

Verapamil

วรรณภ สบบูรณวฬบลย*

Somboonviboon V. Verapamil. Chula Med J 1983 Nov ; 27 (6) : 479-489

Verapamil is a paraverine derivative with coronary vasodilating properties and independent antiarrhythmic activity, first used in Germany in 1962 and recently approved by the Food and Drug Administration in United States (August 1981) to be used there. Its action may be mediated by interference with slow channel calcium ion currents so called "calcium entry blockers". The clinical uses of verapamil include supraventricular arrhythmias, ventricular arrhythmias and Prinzmetal's variant angina with the average intravenous dose of 5-15 mg. slowly. or 80-120 mg. orally every 8 hours. The adverse effects are myocardial depression, hypotension, bradycardia and heart block.

* ภาควฬชาวฬสฬญฬวฬทยา คณะแพทยศาสตร จฬฬาลงกรณรณฬมหาวิทยาลัย

ตั้งแต่ปี 1883 Ringer ได้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของระดับแคลเซียมนอกเซลล์ต่อการเต้นของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยเฉพาะการทำให้เกิดการกระตุ้นทางกระแสไฟฟ้า (electrical excitation) ต่อผนังเซลล์ แล้วจะทำให้มีการกระตุ้นของสารต่าง ๆ ภายในเซลล์ติดตามมาด้วย การจะเข้าใจถึงผลของยาในกลุ่ม calcium blocker เช่น verapamil นั้น จำเป็นต้องเข้าใจถึงการทำงานของแคลเซียมที่มีต่อหัวใจและเส้นเลือดเสียก่อน

ผลทางสรีรวิทยาของแคลเซียม

ความเชื่อที่ว่า ion จะสามารถซึมผ่านผนังเซลล์โดยทางรูที่เรียกว่า aqueous pore

จะทำให้มีการเคลื่อนไหวยของสารในเซลล์มีผลทำให้เกิดลักษณะคล้ายมีประตูกันเกิดขึ้น (gate) การเปลี่ยนแปลงของ ion เช่น โซเดียม โปตัสเซียม หรือแคลเซียม จะถูกควบคุมโดยการปิดหรือเปิดของประตูเหล่านี้ แล้วจึงทำให้เกิด action potential เกิดการทำงานหรือหยุดทำงานของเซลล์ต่าง ๆ นั้นได้ อย่างเช่นการเกิด action potential (phase 0) ของกล้ามเนื้อหัวใจจะเกี่ยวข้องกับการไหลเข้าสู่เซลล์ของโซเดียม ส่วน phase 2 จะเกี่ยวข้องกับการไหลเข้าช่องทางพิเศษของแคลเซียม ซึ่งเรียกช่องทางนี้ว่าเป็น slow channels⁽¹⁾ การไหลเข้านี้จะแตกต่างจากพวก fast channel ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

Table 1. Distinguishing Features of Fast and Slow Inward Currents of the Action Potential

	Fast current	Slow current
Main ion	Na ⁺	Ca ⁺⁺
Rates of activation and inactivation	Rapid	Slow
Activation threshold, mV	-60 to -70	-30 to -40
Resting membrane potential, mV	-80 to -90	-40 to -70
Conduction velocity, m/s	0.5 to 3.0	0.01 to 0.1
Action potential amplitude, mV	100 to 130	35 to 75
Recovery	Prompt	Delayed
Current decreased by	Tetrodotoxin Decreased resting membrane potential Local anesthetics	Manganese, veranamil, D600, nifedipine, diltiazem, perhexiline acetylcholine
Current enhanced by	Veratridine	Catecholamines, CAMP
Role in nodal automaticity	Doubtful	Probable
Role in toxic or ischemic arrhythmias	?	Possible

เซลล์ที่มี slow channel เช่น ที่ SA node และ AV node จะมีลักษณะของ resting potential และ action potential ซึ่งต่ำกว่า และมีการนำไปด้วยความเร็วที่ช้ากว่าพวก fast channel

สำหรับความเกี่ยวข้องของแคลเซียมต่อ gating theory นั้น อาจอธิบายได้ดังรูป 1 กล่าวคือระหว่างเวลา diastole ประตูสำหรับ แคลเซียม (gate d) จะปิดส่วน gate f จะยัง

คงเปิดอยู่ เมื่อเกิดมีการกระตุ้นทำให้เกิด depolarization ไปจนถึง threshold potential นั้น โขเดียมจะไหลเข้าเซลล์ จนทำให้ membrane potential ต่ำกว่าที่ gate d ประตุนั้น ก็จะเปิดทำให้มีการไหลของแคลเซียมเข้าในเซลล์ gate f ก็จะปิดเกิดเป็นระยะ action potential plateau ครั้นถึงระยะ repolarization ก็จะกลับไปสู่สภาพ resting ใหม่

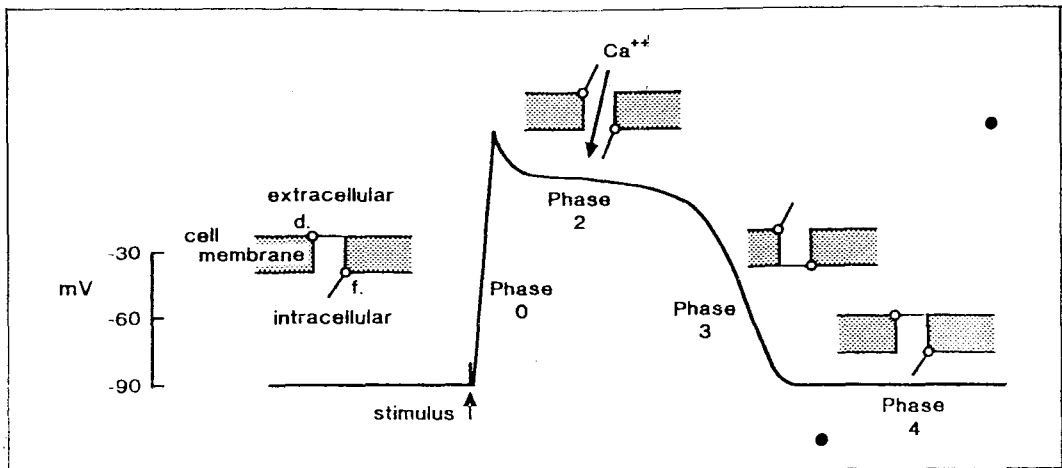


Fig. 1 Representation of calcium gating and relationship of transmembrane calcium influx to myocardial cell action potential. See text for explanation.

บางรายงานเชื่อว่า การไหลเข้าไปในเซลล์ของแคลเซียมจะกระตุ้น myofibrillar contractile protein ทำให้มีการหลั่งของแคลเซียมที่เก็บไว้ในเซลล์ออกมาด้วย แล้วไปรวมตัวกับโปรตีนพวก troponin เกิดปฏิกิริยากับ

actin และ myosin ทำให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจได้^(2,3)

การเกิดการหดตัวของหลอดเลือดนั้นขึ้นกับการทำงานของ actin myosin apparatus ซึ่งมีลักษณะคล้าย calcium binding subunit

ของ troponin ถ้ามีระดับแคลเซียมมากกว่า 10^{-6} molar ก็จะมีการรวมตัวกับ Calmodulin ซึ่งเป็นโปรตีนอีกตัวหนึ่ง แล้วเกิดเป็นสารประกอบชนิดซึ่งไปกระตุ้น myosin kinase ทำให้เกิด phosphorylates และกระตุ้น actin myosin ทำให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อตามมา⁽⁴⁾ เมื่อเกิดมีการลดของแคลเซียมเหลือ 10^{-8} และ 10^{-7} molar calmodulin จะแยกตัวจาก myosin kinase เกิด myosin dephosphorylation กล้ามเนื้อก็จะคลายตัว ทั้งระดับของแคลเซียมจะถูกควบคุมโดย 3'5' cyclic AMP ด้วย^(4,5)

ผลทางเภสัชวิทยา

ผลต่อ electrophysiology ของหัวใจ

เนื่องจากยานี้มี 2 isomers (+) isomer จะเป็น calcium blocker อย่างอ่อนๆ สามารถระงับ fast channels ได้^(3,7) ส่วน (-) isomer ได้แก่ verapamil จะกระตุ้นการเปิดของ d gate และมีการปิดของ f gate^(7,8)

Verapamil จะมีผลลดการหลังของ impulse จาก SA node โดยตรงโดยการลด diastolic depolarization เพิ่ม threshold potential รวมทั้งลด amplitude ของ action potential และ prolonged action potential ใน nodal fiber ด้วย แม้จะไม่มีผลต่อหัวใจ

ปกติ แต่จะลดการทำ impulse ได้^(8,9) นอกจากนี้ยังสามารถลดการนำ และเพิ่มระยะ refractory ของ AV node ได้ จึงนำมาใช้ในการรักษา supraventricular tachycardia ได้ ยานี้มีผลเพียงเล็กน้อยต่อ His และ Purkinje fiber รวมทั้ง ventricle ด้วย⁽¹⁰⁾ แต่บางครั้งพบว่าช่วยทำให้การนำ impulse ดีขึ้นในโรคของ ischemic heart และระงับการเกิด reentrant arrhythmia ได้^(11, 12, 13, 14)

ผลทางด้าน hemodynamic

ยานี้จะระงับการเคลื่อนไหวของแคลเซียมผ่านผนังเซลล์ มีผลทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดลดลงด้วยจึงทำให้เกิดหลอดเลือดขยายตัวทั่วร่างกาย รวมทั้งที่เส้นเลือด coronary ด้วย ช่วยทำให้เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจดีขึ้นลดปริมาณออกซิเจนที่ใช้ลงด้วยจึงทำให้ระดับของกรดแลคติกลดลงน้อยกว่าการรักษาด้วยยาอื่น ๆ^(15, 16, 17) นอกจากนี้ยังสามารถลดความดันโลหิตและความต้านทานในหลอดเลือดลงได้ด้วย ซึ่งตามปกติมักจะมี reflex เกิดการเต้นของหัวใจเร็วขึ้นกว่าปกติแต่ในกรณีที่ได้ยานี้จะไม่เกิดขึ้น เนื่องจากมีผล negative chronotropic อยู่ด้วย⁽¹⁸⁾ โดยเฉพาะถ้าได้ยาในกลุ่ม β blocker มาก่อนด้วย^(19, 20) ส่วนการลดของ afterload เป็นผลจาก negative inotropic ของยานี้^(19, 21, 22) ทำให้มีการเพิ่ม

ของ left ventricular enddiastolic pressure (LVEDP) แต่จะถูกทำให้สมดุลโดยการเกิด หลอดเลือดขยายตัวทั่วไป ทำให้ cardiac output และ ejection fraction ไม่เปลี่ยนแปลง การดูดซึม การกระจาย การเปลี่ยนแปลง และการขับถ่าย

ประมาณ 90% จะถูกดูดซึมจากการกิน แต่จะมีการถูกจับในตับจึงทำ bioviability ลดลงเหลือ 10-22% (7, 23) ส่วนใหญ่ (90%) จะรวมกับโปรตีนในเลือด โดยมีการกระจาย เป็น 2 แบบ กล่าวคือ ในตอนแรกจะเป็นการ กระจายแบบเร็ว⁽²⁾ มี half life 18-35 นาที และการกระจายแบบช้า (β) โดยมี half life 3-7 ชม.⁽²⁴⁾ หลังจากการให้เข้าทางเส้นเลือด จะแสดงผลทาง negative chronotropic โดยการเพิ่ม A-H interval ในเวลา 10-20 นาที⁽²¹⁾

และจะอยู่นาน 3-6 ชม. ยานี้จะถูกทำลาย ในตับ เหลือเพียง 15% ในเวลา 1-2 ชม. หลังจากการกิน ส่วนอีก 3-4% จะถูกขับออก ทางไตโดยไม่เปลี่ยนรูป ผลที่ได้จากเมตาบอลิซึมจะเป็น conjugate form ขับออกทางน้ำดี หรือ unconjugate form ออกทางปัสสาวะ⁽²⁵⁾

การใช้ Verapamil

ได้มีผู้พยายามหายาซึ่งจะมีผลขยายเส้น เลือด coronary โดยการสร้างสารคล้ายคลึงพวก papaverine ชื่อ α isopropyl α (N-methyl - N homoveratryl) γ - aminopropyl -3,4 dimethoxyphenyl acetonitrile HCl (รูป 2) ชื่อ Iproveratril หรือ verapamil ซึ่งใช้อย่างแพร่หลายในยุโรป เนื่องจากสามารถ เพิ่มเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ ลดการใช้ ออกซิเจนลง รวมทั้งมีประสิทธิภาพดีกว่า

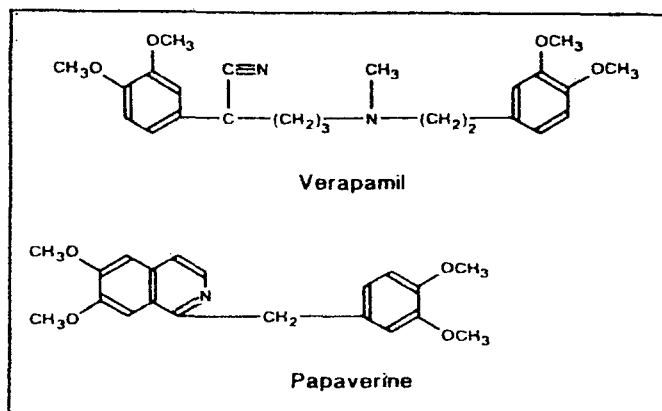


Fig. 2. Chemical structure of verapamil and papaverine.

papaverin ถึง 100 เท่า ปัจจุบันนี้จึงได้เริ่มมีการใช้อย่างแพร่หลายในสหรัฐอเมริกาหลังจากได้รับอนุญาตจากองค์การอาหารและยาแล้ว

ประโยชน์ของการใช้ยานี้ ดังแสดงในตารางที่ 2

Table 2 Proven and Potential Clinical Uses of Verapamil

Ischemic heart disease
Stable* and unstable angina
Prinzmetal's angina*
Limitation of infarct size
Arrhythmias
Paroxysmal supraventricular tachycardia
Conversion*
Prophylaxis
Atrial fibrillation and flutter
Conversion
Control of ventricular rate* ^t
Ventricular ectopy
Ventricular tachycardia
Ventricular fibrillation
Hypertrophic cardiomyopathy*
Systemic hypertension
Pulmonary hypertension
Raynaud's phenomenon
Platelet inhibition
Adjunct to percutaneous transluminal coronary angioplasty
Adjunct potassium cardioplegia

* Convincing supportive evidence.

^t Except in Wolff-Parkinson-White syndrome

โรค Ischemic heart

จากการศึกษาพบว่ายานี้ใช้รักษาอาการ exertional angina ได้ผลดีหรือดีกว่าการใช้ isosorbide dinitrate ทำให้ exercise tolerance ดีขึ้น⁽²⁶⁾ และได้ผลดีกว่า propranolol ในการลดการเกิด angina⁽²⁷⁾ ปัจจุบันพบว่าการใช้

verapamil ร่วมไปกับ propranolol จะช่วยทำให้ angina pain ลดลง และเพิ่ม exercise time ดีกว่าการใช้ยาเพียงตัวเดียว⁽²⁸⁾

สำหรับการเกิด angina ขณะพัก พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มักมีการตีบของเส้นเลือด coronary เส้นเดียวหรือมากกว่านั้น ทำให้ลดเลือด

ที่จะไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งพบว่า verapamil จะช่วยลดอาการเหล่านี้ลงได้ไม่ว่าจะให้ยาชนิดเดียวหรือรวมไปกับพวก nitrate⁽²⁹⁾

Supraventricular arrhythmia

ใช้ได้ดีใน paroxysmal SVT⁽³⁰⁾ จากการศึกษาในปี 1977 จาก 76 สถาบัน ศึกษาในผู้ป่วย 1607 รายของ PSVT พบว่า 81% จะกลับมาเป็นปกติ หลังจากการให้ยานี้เข้าไปทางเส้นเลือด จากการกินพบว่ามีเพียง 31% ที่เปลี่ยนกลับมาเป็นปกติได้ ในรูปอื่นของ SVT อาจจะพบความสำเร็จเพียง 0-60%⁽³¹⁾

Atrial fibrillation จะได้ผลเพียง 0-22% เท่านั้น^(31, 32) แต่จะทำให้ ventricular rate ช้าลงได้^(31, 25, 32) โดยเฉพาะในผู้ป่วยซึ่งไม่ตอบสนองต่อการให้ digitalis แล้ว

Atrial flutter จะได้ผลประมาณ 14-87%^(25, 30, 33) บางครั้งจะกลายเป็น atrial fibrillation ได้ มีข้อควรระวังใน WPW/syndrome อาจลด refractoriness ของ bypass tract ทำให้เกิด ventricular fibrillation เป็นอันตรายได้

Ventricular arrhythmias

ในรายงานครั้งแรก ๆ พบว่ายานี้จะช่วยลดการเกิด premature ventricular contraction ได้ แต่ปัจจุบันพบว่ากลับจะทำให้เกิด

PVC ได้ขณะที่ให้เพื่อรักษา SVT เนื่องจากการขัดขวางต่อ reentrant tachycardia⁽³⁴⁾

สำหรับในราย ventricular tachycardia และ ventricular fibrillation จะใช้ได้ผลประมาณ 0-20% เท่านั้น⁽³⁵⁾

Hypertrophic cardiomyopathy ได้ให้การรักษาด้วยยานี้ ขนาด 480-720 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วย idiopathic hypertrophic subaortic stenosis พบว่าอาการต่างๆ รวมทั้ง X-rays ได้ผลดีขึ้น^(36, 37) โดยเฉพาะในผู้ป่วยซึ่งไม่สามารถกินยาพวก β blocker

ในแง่ของการลดความดันโลหิต เนื่องจากยานี้ทำให้มีการขยายตัวของเส้นเลือดแดง ลดความต้านทาน เมื่อนำมาศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ด้วยขนาดของยา 240-480 มก. ต่อวันจะลดความดันโลหิตจาก 177/111 มม.ปรอท ลงเหลือ 150/90 มม.ปรอท ในเวลา 10 วัน โดยไม่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้นเลย⁽³⁸⁾

การให้ยานี้ในตำแหน่งอื่น ๆ ส่วนใหญ่ยังอยู่ในระยะการทดลองทั้งสิ้น เช่น การใช้ใน pulmonary hypertension, ใน Raynaud's phenomenon หรือในการลดการเกิด platelet aggregation ด้วย

ขนาดของยา

ขนาดที่ให้เข้าเส้นเลือด 0.075-0.15 มก. ต่อน้ำหนัก 1 กก. ให้ในเวลาต่อหน้าที่ 1-3 นาที

ส่วนขนาด maintenance 0.005 มก. ต่อน้ำหนัก 1 กก. หรือให้ 5-10 มก. ทุก 30 นาที

ส่วนขนาดที่ใช้กิน 240-480 มก. ต่อวัน วันละ 3 ครั้ง

ผลข้างเคียง

มักจะมีอาการของความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นช้าลง โดยเฉพาะขณะให้เข้าเส้นเลือด แต่จะไม่รุนแรงมากนัก เมื่อหยุดยาก็จะหายได้ แต่บางครั้งอาจจำเป็นต้องให้ atropine, แคลเซียมกลูโคเนท หรือยาเพิ่มความดันโลหิต บางตัวร่วมไปด้วย

การให้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติของ Sick sinus syndrome หรือมี AV conduction defect อยู่ ก็จะทำให้เกิดอันตรายได้ จึงจำเป็นต้องใช้ด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่ง

การใช้ยานี้รวมไปกับยาอื่น เช่น β blocker ต้องให้ด้วยความระมัดระวัง เพราะอาจจะเสริมฤทธิ์การกดต่อกล้ามเนื้อหัวใจอย่างมากได้^(๑๑)

ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่จะพบได้ เช่น ท้องผูก คลื่นไส้ ปวดศีรษะวิงเวียน ซึ่งแก้

ได้โดยการให้ยาระบาย ยาแก้ปวด มีน้อยรายที่จำเป็นต้องหยุดยา verapamil

ถ้าให้ยาเกินขนาด จะเกิดอาการหมดสติ ความดันโลหิตต่ำ ไม่มีปัสสาวะ และเกิด AV block การรักษาอาจให้แคลเซียมกลูโคเนท 10 ซีซี. เข้าเส้นเลือด หรือการให้ยาในกลุ่ม catecholamine ก็จะช่วยได้ ถ้าจำเป็นจริง ๆ อาจต้องใส่ pace maker ด้วย verapamil จะลดการขับออกของ digoxin ทางไต และจะเพิ่มระดับของ digoxin ในพลาสมาด้วย^(๑๐) จึงควรลดขนาดของ digoxin เมื่อจะให้ร่วมไปกับ verapamil

สรุป

Verapamil เป็นยาตัวหนึ่งในกลุ่มของ calcium blocker ซึ่งได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในขณะนี้ จึงจำเป็นต้องรู้จักผลทางสรีรวิทยา ผลทางเภสัชวิทยา ที่เกิดขึ้นจากยานี้ รวมทั้งทราบถึงผลที่จะเกิดขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาตัวอื่น ๆ ตลอดจนผลข้างเคียง และการรักษาเพื่อจะได้สามารถใช้อย่างถูกต้อง และไม่เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย

อ้างอิง

1. Reuter H. Divalent cations as charge carries in excitable membranes. *Prog Biophys Mol Biol* 1973 ; 26 : 3-43
2. Nayler WG, Merrilbes NCR. Cellular exchange of calcium. In : Harris P, Opie L, eds. *Calcium and the heart*. New York, Academic Press, 1971. 24-65
3. Adams RJ, Schwartz A. Comparative mechanism of contraction of cardiac and skeletal muscle. *Chest* 1980 : 78 : 123-39
4. Adelstein RS, Hathaway DR. Role of calcium and cyclic adenosine 3'5' monophosphate in regulating smooth muscle contraction. *Am J Cardiol* 1979 ; 44 : 783-87
5. Anderson RGG, Nilsson KB. Role of cyclic nucleotides metabolism and mechanical activity in smooth muscle. In : Stephens NL, ed. *Biochemistry of smooth muscle*. Baltimore, University Park Press, 1977. 263-91
6. Bayer R, Kalusche D, Kaufmann R, Mannhold R. Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D 600 in mammalian myocardium. II. Pattern of inotropic effects of the optical isomers on transmembrane action potentials. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975, 290 : 49-68
7. Henry PD. Comparative pharmacology of calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1980 ; 46 : 1047-50
8. Antman EM, Stone PH, Muller JE, Brunwald E. Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I : Basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann Intern Med* 1980 : 93 : 875-85
9. Rosen MR, Wil AL, Hoffman BF. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. *Am Heart J* 1973 ; 35 : 734-37
10. Reddy CP, Surawiez B, McAllister PG. Contrasting effects procainamide and verapamil on intraventricular conduction and reentry (Abstract), *Am J Cardiol* 1981 ; 47 : 449
11. Fondacaro JD, Han J, Yoon MS. Effects of verapamil on ventricular rhythm during acute coronary occlusion. *Am Heart J* 1978 ; 96 : 81-6
12. E-Sherif N, Lazzara R. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. *Circulation* 1979 ; 60 : 605-15.
13. Elharar V, Foster PR, Jirak TL. Effect of drugs on conduction delay and incidence of ventricular arrhythmias induced by acute coronary occlusion in dogs. *Am J Cardiol* 1977 ; 39 : 544-49
14. Hamamoto H, Peter T, Fujmoto T, Mandel WJ. Effect of verapamil on conduction delay produced by myocardial ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1981 ; 102 : 350-58.

15. Nayler WG, Szeto J. Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovasc Res.* 1972; 6 : 120-28.
16. Hecht HS. Reduction by verapamil of pacing-induced abnormalities in radionuclide ejection fraction and lactate metabolism in coronary artery disease (abstract) *Circulation* 1980; 3 : 87
17. Ferlínz J, Turbow ME. Antianginal and myocardial metabolic properties of verapamil in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1980; 46 : 1019-26.
18. Rowland E, Evan T, Krikler D. Effect of nifedipine on atrioventricular conduction as compared with verapamil. *Br Heart J* 1979; 42 : 124-27.
19. Newman RK, Bishop VS, Peterson DF. Effect of verapamil on left ventricular performance in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 201 : 723-30.
20. Rowe GG. The systemic and coronary hemodynamic effect of iproveratril. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1971, 193 : 381-390.
21. Singh BN, Roche AHG. Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease. *Am Heart J* 1977; 94 : 593-99.
22. Vincenzi M, Morlino T, Allegri P, Barbieri E, Cappelletti F, De Lio U, Ometto R, Maiolino P. Changes in cardiovascular function induced by verapamil in healthy subjects and patients with ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 1981; 4 : 15-21.
23. Stone PH, Antman EM, Muller JE, Braunwald E. Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorder. *Ann Intern Med* 1980; 93 : 886-904.
24. Shomerus M, et al. Physiological disposition of verapamil in man. *Cardiovasc Res* 1976, 10 : 605-612.
25. Verapamil Clinical Information. Investigator's Brochure, Knoll Pharmaceutical Company Feb. 1977.
26. Livesley B, Catley PF, Campbell RC, Aram S. Double blind evaluation of verapamil, propranolol and isosorbide dinitrate against the placebo in the treatment of angina pectoris. *Br Med J* 1973; 1 : 375-78.
27. Johnson S M. et al. Double blind randomized placebo controlled comparison of propranolol and verapamil in the treatment of patients with stable angina pectoris. *Am J Med* 1981; 71 : 443-51.
28. Leon MB, Rosing DR, Bonow RO, Lipson LC, Epstein SE. Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1981; 48 : 131-39.
29. Raizner AE, Gaston W, Chahine RA, Fulweber R, Rochelle D, Miller RR. The effectiveness of combined verapamil and nitrate therapy in Prinzmetal's variant angina (abstract). *Am J Cardiol* 1980; 45 : 439.

30. Heng MK, Singh BN, Roche AHG, Norris RM, Ercer CJ. Effects of intravenous verapamil on cardiac arrhythmias and on the electrocardiogram. *Am Heart J* 1975; 90 : 487-98
31. Rinkenberger RL Prystowsky EN, Heger JJ, Troup PJ, Jackman WM, Zipes DP. Effect of intravenous and Chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias *Circulation* 1980 : 62 : 996-1010.
32. Schamroth L. Immediate effects of intravenous verapamil on atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1971; 5 : 419-24.
33. Schamroth L. the clinical use of intravenous verapamil. *Am Heart J* 1980; 100 : 1070-75.
34. Vohra J, Peter T, Hunt D, Sloman G. Verapamil induced premature ventricular beats before reversion of supraventricular tachycardia. *Br Heart J* 1974; 36 : 1186-93.
35. Wellens HJ Bar FW, Lie KI, Düren DR, Dohmen HJ, Effect of procainamide, propranolol and verapamil on mechanism of tachycardia in patients with chronic recurrent ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1977; 40 : 579-85.
36. Lossnitzer K, Janke J, Hein B, Stauch M, Fleckenstein A. Disturbed myocardial calcium metabolism. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1975; 6 : 207-17.
37. Kaltenbach M. Hopf R, Keller M. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Dtsch Med Wochenschr* 1976; 101 : 1284-87.
38. Robinson BF, Collier JG, Dobbs RJ. Comparative dilator effect of verapamil and sodium nitroprusside in forearm arterial bed and dorsal hand veins in man. *Cardiovasc Res.* 1979; 13 : 16-21.
39. Singh BN, Ellrodt G, Peter CT. Verapamil : a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1978; 15 : 169-97.
40. Belz GG, Doering W, Munkes R, Aust PE, Belz G. Effect of various calcium antagonists on blood level and renal clearance of digoxin (abstract), *Circulation* 1981; 4: 24.