,21</sup>. Ventriküler aritmilerde az etkili-

dir<sup>21</sup>. Sinüs düğümü hızını, terapötik dozlarda hemen hiç etkilemez<sup>14,16</sup>.

Paroksizmal supraventriküler taşikardi tedavisinde, en sık verapamil kullanılır<sup>17,18</sup>. Ayrıca, diltiazem, perhexiline maleate de etkilidir<sup>1,33</sup>.

Verapamilin temel elektrofizyolojik etkisi A-V düğümü üzerinedir<sup>27</sup>. Atrioventriküler düğümün başlıca üst ve orta nodal bölgenin aksiyon potansiyelini inhibe eder<sup>11,21</sup>. Atrioventriküler düğümde ekstitabiliteyi baskı altına alır. Antegrad ve retrograd iletimi bloke ederek re-entry'yi kırar<sup>21</sup>. Ayrıca, tüm ileti yollarındaki iletimi azaltır<sup>4,11</sup>.

Sinüs düğümünden uyarıların A-V düğümüne geçişi, nodal hücre membranları arasında, kalsiyum iyonlarının girişine bağlıdır. Verapamil ve diğer kalsiyum antagonistleri, bu girişi azaltarak, A-V düğümü rölatif refrakter duruma getirir. Neticede, A-V düğümüne ulaşan uyarıların yaklaşık yarısı bloke olur. Atriyal iletimi yavaşlatır ve sinüs düğümünün hakimiyeti sağlanır<sup>11</sup>. Supraventriküler taşikardide ventrikül hızı yarıya iner. Ritm sinüse döner. Atriyal flutter ve fibrilasyonda, ventrikül hızı yavaşlar, ritm genellikle muntazamlaşır. Vakaların bir kısmında, ritm sinüse dönebilir<sup>11,21</sup>.

İskemik miyokardiyumda, iletimi düzeltmek suretiyle ventriküler aritmileri önler veya azaltır. Miyokard infarktüsünden kısa bir süre sonra aritmilerin oluşmasında, iskemik sahanın geciken aktivasyonu önemli rol oynar. Bu nedenle, düzeltilen iletim, aritmilerin görülmesine karşı, koruyucu görev yapar<sup>21</sup>.

Verapamil paroksizmal supraventriküler taşikardi tedavisinde intravenöz olarak, 5 mg.lık ampullerinden, 5-10 mg., yavaş olarak, kan basıncı ve kalp hızı kontrolü altında verilir. Vakaların % 90-95'inde dakikalık içerisinde taşikardi son bulur<sup>4,11,21</sup>. Sinüs ritmine geçiş, bazen, ekstrasistoller ile beraberdir. Seyrek olarak, geçici ve değişik dereceden A-V bloklar görülür<sup>4</sup>. Sık gelen supraventriküler taşikardi atakları profilaksisinde, ağız yoluyla, ve genellikle günde 3 defa 40-120 mg. verilir<sup>21</sup>. Bu amaç için bildirilen en yüksek doz, 720 mg/gündür<sup>4,21</sup>.

Wolf Parkinson White'li hastalarda oluşan taşikardilerde, verapamille iyi sonuçlar bildirilmiştir<sup>4,17,21</sup>. Ancak atriyal fibrilasyonla birlikte olduğu zaman, verapamil aksesuar yoldaki iletimi etkilemediği veya bazen hızlandırdığı için kullanılmaz.

Atrioventriküler blok derecesini artırmak suretiyle, atriyal flutter ve fibrilasyonda ventrikül hızını yavaşlatmak üzere kullanılır<sup>11,21</sup>. Vakaların yaklaşık % 10-25'inde ritm sinüse döner<sup>4</sup>. Bu amaçla, 80 mg.lık drajelerinden günde 3 kez vermek çoğu kez yeterlidir<sup>21</sup>. Atriyal fibrilasyona girip çıkan vakalarda, sinüs ritmini muhafaza etmek için, 1 litre serum içine 4 ampul verapamil konularak, 2 saat süre ile, 5-10 mg./saat gidecek şekilde infüzyonla verilebilir<sup>3,21</sup>.



Oral yoldan, digitalis preparatları ile verilebilir<sup>21</sup>. Bazı klinisyenler inatçı atriyal fibrilasyon vakalarında, oral yolla verapamil-kinidin kombinasyonunu tavsiye etmektedir<sup>1</sup>.

#### Hipertansiyon

Kalsiyum antagonistleri, arteriyoler dilatasyon ve afterload azalmasına neden olarak, hipotansif etki yapar<sup>1,21</sup>. Hipotansif etki başlıca nifedipine'de olmak üzere, verapamil, diltiazem ve lidoflazinde de mevcuttur<sup>2,11,21,36</sup>.

Verapamil hafif ve orta şiddetteki hipertansiyonda etkili olmasına karşın<sup>2,11,21</sup>, nifedipine son yıllarda ağır hipertansiyonda (progressive acceleration hypertension) ve hipertansif ansefalopatide kullanılmış ve faydalı bulunmuştur<sup>1,21,27</sup>. Ancak, mevcut çalışmalar küçük vaka gruplarını içermektedir. Ak-selere hipertansiyonda ve hipertansif ansefalopatide, nifedipine dışı arasında kırılarak, kısa sürede etki sağlanır. Şuur bulanıklığı bulunan vakalarda, nazogastrik sonda yoluyla, nifedipine 10 ml. serum içinde eritilerek verilebilir.

Kısa ve uzun süreli esansiyel hipertansiyon tedavisinde, nifedipine tek başına 4-6x10 mg. veya hipotansif cevabın etkinliğini artırmak ve sürekliliğini-sağlamak amacıyla, bazı vakalara da metil dopa (1-6x250 mg.) ile birlikte verilir<sup>1</sup>. Diğer antihipertansif ilaçlara refrakter kalmış vakalarda, nifedipine ile başarılı sonuçlar alınmıştır<sup>1,21</sup>. Ayrıca, diyabetik hipertansiflerde ve hipertansif kalp yetmezliklerinde de başarılı sonuçlar alınmıştır. Anginal hipertansiflerde, tercihan kullanılır.

Kalsiyum antagonistleri, hipertansiyon süreci içinde gelişen vasküler kalsinozise karşı koruyucudur<sup>1</sup>. Bu etki ilaç kesildikten 8 hafta sonrasına kadar devam eder.

Kalsiyum antagonistlerinin antihipertansif etki yaparken, su ve sodyum retansiyonuna yol açmadıkları, plazma renin ve aldosteron düzeylerini değiştir-medikleri bildirilmiştir<sup>1</sup>.

Preliminer çalışmalar, indapamide'in (Fludex) arteriyel damar duvarı içine kalsiyum girişini inhibe

ettiğini göstermiştir<sup>21</sup>, Indapamide, günde tek doz 2.5 mg., ağız yoluyla, hipotansif etki yapar. Yüksek dozda verildiğinde diüretik etki yapar ve bazı yan etkilerle birlikte dir.

#### Akut Akciğer Ödemi

Son yıllarda, nifedipine'in belirgin vazodilatatör etkisi nedeniyle, akut akciğer ödeminde hastanın akciğer bazalindeki railerini ve dispnesini düzelttiği saptanmıştır<sup>1,21</sup>. Sistemik arter basıncında olduğu gibi, pulmoner arter ve kapiller basıncında da düşmeye neden olur<sup>1,21</sup>. Kardiyak debi artar. Bu amaçla dışı arasında kırılarak 6 saatte bir 10 mg alınır<sup>21</sup>.

#### Hipertrofik Kardiyomiyopati

Kalsiyum antagonistleri (verapamil, nifedipine ve lidoflazin) hafif ve orta şiddetteki hipertrofik kardiyomiyopati hastaların semptomlarını düzeltir<sup>16,21</sup>. Ayrıca, Beta-adrenoseptör bloke edici ilaçlarla sonuç alınamayan bazı vakalarda, kalsiyum antagonistleri etkili olmuştur<sup>21</sup>. Sistol sırasında, sol ventrikül kasılma kuvveti azalarak oksijen istemi azalır ve hastada semptomatik düzelme olur.

#### Raynoud Fenomeni

Periferel vazospazmı önlemek suretiyle, kalsiyum antagonistleri (verapamil, nifedipine, lidoflazin), Raynoud fenomeni tedavisinde kullanılmıştır<sup>1</sup>.

#### Kardiyoprotektif Amaçla

Akut miyokard infarktüsünde, iskemik ataklar sırasında nekroza giden hücre sayısını azaltmak amacıyla, kalsiyum antagonistleri kullanılabilir<sup>2,4,21</sup>.

Koroner revaskülarizasyon operasyonlarında da kalsiyum antagonistleri ile koroner perfüzyon çalışmaları devam etmektedir.

Akut miyokard infarktüsünde, kalsiyum antagonistleri; çevresel damar direncini azaltması, kalp debisinin artırılması, koroner damarları genişleterek iskemik dokunun daha iyi kanlanması ve metabolik yıkım ürünlerinin süratle uzaklaştırılması yoluyla, nekroz alanlarını küçültür veya nekrozu önler<sup>2,4,21</sup>.

## KAYNAKLAR

Alstaedter, R.: Coronary heart disease-Calcium antagonist Adalat a worldw ide success, 1981. p. 5 - 100.  
Cohn, j. N.: Calcium-entry blockers in coronary artery disease. Proceedings of a symposium held in San Francisco, California 1981. Circulation, 65 (Supp i): 1-58, 1982.  
Mellemegaard, K., Sande, E., and Jensen, €): Colloquim. The use of calcium antagonist in heart disease. A report of a colloquim held in Copenhagen, 1978. p. 9-68

4- Zanehetti, A. arid Krikler, DM.: Calcium antagonism in cardiovascular therapy: Experience with verapamil. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford Princeton 1981 p. 10-233.  
5- Jatene, A. D., and Lichtlen, P. R.: 3rd international adiat symposium New therapy of ischemic heart disease. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, 1976. p. 1, 76.  
6- Lown, B.: The future clinical role of nifedipine. Am. J. Card., 44:839, 1979.

- 7- Zelis, R., and Flaim, S.F.: Calcium influx blockers and vascular smooth muscle: Do we really understand the mechanism? *Ann. Intern. Med.*, 94:124, 1981.
- 8- Levine, H.J.: *Clinical cardiovascular physiology*. Grune and Stratton. New York, San Francisco, London 1976, p. 65.
- 9- Henry, P.D. Shuchleib, R., David, J., Weiss, E.S., and Sobel, B.E.: Myocardial contracture and accumulation of mitochondrial calcium in ischemic rabbit heart. *Am. J. Physiol.* 233:11667, 1977.
- 10- Jenning, R., and Ganóte, C: Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemic injury. *Circ. Res.*, 38 (Suppl. 1): 80, 1976.
- 11- Isoptin (Verapamil hydrochloride) Brochure. Knoll pharmaceutical Company. 1979 p. 25-82.
- 12- Mascari, A., Seven, S., De Nes, M., L'abbate, A., Chierchia, S., Marzilli, M., Ballestra, A.M., Parodi, O., Biagini, A., and Distante, A.: Variant angina: One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriography finding in 138 patients. *Am. J. Card.*, 42: 1019, 1978.
- 13- Nayler, W.G., Grau, A., and Slade, A.: A protective effect of verapamil on hypoxic heart muscle. *Cardiovasc. Res.*, 10: 650, 1976.
- 14- Kawai, C. Konishi, T., Matsuyama, E., and Okazaki, H.: Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine, on the sinoatrial and atrioventricular nodes. Experimental and clinical studies. *Circulation*, 63: 1035, 1981.
- 15- Kramsch, D.M., Aspen, A.J., and Apstein, C.S: Suppression of experimental atherosclerosis by the Ca antagonist lanthanum. *J. Clin. Invest.*, 65: 967, 1980.
- 16- Rowland, E., Evans, T., and Krickler, D.: Effect of nifedipine on atrioventricular conduction as compared with verapamil. Intracardiac electrophysiological study. *Brit. Heart J.*, 42:124, 1979.
- 17- Krikler, D.M. and Spurrell, R.A.J.: Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Postgraduate Med. J.*, 50:447, 1974.
- 18- Spurrell, R.A.J., Krikler, D.M. and Sowton, E.: Concealed bypasses of the atrioventricular node in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia revealed by intracardiac electrical stimulation and verapamil. *Am. J. Card.* 33:590, 1974.
- 19- Haas, H., and Hartfelder, G.: *Oi* isopropyl - a (- N - methyl - N - homoveratryl) — "f" — amino propyl) 3,4 dimethoxy phenylacetoneitril, eine substanz mit coronar —gefäß erweiternden Eigenschaften. *Arzneim —Forsch (Drug Research)*, 12:549, 1962.
- 20- Nayler, W.G., McInnes, I., Swan, J.B., Price, J.M., Carson, V., Race, O., and Lowe, T.E.: Some effects of iproveratril (Isoptin) on the cardiovascular system. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 161:247, 1968,
- 21- Opie, L.H.: *Drugs and the heart*. The lancet, 7 Adam Street, London WC2N 6AD p. 27.
- 22- Ross, G., and Jorgensen, C.R.: Cardiovascular action of iproveratril. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 158:504, 1967.
- 23- Mangiardi, L.M., Hariman, R.J., McAllister, R.G., Bhargava, V., Borys, S., and Shabetai, R.: Electrophysiologic and hemodynamic effects of verapamil correlation with plasma drug concentration. *Circulation*, 57:366, 1977.
- 24- Check, W.A.: Calcium antagonists: Long-awaited new therapy for heart disease. *J.A.M.A.*, 245:807, 1981.
- 25- Guazzi, M., Olivari, M.T., Polese, A., Fiorentini, C, Magrini, F, and Morizzi, P.: Nifedipine, a new anti-hypertensive with rapid action. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 22:528, 1977.
- 26- Engel, H.J. and Lichtlen, P.R.: Beneficial enhancement of coronary blood flow by nifedipine. Comparison with nitroglycerin and beta blocking agents. *Amer. J. Med.* 71:658, 1981.
- 27- Roy, P.R. Spurrell, R.A.J., and Sowton, E.: The effect of verapamil on the cardiac conduction system in man. *Postgraduate Med. J.*, 50:270, 1974.
- 28- Polese, A., Fiorentini, C, Oliveri, M.T., and Guazzi, M.D.: Clinical use of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in acute pulmonary edema. *Am. J. Med.* 66:825, 1979.
- 29- Antman, E., Mullar, J.E., Goldberg, S., MacAlpin, R., Rubenfire, M., Tabatznik, B., Liang C.S., Heupler, F., Achuff, S., Reichel, N., Geltman, F., Kerin, N.Z., Neff, R.K., and Braunwald, E.: Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients. *New Engl. J. Med.*, 302:1269, 1980.
- 30- Neuten, J.M.V., and Wellens, D.: Tissue specificity of calcium-antagonistic properties of lidoflazine. *Arch. Intern. Pharmacodyn.* 242:329, 1979.
- 31- Franklin, D., Millard, R.W., and Nagao, T.: Responses of coronary collateral flow and dependent myocardial mechanical function to the calcium antagonist, diltiazem. *Chest*, 78:200, 1980.
- 32- Winsor, T., Bleifer, K., Cole, S., Goldman, L.R., Karpman, H., Oblath, R., Stone, S.: A double-blind, double cross-over trial of prenylamine in angina pectoris. *Am. Heart J.*, 82:43, 1971.
- 33- Oakley, C., Marsh, B.T., Mennie, A.T., and Lewis, A.A.G.: Perhexiline. *Postgraduate, Med. J.*, 49 (Suppl. 3): 8, 1973.
- 34- König, F.K., Schneider, B.: Senbit-ein koroner wirksamen Catt antagonist im deppelblindversuch mit einem Standart koronartherapeutikum. *Herz Kreislauf*, 7:593, 1975.
- 35- Elrod, E., Chew, C.Y.C., and Singh, B.N.: Therapeutic implications of slow channel blockage in cardiocirculatory disorders. *Circulation*, 62:669, 1980.
- 36- Olivari, M.T., Bartorelli, C, Polese, A., Fiorentini, C, Moruzzi, P., and Guazzi, M.: Treatment of hypertension with nifedipine a calcium antagonist drug. *Circulation*, 59:1056, 1979.
- 37- Yagil, Y., Kobrin, I., Leibel, B., and Ben-Ishay, D.: Ischemic BCG changes with initial nifedipine therapy of severe hypertension.
- 38- Rosing, D.R., Condit, J.R. Maron, B.J., Kent, K.M., Leon, M.B., Bonow, R.O., Lipson, L.C., and Epstein, S.E.: Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long-term administration. *Am. J. Card.* 48:545, 1981.