

Kalsiyum Kanal Biokerlerinden Diltiazem ve Nikardipinin Serum Digoxin Düzeyi Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF THE CALCIUM CHANNEL BLOCKERS DILTIAZEM AND NICARDIPINE ON THE LEVEL OF BLOOD DIGOXIN

Dr.Ali YENEL, Dr.Sabiye AKBULUT, Dr.Muammer GÜNAYDIN, Dr.Metin CAMBAZOĞLU

S.B.Ankara Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, ANKARA

ÖZET

Diltiazem ve nikardipinin serum digoxin düzeyi üzerine etkisini araştırmak amacıyla, hipertansif ve aterosklerotik kalp yetmezliği nedeniyle kronik olarak günde 0.25 mg digoxin kullanan 30 olgu çalışmaya alındı. Olgular her biri 15'er kişilik 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba 14 günlük çalışma süresinin ilk 7 gününde günde 3 kez 30 mg diltiazem, ikinci 7 günde ise günde 3 kez 60 mg diltiazem verildi, ikinci gruba ise günde 3 kez 20 mg nikardipin verildi. Olguların çalışma öncesi, 7.gün ve 14.günde serum digoxin düzeyleri ölçüldü ve elektrokardiogramları çekildi. Kalp hızında azalma, P-R süresinde uzama ve Q-Tc süresinde kısalma gibi elektrokardiografik parametrelerle serum digoxin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Diltiazem, serum digoxin düzeyini 14.günde tedavi öncesine göre anlamlı olarak yükseltti ($p<0.02$). Serum digoxin düzeyi nikardipin ile 7.günde anlamlı olarak yükselirken ($p<0.005$), tedavi öncesine göre 14.gündeki yükselmenin daha anlamlı ($p<0.001$) olduğu tesbit edildi. Her iki grupta da 60 yaşın üstündeki olgularda serum digoxin düzeyleri daha fazla yükseldi ve yaş ile serum digoxin düzeyleri arasında pozitif korelasyon elde edildi. Çalışma süresince hiç bir olguda serum digoxin düzeyleri toksik seviyelere yükselmedi.

Diltiazem grubunda, kalp hızı ile serum digoxin düzeyi arasında negatif korelasyon elde edildi. P-R süresindeki uzama ve Q-Tc süresindeki kısalma anlamlı değildi. Nikardipin grubunda ise serum digoxin düzeyleri ile kalp hızındaki azalma ($p<0.05$), P-R süresindeki uzama ($p<0.001$) ve Q-Tc süresindeki kısalma ($p<0.01$) arasında anlamlı korelasyonlar elde edildi.

Anahtar Kellmeier: Digoxin, Diltiazem, Nikardipin, ilaç etkileşimleri

T Klin Kardiyoloji 1993, 6:212-216

Geliş Tarihi: 09.07.1992

Kabul Tarihi: 02.01.1993

Yazışma Adresi: Dr.Sabiye AKBULUT
S.B.Ankara Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği,
ANKARA

SUMMARY

To investigate the effect of diltiazem and nicardipine on serum digoxin level in subjects using digoxin continuously. Thirty subjects with hypertensive and atherosclerotic heart disease using digoxin 0.25 mg/day were chosen. Subjects handled in 2 group each containing 15 person. First group was given diltiazem 30 mg three times a day for the first 7 days of study, for the second and last 7 days of study they were given diltiazem 60mg three times a day. To the second group nicardipine 20 mg three times a day was given for 14 days, meaning during all study period.

Serum digoxin levels of each subjects were measured before the study on the 7th and 14th days of study, also at the same time points electrocardiograms of each subjects were taken. The correlations between serum digoxin levels and deceleration of heart rate, prolongation of P-R interval, decrease in Q-Tc interval were investigated.

Diltiazem increased the serum digoxin level at 14th day of treatment comparing to the pretreatment level and it is statistically significant ($p<0.02$). With nicardipine the increase in serum digoxin level at 14th day was more significant than the increase at 7th day ($p<0.005$ for the 7th day, $p<0.001$ for the 14th day). In both groups the increase of serum digoxin level was more prominent in subjects older than 60 years old. That showed a positive correlation between serum digoxin level and the age. No one's serum digoxin level reached to toxic state during the study period.

In diltiazem group negative correlation between heart rate and serum digoxin level was seen. The increase in P-R interval and decrease in Q-Tc interval was not statistically significant. But in nicardipine group the correlation between serum digoxin level and increase in P-R interval ($p<0.001$), decrease in heart rate ($p<0.05$) and Q-Tc interval ($p<0.01$) was statistically significant.

Key Words: Digoxin, Diltiazem, Nicardipine, Drug interactions

Turk J Cardiol 1993, 6:212-216

Son yıllarda kalsiyum antagonistleri ile kardiyak glikozidler, hipertansiyon ile bağlantılı kalp yetmezliklerinde, koroner kalp hastalıklarında ve bazı supraventriküler ritm bozukluklarında kombine olarak geniş bir alanda kullanılmaktadır (1-3).

Digoxin ile Verapamil arasındaki farmakokinetik etkileşimi gösteren çalışmalardan (4-9) sonra bir çok araştırmacı tarafından digoxin ile diğer kalsiyum antagonistleri arasındaki etkileşimler bildirilmiştir. Dijital intoksikasyonu nedeniyle bu etkileşimin klinik önemi büyüktür (3).

Bu çalışmada kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazem ve nikardipinin serum digoxin düzeyine etkisi araştırılarak, yükselen serum digoxin düzeyleri ile kalp hızı, P-R süresi ve Q-Tc süresi gibi elektrokardiografik parametrelerin ilişkisi incelenmiştir.

MATERYEL VE METOD

Çalışma, S.B.Ankara Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerine 1991 yılı Mayıs ve Aralık ayları arasında başvuran; hipertansif ve aterosklerotik kalp yetmezliği nedeniyle en az 2 hafta günde 0.25 mg digoxin kullanan olgularda yapıldı. Renal yetmezliği, karaciğer patolojisi ve araştırma süresince verilen ilaçların gastrointestinal sistemden emilimini engelleyecek bulguları olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma, 49-70 yaşlar arasında, yaş ortalaması 60.6 olan 4'ü erkek, 26'sı kadın toplam 30 olguda yapıldı. Olgular 15'er kişilik 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba 14 günlük çalışma süresinin ilk 7 gününde günde 3 kez 30 mg diltiazem, ikinci 7 günde ise günde 3 kez 60 mg diltiazem verildi. İkinci gruba ise günde 3 kez 20 mg nikardipin verildi.

Olgulara digoxin her gün aynı saatlerde, sabah saat 09-10 arasında verildi. Çalışma süresince digoxin

ve kalsiyum kanal bloken (diltiazem ve nikardipin) dışında başka ilaç verilmedi. Kalsiyum kanal blokleri ilaç başlanılmadan önce ve çalışmanın 7. ve 14.günlerinde, sabah digoxin almadan önce, serum digoxin düzeyleri için olguların kan örnekleri alındı ve elektrokardiogramları çekildi.

Elektrokardiogramlar, en az 15 dakikalık istirahat sonrası kağıt hızı 25 mm/saniye olacak şekilde kaydedildi. Değerlendirme için seçilen parametreler, kalp hızı, P-R ve Q-Tc süreleri idi.

Serum digoxin düzeylerinin ölçümü, Ankara Hastanesi Endokrinoloji Laboratuvarı'nda radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle yapıldı. İki kez çalışılarak bulunan değerlerin ortalaması alındı.

İstatistiksel değerlendirmede student-t testi ve çoklu regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Tablo 1'de olguların cinsiyet ve yaş durumu görülmektedir.

Diltiazem grubunda 9 olgu (%60) aterosklerotik kalp yetmezliği, 5 olgu (%33.3) hipertansif kalp yetmezliği ve 1 olgu (%6.6) romatizmal kalp hastalığı nedeniyle digoxin kullanılmaktaydı. Bu gruptaki olguların digoxin kullanma süreleri ise 4.97 ± 4.77 yıl olup, 10 yıl ile 2 ay arasında değişmekteydi.

Nikardipin grubunda ise 7 olgu (%46) aterosklerotik kalp yetmezliği, 8 olgu (%54) hipertansif kalp yetmezliği nedeniyle digoxin kullanıyorlardı. Bu gruptaki

Tablo 1. Olguların cinsiyet ve yaş durumu

Gruplar	Hasta Sayısı	Cinsiyet		Yaş Sınırları	Yaş Ortalaması
		Kadın	Erkek		
Grup I (Digoxin+Diltiazem)	15	13	2	49—65	60.33+4.70
Grup II (Digoxin+Nikardipin)	15	13	2	50-70	60.86+7.06
TOPLAM	30	26	4	49-70	60.6+5.9

Tablo 2. Olguların çalışma süresinde serum digoxin düzeyi ve diğer parametrelerdeki değişimleri

Digoxin+Diltiazem	Tedavi öncesi	7.gün	14.gün
Serum digoxin düzeyi (ng/ml)	0.64±0.24	0.77±0.31	0.92±0.31
Kalp hızı (dakika)	98±29	95±23	85±20
P-R süresi (saniye)	0.164±0.02	0.166±0.02	0.174±0.02
Q-Tc süresi (saniye)	0.428±0.03	0.423±0.03	0.408±0.03
Digoxin+Nikardipin			
Serum digoxin düzeyi (ng/ml)	0.53±0.24	0.98±0.41	1.13±0.45
Kalp hızı (dakika)	83±14	76±10	76±8
P-R süresi (saniye)	0.143±0.02	0.147±0.02	0.150±0.02
Q-TC süresi (saniye)	0.414± 0.02	0.400±0.02	0.399± 0.02

Tablo 3. Grupların ortalama serum digoxin düzeylerinin yaşa göre dağılımı

	Yaş Sınırları	Tedavi öncesi	7.gün	14.gün
Diltiazem n-15	60 yaş altındaki olgular n-7	0.50+0.30	0.62±0.35	0.88+0.43
	60 yaş üstündeki olgular n-8	0.76+0.09	0.90+0.22	0.95+0.17
Nikardipin n-8	60 yaş altındaki olgular n-7	0.47+0.16	0.75+0.35	0.97+0.50
	60 yaş üstündeki olgular n-8	0.59+0.28	1.19+0.35	1.27+0.39

olguların digoxin kullanma süreleri ise 4.42+5.39 yıl olup, 15 yıl ile 2 ay arasında değişmekteydi.

Diltiazem grubunda, serum digoxin düzeyinde 7.günde anlamlı bir yükselme olmazken ($p>0.2$), 14.günde tedavi öncesine göre anlamlı bir şekilde yükseldi ($p<0.02$). Nikardipin grubunda ise, serum digoxin düzeyi 7.günde yükselirken ($p<0.005$), tedavi öncesine göre 14.gündeki yükselmenin daha da anlamlı ($p<0.001$) olduğu görüldü (Tablo 2).

Çalışma süresince hiç bir olguda serum digoxin düzeyleri toksik seviyelere yükselmedi.

Yaşlılıkla birlikte renal fonksiyonların ve kas kitlesinin azalması ile birlikte, çeşitli nedenlerle dijital olan duyarlılık artmaktadır (10,11). Bu nedenle diltiazem ve nikardipinin serum digoxin düzeyine etkisini araştırırken, olguları 60 yaşın altında ve 60 yaşın üstünde olmak üzere iki gruba ayırarak da inceledik.

Diltiazem grubunda 60 yaşın altındaki olguların (n-7) yaş ortalaması 56.2+5.6 yıl, 60 yaşın üstündeki olguların (n-8) yaş ortalaması 63.8+1.6 yıl idi. Nikardipin grubunda ise 60 yaşın altındaki olguların (n-7) yaş ortalaması 54.7+4.0 yıl, 60 yaşın üstündeki olguların (n-8) yaş ortalaması 66.2±3.8 yıldır.

Sonuçlar incelendiğinde, diltiazem grubunda 60 yaşın altındaki olgularda 14.gün serum digoxin düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı değilken ($p>0.05$), 60 yaşın üstündeki olgularda anlamlı ($p<0.05$) olarak yükseldiği görüldü (Tablo 3).

Nikardipin grubunda ise, 60 yaşın üstündeki olgularda 7. ve 14.gündeki yükselmenin ($p<0.005$, $p<0.005$), 60 yaşın altındaki olguların serum digoxin düzeylerindeki yükselmelerine ($p<0.05$, $p<0.05$) daha anlamlı olduğu görüldü (Tablo 3).

Serum digoxin düzeyindeki yükselme ile kalp hızı, P-R ve Q-Tc süreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; her iki grupta da kalp hızında azalma, P-R süresinde uzama ve Q-Tc süresindeki kısalma anlamlı değildi (Tablo 2). Diltiazem grubunda serum digoxin düzeyi ile kalp hızı arasında negatif korelasyon ($r=-0.058$) olduğu, P-R ve Q-Tc süreleri arasında korelasyon olmadığı görüldü. Nikardipin grubunda ise serum digoxin düzeyi ile kalp hızı ve Q-Tc süresi arasında negatif korelasyon ($r=-0.243$, $r=-0.248$), P-R süresi ile pozitif bir korelasyon ($r=2.068$) olduğu tesbit edildi.

TARTIŞMA

Günümüzde kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kardiyak glikozidler yaygın olarak kullanılmaktadır (2,3). Digoxin kullanan hastaların tedavisi Verapamil (4-9), nitrendipin (12), nisoldipin (13), tiapamil (14), nikardipin (14,15) gibi kalsiyum kanal blokerlerinin ilave edilmesiyle serum digoxin düzeylerinde artış olduğu bildirilirken, diltiazem hakkındaki veriler çelişkilidir.

Çalışmamızda diltiazem grubunda serum digoxin düzeyinde 14. gündeki yükselmenin tedavi öncesine göre anlamlı olduğu gözlemlendi. Bu sonuç, benzer şekilde yapılan bazı çalışmalarla (1,3, 20-22) uyum için değildi.

Boden (1) sekiz, Jones (21) yedi sağlıklı kişiye 14 gün süre ile 0.25 mg/gün digoxin ve 120,240,360 mg/gün diltiazem verildiğinde digoxin ile diltiazem arasında bir etkileşim olmadığını ve diltiazemin serum digoxin düzeyini yükseltmediğini göstermişlerdir.

Elkayam ve arkadaşları (3) çalışmalarında, kalp hastalığı olan hastalarda diltiazemin belirgin hemodinamik ve antianjinal etkilerini gösterdiği dozlarda (120 mg ve 240 mg/gün) serum digoxin düzeyini ve renal digoxin klerensini değiştirmediklerini bildirmişlerdir. Schrage'nin benzer çalışmasında (20) serum digoxin düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir.

Andrejak ve arkadaşları (2) konjestif kalp yetmezliği olan 11 hastada yaptıkları çalışmada, digoxine ilave olarak günde 180 mg diltiazem, 14 gün süre ile verilmiş ve serum digoxin düzeylerinin 3. günden itibaren yükselmeye başladığı ve 14. günde yaklaşık %30 oranında yükseldiğini tesbit etmişlerdir.

Oyama ve arkadaşları, kronik atrial fibrilasyonlu 17 hastada oral ve intravenöz digoxinle birlikte 180 mg/gün diltiazem tedavisi ile 4 hafta sonunda, serum digoxin düzeyinde yaklaşık %50 oranında yükselme olduğunu bildirmişlerdir(17).

Digoxin, böbreklerden hem glomerüler filtrasyon, hem de tübüler sekresyon yolu ile atılmaktadır. Yapılan çalışmalarda (2,17,18,23) kreatinin klerensi ve glomerüler filtrasyon hızının genellikle değişmediği ve diltiazemin digoxinin renal tübüler sekresyonu azaltarak serum düzeyini yükselttiği öne sürülmektedir.

Diltiazem primer olarak karaciğer tarafından metabolize edildiğinden, digoxinin hepatik eliminasyonunun değişebileceği tartışılmaktadır. Nonrenal klerense karaciğerin katkısı % 20-25 kadardır. Ramies çalışmasında yalnızca digoxin verilenlerde hepatik klerensin % 31, diltiazemle birlikte verildiğinde ise % 21'e düştüğü böylece diltiazem ilave edildiğinde digoxinin nonrenal klerensinin % 50 oranında azalabileceğini bildirerek, bu mekanizmanın diltiazem digoxin etkileşiminde önemli bir faktör olabileceğini öne sürmektedir (16).

Çalışmamızda nikardipin, serum digoxin düzeyini 7. ve 14. günde anlamlı olarak yükseltti ve tedavi öncesine göre 14. gündeki yükselme daha anlamlı bulundu.

Lessem ve Bellineto (14), günde 0.25 mg digoxin alan 10 hastaya 14 gün süre ile günde 60 mg nikardipin vermişler ve serum digoxin düzeyinin % 15 oranında yükseldiğini bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Debruyne ve arkadaşlarınınca yapılmış ve nikardipin 14. günde serum digoxin düzeyini % 7 oranında yükselttiğini göstermişlerdir (15). Bu çalışmalarda da nikardipinin, diltiazem-digoxin etkileşiminde olduğu gibi, digoxinin renal ve total vücut klerensini azaltarak serum düzeyini yükselttiğini öne sürülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, diltiazem ve nikardipinin serum digoxin düzeyini yükseltmesi ile yaş arasındaki kolerasyonu içeren bir analiz bulunmamaktadır. Biz 60 yaşın üstündeki olgularda, her iki grupta da serum digoxin düzeylerinde anlamlı artışların olduğunu gördük (Tablo 3). Bu, yaşla birlikte dijital olan duyarlılığın artması, renal fonksiyonların ve total vücut kas kulesindeki azalma ile izah edilmektedir (10,11).

Diltiazemin negatif kronotropik ve AV iletiyi geciktirici etkisi olmasına rağmen (24-28), Q-Tc süresine etkisinin olmadığı (26) bildirilmektedir. Nikardipin ise akut olarak kalp hızı arttırmasına rağmen kronik kullanımda bu etkisinin kaybolduğu bildirilmektedir (26,29-31). Çalışmamızda, her iki grupta da serum digoxin düzeyleri ile kalp hızında ve Q-Tc süresindeki azalma ile P-R süresindeki uzama arasında, elde edilen kolerasyonların anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Sonuç olarak, özellikle yaşlı ve renal fonksiyonları azalmış digoxin kullanan hastaların tedavisine diltiazem ya da nikardipin ilave edildiğinde, bu hastaların dijital intoksikasyonu olasılığı nedeniyle, serum digoxin düzeyi ölçümü, elektrokardiografik değişiklikler ve diğer klinik bulguları ile yakından izlenerek, digoxin dozunun azaltılması veya tedavinin yeniden düzenlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Boden W, More G, Sharma S, Bough E, Korr K, Young P. No increase in serum digoxin concentration with high-dose diltiazem. *Am J Med* 1986; 81:425-8.

2. Andrejak M, Hary L, Lesbne S. Riltiazem increases steady state digoxin serum levels in patients with cardiac disease. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:967-70.
3. Elkayam U, Parikh K, Torkan B, et al. Effect of diltiazem on renabl clearance and serum concentration of digoxin in patients with cardiac disease. *Am J Cardiol* 1985; 55:1393-95.
4. Beiz G, Doering WQ, Wunkes R, Matthews J. Interaction between digoxin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs. *Clin Pharmacol Ther*, 1983; 33:410-17.
5. Pedersen KE, Thayssin P, Klitgaard E, et al: Influence of verapamil on inotropism and pharmacokinetics of digoxin. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983; 25:199-206.
6. Pedersen KE. The influence of calcium antagonist on plasma digoxin concentration. *Acta Med Scand* 1984; 681(suppl)31 6.
7. Klein HO, Lang R, Segni ED, Kaplinsky E. Verapamil-digoxin interaction. *N Engl J Med* 1980; 303:160-1.
8. Pederen KE, Dorp-Pedersen A, Hvidt S, et al. Digoxin-verapamil, nifediepine and diltiazem. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:311-6.
9. Echizen H, Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifediepine and diltiazem. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11:425-49.
10. Markus FI, Opie LH, Sonnenblick EH. Digitalis and other inotropes. Opie LH(ed.). *Drugs for the heart*, third ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991:129-54.
11. AlgeoS, Fenster PE, Marcus FI. *Geriatrics* 1978; 38:93-101.
12. Kirch W, Hütt HJ, Heideman H, eat al. Drug interactions with nitrendipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6:982-5.
13. Kirch W, Stenzel S, Dylewicz P, et al. Influence of nisoldipine on hemodynamic effects and plasma levels of digoxin. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22:155-9.
14. Lessem J, Bellineto A. Interaction between digoxin and the calcium antagonist nicardipine and tiapamil. *Clin Ther* 1983; 5:595:602.
15. Debruyne D, Commeau P, Grollier G, Huret B, Scanu P, Moullin M. Nicardipine does not significantly effect serum digoxin concentration at the steady-state of patients with congestive hearnt failure. *Int J Clin Pharmacol Res*, 1989; 9(1):15-19.
16. Ramies H, Magometschnigg D, Ganzinger U. The diltiazem-digoxin intraction. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36(2) :183-9.
17. Oyama Y, Fujii S, Kanda K, et al. Digoxin-diltiazem interaction. *Am J Cardiol* 1984; 53:1480-81.
18. Yoshida A, Fujita M, Kunosawa N, et al. Effect of diltiazem on pasma level and urinary excretion of digoxin in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35:681-5.
19. Bloedow DC, Piepho Rw, Nies As, Gal J. Serum binding of diltiazem inhumans, *Pharmacologist* 1980; 22:2-6.
20. Schraner B, Pina I, Frangi M, Applewhite S, Sequeire R, Chahine RA. Diltiazem-digoxin interaction. *Circulation* 1983; 68(III):368-71.

21. Jones WN, Kern KB, Rindone JP, Mayersohn M, Bliss M, Goldman S. Digoxin-diltiazem interaction. A pharmacokinetic evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:351-3.
22. Beltrami TR, May JJ, Bertino JS. Lack of diltiazem on digoxin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1985; 25:390-2.
23. North DS, Mattern AL, Hiser WW. The influence of diltiazem hydrochloride on trough serum digoxin concentrations. *Drug Intell Clin Pharmacol* 1986; 20:500-3.
24. Opie LH. Calcium channel antagonists. Opie LH(ed.). *Drugs for the heart*, third ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991:42-73.
25. Frishman WH, Sonnenblick EH. Calcium channel blockers, Hurst JW (ed.). *The Heart*, seventh ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1990:1731-48.
26. Singh BN, Hecht HS, Nademanee K, Chew CY. Electrophysiologic and hemodynamic effects of slow-channel blocking drugs. *Progress Cardiovasc Disease* 1982; 25(H): 103-32.
27. Roth A, Harrison E, Mitani G, et al. Efficacy and safety of medium and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986;73(II). 316-24.
28. Hung JS, Yeh SJ, Lin FC, Fu M, Lee Y, Wu D. Usefulness of intravenous diltiazem in predicting subsequent electrophysiologic and clinical responses to oral diltiazem. *Am J Cardiol* 1984;54:1259-62.
29. Sorokin EM, Clissold SP. Nicardipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of angina pectoris, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs* 1987; 33:296-345.
30. Abernethy DR, Schwartz JB. Pharmacokinetics of calcium antagonists under development. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15:1-14.
31. Singh BN, Jossephson MA. Clinical pharmacology, pharmacokinetics and hemodynamic effects of nicardipine. *Am Heart J* 1990; 119:427-34.