

Фармакологична и терапевтична характеристика на антихипертензивната терапия с калциеви антагонисти: фокус върху верапамил

Д-р Борислав Георгиев, доц. Нина Гочева
Национална кардиологична болница

През последните 20 години калциевите антагонисти затвърдиха ролята си на важни и полезни за клиничната практика медикаменти за терапия на хипертонията. Сигурността на приложението им бе дискутирана дълго време и бе потвърдена от благоприятните данни от клиничните проучвания през последните години.

Калциевите антагонисти са хетерогенна група медикаменти и могат да бъдат класифицирани като дихидропиридинови и не-дихидропиридинови производни, с представители верапамил и дилтиазем от Втората група. Терапевтичният опит с верапамил е мащабен, като днес са налични вече и фармакологични формули с удължено и отсрочено освобождаване на активната субстанция, предназначени за еднократен дневен прием. Тази формула синхронизира освобождаването на медикамента с пиковото повишение на артериалното налягане в ранните сутрешни часове – атрактивен подход в контекста на изключителните фармакокинетични и фармакодинамични характеристики на верапамил.

Фармакологична характеристика на калциевите антагонисти

Калциевите антагонисти са хетерогенна група медикаменти с различна структура и фармакологични ефекти. Съществуват 3 групи калциеви антагонисти – фенилалкиламини (представител верапамил), бензотиазепини (представител дилтиазем) и дихидропиридинови (представители нифедипин, амлодипин и израдипин). Изразени са вътрегруповите различия между отделните представители на класа калциеви антагонисти. Всички те обаче са вазодилататори, на което се дължи и способността им да редуцират артериалното налягане. Мощността на антихипертензивния им ефект обаче варира, като е най-силно изразена при дихидропиридиновите.¹

In vitro някои калциеви антагонисти (напр. нифедипин, низолдипин, израдипин) се свързват селек-

тивно с L-тип калциевите каналчета в кръвоносните съдове, а групи (като верапамил) се свързват в еднаква степен със съдовите и със сърдечните L-калциеви каналчета.^{2, 3} *In vitro* всички подгрупи калциеви антагонисти потискат активността на синусовия възел и забавят атрио-вентрикуларното провеждане; само верапамил и дилтиазем обаче забавят атрио-вентрикуларното провеждане при използваните в клиниката дози.¹ За тази цел дилтиазем и верапамил се прилагат венозно или перорално, съответно за остър и хроничен контрол на сърдечната честота при пациенти с предсърдно мъждене и нормална левокамерна функция.^{4, 5} Всички подгрупи калциеви антагонисти оказват гозозависим негативен инотропен ефект, но *in vivo* го проявяват само верапамил и дилтиазем. Разликите между ефектите *in vitro* и *in vivo* вероятно се дължат, поне отчасти, на симпатиковата активация, тригерирана от индуцираната от дихидропиридиновите вазодилатация, която маскира всички директни негативни инотропни и хронотропни ефекти.⁶

Фармакодинамична характеристика на калциевите антагонисти

Освен гладкомускулната релаксация, калциевите антагонисти имат и допълнителни ефекти, които повлияват артериалното налягане: 1) натриуретичен ефект;⁷ 2) инхибиция на алдостероновата секреция и инхибиция на пролиферацията и растежа на гладкомускулните клетки и фибробластите^{8, 9} и 3) взаимодействие с α_2 - и ангиотензин-медираната вазоконстрикция.¹⁰ Дихидропиридиновите калциеви антагонисти повишават интрагломеруларното налягане, променят бъбречните авторегулаторни механизми и повишават протеинурията и гломерулосклерозата. Верапамил не повишава протеинурията и гломерулосклерозата в експериментални модели на бъбречна недостатъчност,¹¹ а обратно – има антипротеинуричен ефект.¹²

Фармакокинетични характеристики на калциевите антагонисти

Времето за достигане на пикова концентрация и полуживотът на отделните представители на класа варира. Всички калциеви антагонисти, с изключение на амлодипин, лацидипин и лерканидипин, са кратко-действащи.¹³ Нимодипин има индикации за краткосрочно приложение при пациенти със субарахноиден кръвоизлив. Дилтиазем и верапамил са единствените калциеви антагонисти, налични във формули за венозно приложение.

След перорално приложение всички калциеви антагонисти претърпяват масивен first-pass метаболизъм на нивото на ентероцитите и в черния дроб.¹⁴ Абсолютната бионаличност варира от 20% при верапамил до повече от 90% при амлодипин.¹⁵ Всички калциеви антагонисти се метаболизират от изоензима 3A4 на цитохром P450. Освен субстрати за този ензим, верапамил и дилтиазем потискат активността му. Калциевите антагонисти имат минимален бъбречен клирънс и не изискват ажустирание на дозата при бъбречна недостатъчност.¹⁶

Верапамил се прилага като рацемична смес. Абсорбира се почти напълно (90%) в гастро-интестиналния тракт след перорално приложение и претърпява масивен first-pass метаболизъм. Метаболизмът на верапамил е стереоизомер-специфичен, зависи от пътя на приложение и степента на освобождаване от лекарствената форма. При приложение на формула с незабавно освобождаване бионаличността на верапамил варира между 33-65% за R-енантиомера и 13-34% за S-енантиомера.¹⁷ Бионаличността на верапамил се повишава при повтарящо се дозиране. При дългосрочно приложение настъпва и нелинейна акумулация на медикамента и удължение на неговия полуживот, което позволява приложението му 2 пъти вместо 3 пъти дневно.^{18, 19}

Основни пътища за метаболитно превръщане на верапамил са N-деалкилиране и O-деметиране. Метаболизмът на верапамил зависи от чернодробния кръвен ток и клирънсът му се понижава с възрастта. Верапамил е субстрат на цитохром P450 3A4 и гликопротеин P и клирънсът му е понижен при жени, вероятно поради по-ниската наличност на цитохром P450 3A4 при жени.²⁰ Клирънсът на верапамил не се редуцира сигнификантно при бъбречна недостатъчност.

Фармакологични системи

Фармакологичните системи за освобождаване на калциевите антагонисти са конструирани така, че да удължат продължителността на действие на медикамента, да понижат честотата на прием и да понижат страничните ефекти. Системите за продължително освобождаване обаче имат и няколко недостатъка – забавяне на фармакодинамичния ефект, възможност за удължаване на действието на токсичните/страничните ефекти, понижение на абсорбцията на медикамента при повишена чревна перисталтика

и странични ефекти, свързани със структурните ефекти на системата.

Ретардната форма на верапамил освобождава верапамил по механизъм, осигуряващ достатъчна бионаличност на медикамента в ранните сутрешни часове при прием на таблетката вечер преди лягане.

Взаимодействие с храната

Медикаментозните взаимодействия на антихипертензивните агенти са добре познати. По-слабо известни са взаимодействията между медикаментите и храните. Взаимодействието на калциевите антагонисти със сока от грейпфрут е известно от 1989 г. Приема се, че то се дължи на супресивния ефект на флавоноиди и други компоненти на грейпфрута върху активността на ентероцитната изоформа 3A4 на цитохром P450.²¹ Сокът от грейпфрут оказва най-значим ефект върху медикаментите с ниска бионаличност. Една чаша сок от грейпфрут удвоява бионаличността на фелодипин, при което се наблюдава повишена редукция на артериалното налягане, повишение на сърдечната честота и повишение на вазодилаторните ефекти, а така също и значителна интериндивидуална вариация.²²

Макар и метаболизирани от цитохром P450 3A4, бионаличността на верапамил и дилтиазем не се променя съществено при едновременен прием със сок от грейпфрут.^{23, 24}

Медикаментозни взаимодействия

Повечето медикаментозни взаимодействия между калциевите антагонисти са фармакодинамични по природа – адитивни ефекти върху синусовия и атрио-вентрикуларния възел (верапамил/дилтиазем + бета-блокери, дигиталис или амиодарон) или върху системната съдова резистентност (нифедипин + бета-блокери). Известно е, че верапамил и дилтиазем инхибират чернодробното окисление на някои медикаменти, което води до повишение на плазменото им ниво – циклоспорин, карбамазепин, празозин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, теофилин, хинидин. Освен това, верапамил и нифедипин повишават чернодробния кръвоток, потенциално засилвайки ефекта на first-pass метаболизма.²⁵ Комбинацията верапамил + бета-блокери носи риск от развитие на хипотония и AV-нодална депресия.²⁶ Верапамил взаимодейства и фармакодинамично с бета-блокерите, метаболизиращи се в черния дроб (напр. пропранолол), и повишава нивата им.²⁵ Комбинацията от калциев антагонист и бета-блокери подобрява миокардната функция при физическо натоварване по-ефективно в сравнение с монотерапията на всеки от медикаментите; тази комбинация обаче е свързана с леко повишен риск за инхибиция на синусовия възел, атрио-вентрикуларното провеждане и левокамерната функция.^{27, 28}

Верапамил може да повиши плазменото ниво на дигоксин наг 50%,²⁹ което налага редукция на до-

зата му. Наблюдава се отчетливо понижено на обема на разпределение и общия клирънс на дигоксин, което е в зависимост от дозата на калциевия антагонист. При дигиталисова интоксикация има контраиндикация за бързо венозно приложение на верапамил поради риск от фатална супресия на атрио-вентрикуларния възел. Перорална комбинирана терапия на верапамил + дигиталис е възможна при отсъствие на дигиталисова интоксикация и атрио-вентрикуларен блок, тъй като двата медикамента действат на различни нива; необходимо е обаче мониториране на нивото на дигоксина. Тази терапия е индицирана при надкамерни тахикардии.

Комбинацията на верапамил с хинидин може да доведе до изразена хипотония поради инхибиция на периферните алфа-рецептори и поради повишение на нивото на хинидин при взаимодействието на двата медикамента на нивото на черния дроб.^{30, 31}

Странични ефекти

Кратко-действащите калциеви антагонисти предизвикват дозозависимо зачервяване, тахикардия, световъртеж, главоболие – ефекти на вазодилатацията. Тези странични ефекти са по-рядко наблюдавани при дълго-действащите формули; най-чест страничен ефект при формулите с удължено освобождаване е дозозависимият периферен оток, който не се повлиява от диуретици.³² Честотата на този страничен ефект се редуцира при добавка на АСЕ-инхибитор. Чест нежелан ефект е гингивалната хиперплазия при нифедипин (38%), дилтиазем (21%) и верапамил (19%); стриктен контрол на плаката е необходим при тези пациенти.³³ Констипацията е дозо-зависим страничен ефект при приложение на верапамил.³⁴ Терапията с верапамил в редки случаи може да доведе и до повишение на нивата на трансминазите, пълен сърдечен блок и кожни ерупции. И верапамил, и дилтиазем трябва да бъдат избягвани при наличие на систолна сърдечна недостатъчност, което в известна степен се отнася за всички калциеви антагонисти.^{35, 36}

Клинични индикации и ефективност

Антиангиозна активност. Тя се реализира чрез вазодилататорните ефекти на медикаментите върху коронарните и периферните съдове, а така също и чрез депресивните ефекти по отношение на сърдечния контрактилитет, сърдечната честота и сърдечната проводимост.³⁷ Калциевите антагонисти слабо дилатират епикардните съдове и значимо атенюират симпатиковата коронарна вазоконстрикция, поради което има индикации за приложението им при вазоспастична ангина. Дългодействащите калциеви антагонисти и дългодействащите нитрати могат да заместят бета-блокери в терапията на ангина при неприемливи странични ефекти на бета-блокадата.

Антиаритмична активност. Верапамил и дилтиазем са предпочитани представители на калциевите антагонисти в терапията на надкамерните арitmии, и двата медикамента са налични във формули за венозно приложение.³⁸ Те забавят проводимостта и редуцират сърдечната честота. Верапамил оказва по-изразен ефект върху атрио-вентрикуларния в сравнение със синусовия възел, поради което преди започване на терапията е необходимо определянето на интервала PR и сърдечната честота. При перорално приложение верапамил забавя камерния отговор при предсърдно мъждене.

Антихипертензивна активност. Калциевите антагонисти са ефективни в повлияването на системната хипертония и спешните хипертензивни състояния. Те се смятат за добър избор за начална терапия при хронична хипертония^{39, 40} и ефективно понижават артериалното налягане.⁴¹⁻⁴⁷

Ефективност на калциевите антагонисти в монотерапия

Антихипертензивната монотерапия с калциеви антагонисти проявява подобна ефективност при всички групи пациенти. Има данни обаче, че пациентите с диабет, при които се установява ниско ниво на ренин и солева чувствителност, и пациентите от черната раса са по-чувствителни към терапия с калциеви антагонисти и диуретици в сравнение с АСЕ-инхибитори или бета-блокери.⁴⁸ Възрастните пациенти също са по-чувствителни към действието на калциевите антагонисти в резултат от свързани с възрастта фармакокинетични промени.⁴⁹ Въпреки че полът не се смята за сигнификантен фактор, перорално приетият верапамил се елиминира по-бавно при жените, поради което достига по-високи плазмени нива и по-добър ефект.⁵⁰ Понижаващите сърдечната честота калциеви антагонисти, като верапамил и дилтиазем, се предпочитат при левокамерна хипертрофия, диастолна дисфункция и надкамерна тахикармия. Верапамил и дилтиазем могат да бъдат използвани при протеинурия, за разлика от дихидропиридиновите калциеви антагонисти.^{51, 52}

Ефективност на калциевите антагонисти в комбинирана терапия

Често възниква въпросът до колко да бъде титрирана дозата на калциевия антагонист преди добавянето на допълнителен антихипертензивен медикамент. Повишението на дозата обаче се съпътства с повишена изява на страничните ефекти, което води до преустановяване на терапията, редукция на дозата и/или добавяне на втори медикамент.

Калциевите антагонисти могат да се комбинират и с други антихипертензивни медикаменти и са ефективни както при солево-зависими, така и при солево-резистентни форми на хипертония.

Добавянето на бета-блокери, тиазидни диуретици и/или АСЕ-инхибитори (или ангиотензин-рецепторен блокери) към калциевия антагонист води до допълнително понижаване на артериалното налягане. Комбинацията от два калциеви антагониста също има адитивен ефект по отношение на редуцията на артериалното налягане.⁵² Бета-блокерите и дихидропиридиновите калциеви антагонисти имат комплементарни хемодинамични механизми.

Натриев прием и ефективност на калциевите антагонисти

Антихипертензивният ефект на АСЕ-инхибиторите (и някои други класове антихипертензивни медикаменти) се повишава значително при ограничение на натриевия прием. При калциевите антагонисти такава зависимост не се наблюдава.

Ефект на нестероидните противовъзпалителни средства върху ефективността на калциевите антагонисти

Нестероидните противовъзпалителни средства могат да атенюират антихипертензивния ефект на някои медикаменти, вероятно поради инхибицията на простагландиновата продукция в бъбрека.⁵³⁻⁵⁶ Калциевите антагонисти обаче не взаимодействат с нестероидните противовъзпалителни медикаменти и инхибиторите на циклооксигеназа-2, което е полезна характеристика на този клас медикаменти.

Клинични проблеми при терапията с калциеви антагонисти

Гастро-езофагеален рефлукс. Калциевите антагонисти могат да бъдат използвани в терапията на езофагеалния спазъм, но могат да провокират и гастро-езофагеален рефлукс,⁵⁷ дължащ се на понижаване на тонуса на долния езофагеален сфинктер при терапия с тези медикаменти. Пациентите на терапия с калциев антагонист трябва да бъдат периодично запитвани за поява или влошаване на рефлукс. При положителен отговор може да се редуцира дозата на калциевия антагонист и да се препоръча на пациента да не приема медикамента вечер, поради легналото положение и повишената циркадна киселинна продукция. Може да бъде назначен и H₂-рецепторен антагонист, но не циметидин, който може да повиши плазменото ниво на калциевия антагонист.^{58, 59}

Полиурия. Много калциеви антагонисти индуцират полиурия,⁶⁰⁻⁶² която трябва да бъде разграничена от натриуретичния отговор към тези медикаменти. Тези ефекти са редки и рядко налагат прекъсване на терапията. При необходимост дихидропиридинови препарати може да бъдат заменени с не-дихидропиридинови и обратно или да бъдат редуцирани вечерната доза.

Предозиране. Предозирането зачестява, особено при терапия с верапамил.⁶³⁻⁶⁶ Типичните симптоми са объркване, летаргия, хипотония, депресия

на синусовия възел и проводни нарушения. В тези случаи е необходимо извършването на деконтaminaция на червата с лаваж и активен възлен, пейсиране при необходимост, интравенозно приложение на калций, глюкагон или други вазопресори.⁶³⁻⁶⁶ Поради екстензивното белтъчно свързване, големия обем на разпределение и високата ендогенна клирънс, хемодиализата, хемоперфузията и плазмаферезата не могат да ускорят елиминирането на калциевия антагонист при свръхдозироване.

Хиперплазия на гингивата. Този страничен ефект най-често се среща при терапия с нифедипин, но е наблюдаван и при терапия с верапамил, фелодипин, нитрендипин, дилтиазем и амлодипин.^{67, 68} Може да се засегне гъркателната функция, пробираща на зъби, говора, естетиката. Добрата орална хигиена и честото отстраняване на зъбния камък и зъбната плака подобрява състоянието.⁶⁹

Инхибиция на цитохром P450 3A4. По отношение на супресивните си възможности, отделните калциеви антагонисти се различават значително. Активността на ензима се потиска изразено от верапамил и дилтиазем и този факт има важно клинично значение. Така например приложението на верапамил/дилтиазем с еритромицин е свързано с петкратно повишение на внезапната сърдечна смърт (монотерапията с еритромицин повишава риска 2 пъти).⁷² Най-вероятна причина за това е инхибицията на цитохром P450 3A4 от верапамил/дилтиазем и повишението на плазменото ниво на еритромицин – състояние, свързано с удължение на QT-интервала и евентуално индуциране на тахикардията.

Инхибицията на цитохром P450 3A4 може да ускори метаболизма на други медикаменти – еплеренон, циклоспорин, някои статини (ловастатин, симвастатин, аторвастатин).⁷³⁻⁷⁵ Ако не се предвиди редуция на дозата за тези медикаменти, могат да настъпят допълнителни странични ефекти – хиперкалиемия при еплеренон, нефротоксичност при циклоспорин, рабдомиолиза при статините. Взаимодействието е дозозависимо.

Реновазална болест. Този тип функционална бъбречна недостатъчност се лекува чрез отстраняване на етиологичния фактор, внимателно повишение на плазменния обем и оценка на артериалната стеноза. Допълнителна опция (при умерено понижаване на гломерулната филтрация) е назначаването на терапия с калциев антагонист и АСЕ-инхибитор (АРБ). Има данни, че приложението на калциеви антагонисти при тази индикация е свързано с понижаване на риска за влошаване на бъбречното заболяване, вероятно поради свързаната с калциевия антагонизъм вазодилатация на аферентните артериоли.⁷⁶

Периферен оток. Съществуват непотвърдени данни, че смяната на дихидропиридинови калциеви антагонисти с друг или с друга фармакологична формула на същия медикамент води до благоприятно повлияване на този страничен ефект.⁷⁷⁻⁷⁹ Отто-

към се повлиява при преминаване от дихидропиридинов към не-дихидропиридинов калциев антагонист, а така също при приложение на по-нов дихидропиридинов препарат, като лацидипин,⁸⁰ манидипин^{81, 82} и лерканидипин.^{80, 83}

Друг подход е назначаването на венодилататор за понижаване на венозната хипертония.^{84, 85} Няколко класа медикаменти имат такъв венодилатативен потенциал, като освен това могат допълнително да понижат артериалното налягане: АСЕ-инхибитори, АРБ и нитрати.⁸⁶ В клинични проучвания е потвърдено, че АСЕ-инхибиторите повлияват благоприятно честотата и тежестта на периферния оток.^{84, 85} Добавянето на АСЕ-инхибитор понижава допълнително артериалното налягане и позволява редуция на дозата на калциевия антагонист, което повлиява благоприятно и периферния оток. За АРБ се смята, че имат подобна на АСЕ-инхибиторите ефективност. Нитратите имат вазодилатативен потенциал, но изискват стоп/старт режим, за да бъде предотвратен нитратния толеранс.

Заключение

Голям брой обширни, проспективни, рандомизирани клинични проучвания потвърдиха ефективността и сигурността на терапията с калциев антагонисти по отношение на редуцията на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. В сравнение с конвенционалните антихипертензивни медикаменти, калциевите антагонисти проявяват подобна антихипертензивна активност и съпоставима редуция на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност, с изключение на по-високата честота на сърдечната недостатъчност в сравнение с терапевтични режими с АСЕ-инхибитори и диуретици, установена в няколко проучвания. Въз основа на всички налични данни, калциевите антагонисти могат да бъдат определени като сигурни и ефективни медикаменти за терапията на неусложнена хипертония. Калциевите антагонисти са особено ефективни при възрастни пациенти и трябва да бъдат взимани предвид като медикаменти за начало на терапия при тази популация пациенти.

Калциевите антагонисти притежават две особено важни характеристики: хетерогенност на медикаментите от този клас и техните фармакологични форми и мощен ефект на активните субстанции. Основно разграничение в рамките на класа може да се направи между представителите от не-дихидропиридинов тип – верапамил и дилтиазем, и медикаментите от дихидропиридинов тип – каквито са амлодипин, нифедипин и фелодипин. Допълнително диференциране може да бъде направено по отношение на фармакологичната формула на медикаментите.

Калциевите антагонисти редуцират артериалното налягане по начин, по-лесно предвидим в сравнение с много други антихипертензивни медикаменти. Комбинираната терапия обаче оста-

ва индикация за много пациенти, които не могат да постигнат прицелните стойности на артериалното налягане. АСЕ-инхибиторите и ангиотензин-рецепторните блокери се смятат за добро допълнение към терапията с калциев антагонист. По-малко популярни са комбинациите от калциев антагонист и диуретик, калциев антагонист и периферен алфа-антагонист или два калциеви антагонисти от различни групи. Комбинираната медикаментозна терапия е необходима за постигане на прицелните стойности на артериалното налягане при голяма част от пациентите, а калциевите антагонисти са важен компонент на много комбинирани терапевтични режими.

Книзопис

1. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med*. 1999;341:1447–1457.
2. Morel N, Buryi V, Feron O, et al. The action of calcium channel blockers on recombinant L-type calcium channel alpha1-subunits. *Br J Pharmacol*. 1998;125:1005–1012.
3. Soldatov NM, Bouron A, Reuter H. Different voltage-dependent inhibition by dihydropyridines of human Ca_v2_x channel splice variants. *J Biol Chem*. 1995;270:10540–10543.
4. Ellenbogen KA, Dias VC, Cardello FP, et al. Safety and efficacy of intravenous diltiazem in atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1995;75:45–49.
5. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, et al. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med*. 2003;139:1018–1033.
6. Leenen FH, Ruzicka M, Huang BS. Central sympathoinhibitory effects of calcium channel blockers. *Curr Hypertens Rep*. 2001;3:314–321.
7. Krusell LR, Christensen CK, Lederballe Pedersen O. Acute natriuretic effect of nifedipine in hypertensive patients and normotensive controls—a proximal tubular effect? *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;32:121–126.
8. Terzoli L, Leonetti G, Pedretti R, et al. Nifedipine does not blunt the aldosterone and cardiovascular response to angiotensin II and potassium infusion in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;11:317–320.
9. Yang Z, Noll G, Luscher TF. Calcium antagonists differently inhibit proliferation of human coronary smooth muscle cells in response to pulsatile stretch and platelet-derived growth factor. *Circulation*. 1993;88:832–836.
10. van Zwieten PA, van Meel JC, Timmermans PB. Pharmacology of calcium entry blockers: interaction with vascular alphaadrenoceptors. *Hypertension*. 1983;5:118–1117.
11. Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, et al. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int*. 1999;55:1849–1860.
12. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1998;54:1283–1289.
13. Elliott WJ, Prisant LM. Controlled-release formulations of calcium antagonist. In: Epstein M, ed. *Calcium Antagonists in Clinical Medicine*. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus Inc; 2002:139–150.
14. McAllister RG Jr, Schloemer GL, Hamann SR. Kinetics and dynamics of calcium entry antagonists in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1986;57:16D–21D.
15. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs*. 1991;41:478–505.
16. Sica DA, Gehr TWB. Calcium channel blockers and end-stage renal disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:123–131.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.