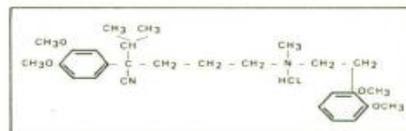


ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



INTRODUCCION

Se introdujo en la terapéutica por primera vez en Alemania en 1962. Es un producto sintético derivado de la papaverina y fue introducido como relajante de la musculatura lisa con propiedades de ser un potente vasodilatador coronario y periférico en animales (1-3) y en el hombre (4, 5). Inicialmente se usó como droga antianginosa (6), pero estudios posteriores descubrieron que la droga poseía propiedades antiarrítmicas y se utilizó en gran variedad de arritmias (7-9). Estudios electrofisiológicos han demostrado que tiene capacidad de inhibir selectivamente el flujo transmembrana del ión calcio (10) en diferentes tejidos excitables, mecanismo que explica sus propiedades como droga antianginosa, antiarrítmica y vasodilatadora del territorio coronario y periférico.

En la actualidad se ha usado en el tratamiento de la isquemia miocárdica en pacientes con angina de esfuerzos o vasomotoras (angina de Prinzmetal), en la hipertensión arterial sistémica y pulmonar, en la miocardiopatía hipertrófica y en una gran variedad de arritmias, especialmente supraventriculares.

MECANISMO DE ACCION

Numerosos estudios han demostrado que el verapamil ejerce su efecto farmacológico primariamente como antagonista del calcio en membranas celulares de tejidos excitables (11). La droga no modifica la captación, unión o intercambio de calcio por microsomas cardíacos, ni tiene efectos sobre la ATPasa activada por el calcio. Su sitio principal de acción está ubicado superficialmente en sitios de

depósito en la membrana (12). El verapamil no sólo bloquea las corrientes internas mediadas por el calcio, sino probablemente el pequeño componente mediado por sodio. Así, la acción primaria de la droga es mediada a través de los "canales lentos" (13) más que a través de una sola especie iónica.

Acciones electrofisiológicas

Estudios hechos en tejidos cardíacos han demostrado que el verapamil no presenta los efectos característicos producidos por las drogas antiarrítmicas de la clase I, II y III (14).

— Nódulo sinusal

La droga "in vitro" deprime la fase 4 de la depolarización en el nódulo sinusal. Hay numerosas observaciones que indican que la actividad de los canales lentos participa en la generación de potenciales de marcapaso en el nódulo sinusal. El efecto directo del verapamil en el nódulo sinusal se manifiesta como una disminución de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo). Sin embargo, reflejos cardiovasculares en respuesta a cambios en el débito cardíaco y resistencia vascular periférica podrían llevar a una estimulación del tono simpático cardíaco enmascarando el efecto cronotrópico negativo de la droga.

— Aurícula

El verapamil no ejerce efecto electrofisiológico en el músculo auricular. Aunque la fuerza contráctil es deprimida, el único cambio en el potencial de acción es un acortamiento de la fase temprana de repolarización, ya que esta fase es dependiente de los canales lentos. Registros electrofisiológicos de tejidos auriculares enfermos obtenidos durante

* Beca del Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

cirugía demuestran que el verapamil inhibiría la actividad diastólica espontánea, sugiriendo la participación de los canales lentos en la génesis de desórdenes del ritmo auricular (15).

— Nódulo aurículo-ventricular

Es allí donde el verapamil cumple su acción más relevante. Ejerce un efecto depresor en la función del nódulo AV (16) y en bajas concentraciones prolonga el período refractario por acción directa en las fibras de canales lentos en el nódulo, a diferencia del mecanismo depresor de la transmisión AV por drogas B-bloqueadoras o estimulación vagal, las cuales alteran el tráfico autonómico de impulsos a través de nódulo AV.

— Sistema His-Purkinje y músculo ventricular

En fibras de Purkinje caninas el verapamil no ejerce efectos en la amplitud del potencial de acción o en el potencial de reposo.

En pacientes con ritmo sinusal, la droga no afecta el intervalo R-R, QRS o Q-T del electrocardiograma de superficie (17, 18). El único cambio electrocardiográfico significativo es la prolongación del intervalo P-R, que refleja el conocido efecto de la droga en la transmisión en el nódulo AV.

Estudios con electrocardiogramas de His han demostrado que el verapamil impide la conducción proximal al haz de His sin tener efecto en la conducción interauricular o intraventricular (19, 20). El sitio de máximo retraso parece estar en el nódulo AV.

El efecto bloqueador del verapamil en la conducción AV es de significado clí-

nico y representa el mecanismo a través del cual la respuesta ventricular es controlada en flutter y fibrilación auricular y es abolida la TPSV por reentrada nodal (17). Las técnicas de estimulación programada han revelado que la droga tiene efecto mínimo en la conducción anterógrada y retrógrada en las vías anormales del síndrome de Wolff-Parkinson-White (21). Por lo tanto, es poco claro el valor del verapamil en el tratamiento de este síndrome complicado con flutter o fibrilación auricular (17).

Efectos hemodinámicos

Estudios en músculo cardíaco aislado han mostrado que el verapamil tiene una marcada acción inotrópica negativa (7,22,3) que es revertida parcialmente por calcio, catecolaminas o glucagón. Cuando se administra en el animal intacto o en el hombre, el verapamil muestra efecto inotrópico negativo dosis dependiente que es modificado por respuestas reflejas simpáticas.

El verapamil, por inhibir el acoplamiento excitación-contracción en el músculo liso vascular (24), puede provocar marcada vasodilatación en el lecho vascular periférico, incluyendo el territorio coronario (1) y mesentérico.

La vasodilatación periférica lleva a cambios en la precarga, post-carga y cambios en el tono simpático cardíaco, ejerciendo una compleja interacción de factores que afectan el débito cardíaco. La acción inotrópica negativa ejercida por la droga y la disminución esperada del débito cardíaco son minimizadas por el efecto de la droga en la postcarga del ventrículo izquierdo.

Una dosis usual del verapamil (IV 10 mg), empleada por su efecto antiarrítmico, produce comúnmente los siguientes cambios (25): la presión arterial media desciende levemente, acompañada de una

disminución significativa de la resistencia vascular sistémica, y un aumento en la presión de fin de diástole de ventrículo izquierdo. Los cambios en la frecuencia cardíaca, índice cardíaco y presión arterial pulmonar no son significativos.

Los datos disponibles en la actualidad (26) demuestran que la dosis IV (10 mg) requerida para la acción antiarrítmica no produce generalmente cambios marcados en las variables hemodinámicas (los efectos sobre la PA, resistencia vascular sistémica, presión de llene de V.I.). Sólo se debe tener cuidado en pacientes con marcado compromiso hemodinámico, en los cuales el efecto puede ser deletéreo. En estudios animales se ha encontrado que el verapamil aumenta el flujo sanguíneo coronario y disminuye los requerimientos de oxígeno (27). Durante la angiografía selectiva coronaria la droga es capaz de producir sólo escasa vasodilatación en pacientes con coronarias normales y con enfermedad coronaria aterosclerótica (4). Por lo tanto, en pacientes con angina de esfuerzo el efecto benéfico del verapamil no es causado primariamente por su acción vasodilatadora coronaria, sino por su propiedad de disminuir el consumo de oxígeno miocárdico, restableciendo el balance entre riego coronario y demanda de oxígeno miocárdico. En casos de anginas vasomotoras, el efecto vasodilatador juega probablemente un rol mayor en prevenir la isquemia miocárdica. Este efecto puede ser atribuido a la inhibición de "los canales lentos" en el músculo liso de los vasos coronarios y ha sido demostrado con otros antagonistas del calcio (28).

FARMACOCINETICA

Una sola dosis de verapamil intravenoso es de corta acción. En relación a sus efectos hemodinámicos, el efecto máximo ocurre entre 3 y 5 minutos de administrada la droga, con una desaparición del efec-

to entre 10 y 20 minutos. En la fibrilación auricular, los cambios en la respuesta ventricular presentan una duración similar (17). Los efectos en la conducción A-V comienzan en 1 a 2 minutos, con un efecto máximo a los 10 a 15 minutos y una duración de hasta 6 horas de inyectada la droga. Estos datos sugieren una captación y unión preferencial al tejido del nódulo A-V, ya que la duración del efecto depresor sobre el nódulo A-V parece estar considerablemente fuera de la acción hemodinámica.

Una sola dosis oral de verapamil tiene efectos medibles en el tiempo de conducción A-V a los 30 minutos y dura alrededor de 6 horas (29). El verapamil actúa a las 2 horas de la administración oral, con un efecto máximo a las 5 horas. El efecto del verapamil retard es detectable sólo después de 6 horas, permanece todavía a las 14 horas y se mantiene constante sin un efecto peak detectable.

Después de la administración oral es rápida y casi completamente absorbido (90%) (30). Sin embargo, su biodisponibilidad es sólo de un 10-22% debido a un extenso metabolismo de primer paso en el hígado, al igual que el propranolol. El grado de unión a proteínas séricas es del 90%, existiendo, por lo tanto, sólo un 10% de la droga en el plasma en forma libre. Esta alta afinidad para unirse a proteínas séricas puede ser importante en relación a interacción con otras drogas que compiten por la unión a proteínas, en forma especial los anticoagulantes.

Después de la administración oral o intravenosa en el plasma presenta una declinación biexponencial, con una fase rápida o de distribución que dura 18 a 35 minutos, seguida por una fase más lenta o de eliminación, con una vida media de 3 a 7 horas. Más del 70% de la droga es excretada por los riñones, independientemente cual sea la vía de administración, y el 18% se encuentra en las deposiciones.

El extenso metabolismo hepático después de la administración oral puede explicar las marcadas diferencias entre las dosis oral e intravenosa para lograr similares efectos farmacológicos. La dosis oral necesita ser 8 a 10 veces la dosis intravenosa para tener niveles plasmáticos comparables con los obtenidos con 10 mg de verapamil inyectado por vía intravenosa. Investigaciones practicadas por Schomerus (30) han sugerido que los niveles plasmáticos de metabolitos N-dimetilados y N-dealkilados del verapamil pueden ser dos veces más altos que el verapamil mismo. Por lo tanto, los metabolitos podrían contribuir a la acción farmacológica y terapéutica de la droga.

USO CLINICO

Angina estable

El verapamil se usó primeramente como vasodilatador en el tratamiento de la angina de esfuerzo (31). En estudios doble ciego (31,32) ha demostrado ser útil y de igual eficacia que el propranolol y más efectivo que el isorbide y placebos en el tratamiento de pacientes anginosos (32). En otro estudio (33), doble ciego cruzado con practolol, el verapamil demostró ser más efectivo.

Dos recientes publicaciones han venido a confirmar estos primeros estudios. Pine y colaboradores (34) comparan el efecto de verapamil y placebo en pacientes con angina de esfuerzo, usando dosis de 240-480 mg/día en un estudio doble ciego cruzado y demuestran que la droga aumenta en un 41,90/o la tolerancia al esfuerzo, con disminución significativa de los desniveles ST y franca disminución de los episodios dolorosos y consumo de TNT comparado con valores basales y placebo. Subramanian y colaboradores (35), en

otro estudio doble ciego cruzado, compara verapamil con propranolol, y la combinación de ambas drogas, concluyendo los autores que la terapia combinada es superior a cada droga por separada y puede ser usada con eficacia en el tratamiento a largo plazo de pacientes anginosos estables.

Miocardiopatía hipertrófica

El verapamil administrado por vía intravenosa a pacientes durante la cateterización cardíaca generalmente disminuye la gradiente en pacientes con miocardiopatía hipertrófica que tienen obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (36) y no ejerce un efecto depresor en las presiones de llenado de ventrículo izquierdo y débito cardíaco.

La administración de verapamil a pacientes sintomáticos con miocardiopatía hipertrófica puede mejorar la capacidad de ejercicio y el estado sintomático (37).

Sin embargo, una vasodilatación excesiva puede llevar a serias consecuencias hemodinámicas. Así, si el verapamil provoca una caída de la presión arterial, puede ocurrir un aumento paradójico de la obstrucción (38). El mecanismo responsable probablemente deriva de la disminución en la postcarga, con un reflejo resultante que aumenta la estimulación simpática cardíaca. Cada una de estas acciones, por aumentar la velocidad de eyección del ventrículo izquierdo, puede aumentar la gradiente (39).

Hipertensión pulmonar

El verapamil ha sido usado con relativo éxito en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

En pulmones aislados de ratas la droga inhibe la respuesta hipóxica vasoconstrictiva pulmonar (40). Sin embargo, existen pocos estudios clínicos. La droga causa

una ligera, pero estadísticamente significativa, disminución de la presión media de arteria pulmonar y del trabajo del ventrículo derecho, sin cambios de importancia en la resistencia vascular pulmonar (41). En algunos pacientes la droga ejerce un marcado efecto inotrópico negativo, concomitante con el aumento en la resistencia vascular pulmonar. El rol del verapamil en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión pulmonar aún permanece indefinido.

Arritmias cardíacas

Una revisión (42) de 134 trabajos clínicos publicados a través de todo el mundo revela que el verapamil administrado intravenoso (5-10 mg) convierte, a ritmo sinusal, el 80% de los episodios de TPSV, el 30% de los episodios de flutter auricular y el 16% de los episodios de fibrilación auricular. En aquellos pacientes en que no hubo conversión en ritmo sinusal, el verapamil disminuyó la frecuencia ventricular en 9% de los TPSV, 54% de los flutters auriculares y 78% de las fibrilaciones auriculares. Así, es clara la acción del verapamil intravenoso en establecer el ritmo sinusal, especialmente en pacientes con TPSV, y en disminuir la frecuencia ventricular con pacientes con flutter o fibrilación auricular.

Fibrilación auricular

En esta arritmia han sido descritos tres tipos de respuestas: la más frecuente es la inhibición de la conducción A-V, que lleva a un enlentecimiento de la respuesta ventricular. Otro tipo de respuesta es la regulación de la frecuencia ventricular y ha sido una respuesta frecuente en la serie de 181 pacientes de Schamroth (43). Este hecho se ha atribuido al efecto regulador o estabilizante del verapamil en el período refractario del nódulo A-V y podría ser de

beneficio hemodinámico; sin embargo, esto no ha sido confirmado en estudios hemodinámicos. El tercer tipo de respuesta es la conversión a ritmo sinusal, pero este hecho es raro (18, 43, 44). Existe poca información en la literatura acerca de las posibles diferencias de respuestas si se trata de una fibrilación auricular aguda o crónica.

Flutter auricular

La mayoría de los pacientes responde con un aumento del bloqueo A-V que ententece la respuesta ventricular y raramente es seguida por una conversión a ritmo sinusal. Un número importante de pacientes con flutter auricular desarrolla una fibrilación auricular y en algunos ocasionalmente ésta precede la conversión a ritmo sinusal. El mecanismo de esta acción es poco clara.

Taquicardia paroxística supraventricular (TPSV)

Con la administración intravenosa de 3-10 mg se obtiene una rápida conversión del 80-100% de los casos de TPSV, siendo éste el efecto antiarrítmico clínico más significativo (18, 44, 45). El inicio de la acción es rápido, con conversión a ritmo sinusal en la mayoría de los casos dentro de 2 a 5 minutos. Este período coincide con el momento de mayor efecto depresor sobre la conducción A-V (18) y la hemodinámica cardiovascular (26). La acción hipotensora de la droga, inmediatamente obtenida la conversión a ritmo sinusal, es usualmente mínima o está ausente cuando la arritmia es relativamente lenta. Si existe compromiso hemodinámico secundario a una taquicardia con una frecuencia muy alta, la conversión a ritmo sinusal es seguida por una mejoría inmediata de la dinámica cardiovascular con una elevación de la presión arterial.

La conversión de la TPSV a ritmo sinusal no siempre es uniforme; lo más frecuente es la abrupta terminación de la arritmia; en otros casos puede existir una disminución de la frecuencia ventricular seguida de una corta pausa antes de la conversión a ritmo sinusal. En otras oportunidades puede ocurrir disociación aurículoventricular seguida por un ritmo de escape de la unión antes de la conversión. En otros, la conversión es precedida por una fibrilación auricular transitoria, o por extrasistolia ventricular o por fenómenos de alternancia asociados con cambios de la morfología del QRS (46). En este último caso, Krikler y colaboradores han demostrado que se trataría de pacientes con haz de Kent u otro haz paraespecífico aurículoventricular.

Todos los casos de TPSV secundarias a reentrada intranodal o asociados a preexcitación responderán rápidamente a la administración intravenosa de verapamil, mientras que sólo 2/3 de las taquicardias auriculares ectópicas se convierten a ritmo sinusal después de dosis adecuadas.

En la actualidad se piensa que el verapamil intravenoso es el agente farmacológico más efectivo para el tratamiento electivo de la TPSV, especialmente en las cuales la causa es el mecanismo de reentrada.

Preexcitación

La droga ha sido útil en la pronta conversión a ritmo sinusal de la mayoría de los casos de TPSV por reentrada que complican la preexcitación (45).

Por registros practicados durante estudios de estimulación programada en casos de Wolff-Parkinson-White se ha descubierto que la droga tiene efecto mínimo en los tiempos de conducción anterógrada y retrógrada. En 8 pacientes estudiados por Krikler y Spurrel (45), el período refractario del haz paraespecífico fue acortado en

3 casos, sin cambios en 1 y alargado en 4. El acortamiento fue mínimo y menor que el provocado por la digital (47).

El efecto mínimo del verapamil en las propiedades electrofisiológicas de los tractos paraespecíficos confirma la observación que la droga es poco efectiva en casos de fibrilación auricular que complican el síndrome de Wolff-Parkinson-White, en el cual los impulsos se conducen predominantemente por la vía anómala (48).

Arritmias ventriculares

Las experiencias publicadas indican que el verapamil EV no es una droga muy efectiva en el tratamiento de arritmias ventriculares, aunque se ha demostrado que disminuye la frecuencia de extrasístoles ventriculares, especialmente en el infarto agudo del miocardio. Una revisión de 31 estudios, en los cuales ocurrieron 239 episodios de taquiarritmias ventriculares que fueron tratados con verapamil, reveló que la droga restablecía el ritmo sinusal en 2/3 de los episodios.

Su rol preciso en el tratamiento de arritmias ventriculares está por establecerse y estaría contraindicado en pacientes que tienen una función miocárdica gravemente comprometida.

Verapamil oral en tratamiento de arritmias

El valor del verapamil administrado en el tratamiento electivo profiláctico de diferentes arritmias no ha sido claramente definido. Existen pocos estudios controlados sobre el uso de la droga administrada oralmente en la prevención de TPSV. En una revisión de 7 estudios (42) se trataron 90 episodios de TPSV, restableciéndose el ritmo sinusal en 31% y reduciéndose la frecuencia ventricular en 51%. En 3 estudios de 16 episodios de flutter auricular tratados, el verapamil oral convirtió a ritmo sinusal sólo el 13% y

enlenteció la frecuencia ventricular en el 81%. En 11 estudios de 113 episodios de fibrilación auricular, la droga oral sólo convirtió el 5% en ritmo sinusal y enlenteció la frecuencia ventricular en 74%.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Una revisión de 8.072 pacientes tratados con verapamil indica que la droga es muy bien tolerada (42); los efectos adversos del verapamil oral e intravenoso se ven en alrededor del 9%, con reacciones severas que requieren discontinuar la droga en sólo 1%. Esta incidencia es más baja que cualquier otra droga antiarrítmica disponible en la actualidad.

Administrado oralmente, es muy bien tolerado con una baja incidencia de intolerancia digestiva. Los efectos adversos gastrointestinales se presentan en el 2,2% de los pacientes tratados e incluyen constipación y náuseas. Los efectos adversos cardiovasculares (3,7%) incluyen bradicardia, asistolía transitoria, hipotensión, aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca y desarrollo de trastornos del ritmo (49-51, 54). En el SNC los efectos laterales (2,2%) son cefalea, vértigos y mareos. Se ha descrito variedad de efectos laterales misceláneos (0,8%), como reacciones dérmicas y disnea. No han sido descritas alteraciones de tipo inmunológicas.

Después de la administración intravenosa, el efecto adverso más común es una leve hipotensión transitoria (17, 43, 44). Sin embargo, se ha reportado hipotensión severa, bradicardia, y en raros casos asistolía (49-51, 54). En la mayoría de estos casos los pacientes estaban tomando B-bloqueadores. Los efectos adversos son predecibles cuando se administran estas dos drogas en combinación, ya que sus efectos depresores son aditivos. Estos efectos late-

rales pueden ser revertidos por la atropina, isoprenalina o calcio intravenoso (10-20 ml de solución al 10%) y si es necesario, debe instalarse un marcapaso transitorio.

CONTRAINDICACIONES

No debe administrarse la droga en presencia de una insuficiencia cardíaca avanzada, un bloqueo A-V inestable o una conducción A-V alterada; en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal, pacientes con shock cardiogénico y otros estados de hipotensión y bajo débito cardíaco.

Debe evitarse el uso de verapamil combinado con B-bloqueadores en pacientes con alteración de la función miocárdica.

La influencia del verapamil en el nódulo sinusal en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal ha sido variable (19, 52, 53), siendo mínima en algunos estudios, mientras que en otros se observó un marcado efecto depresor.

A menos que exista una conducción A-V alterada, la digitalización no es contraindicación para el uso de verapamil intravenoso, ya que en la serie de Schamroth (43) el 79%, y de Singh (17) el 61% de los pacientes con arritmias estaban tomando digital cuando se administró la droga. No debe ser usado junto con disopyramida.

Debe ser usada con cuidado y en dosis reducida en pacientes con función renal alterada, ya que la eliminación de la droga y sus metabolitos dependen de ésta.

POSOLOGIA

Para la conversión de arritmias auriculares la dosis más usada es un bolo único de 10 mg (0,145 mg/Kg) bajo control electrocardiográfico y de presión arterial.

La dosis puede ser administrada en 10-15 segundos si se desea una respuesta rápida.

La mayor parte de las veces se prefiere administrar en más de 60 segundos. Si no hay respuesta a la primera dosis, puede colocarse una segunda dosis con seguridad a los 30 minutos. Si se requiere mantener la respuesta, la inyección en bolo puede ser seguida de una infusión continua en una dosis de 0,005 mg/Kg/min. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la dosis debe ser reducida. En niños la dosis usual es de 3,5 a 5 mg y ella puede ser repetida a los 30 minutos.

Se dispone de dos tipos de preparacio-

nes orales: la forma corriente y el verapamil retard. Debido al extenso metabolismo hepático de primer paso, la dosis oral debe ser 8 a 10 veces mayor que la dosis intravenosa. La dosis oral habitual de comienzo es de 40 a 80 mg cada 8 horas; ésta puede ser aumentada rápidamente cada 2 a 3 días hasta 720 mg/día en pacientes sin contraindicaciones. Está bajo investigación clínica una forma de liberación lenta de verapamil y una sola dosis de 240 mg en forma diaria es suficiente.

REFERENCIAS

1. Melville K.I., Shister H.E., Husq S.: Iproveratril, experimental data on coronary dilatation and antiarrhythmic action. *Med. Assoc. J.* 90:761-770, 1964.
2. Melville K.I., Benfey B.C.: Coronary vasodilatory and cardiac adrenergic blocking effects of iproveratril. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 43:339-342, 1965.
3. Nayler W.G., McInnes I., Swann J.B. et al: Some effects of iproveratril (isoptin) on the cardiovascular system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 161:247-261, 1968.
4. Mignault S. H.: Coronary cineangiographic study of intravenously administered isoptin. *Can. Med. Assoc. J.* 95:1252-1253, 1966.
5. Luebs E.D., Cohen A., Zaleski E.J. et al: Reportion therapy: effect of nitroglycerin, intensain, isoptin and papaverine on coronary blood flow in man. *Am. J. Cardiol.* 17:535-541, 1966.
6. Sandler G., Clayton G.A., Thornicroft S.: Clinical evaluation of verapamil in angina pectoris. *Br. Med. J.* 3:224-227, 1965.
7. Singh B.N., Vaughan Williams E.M.: A fourth class of dysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular intracellular potentials and on other features of cardiac function. *Cardiovasc. Res.* 6:109-114, 1972.
8. Kaumann A. J., Aramendia P.: Prevention of ventricular fibrillation induced by coronary ligation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 164:326-340, 1968.
9. Schmid J. R., Hanna C.: A comparison of the antiarrhythmic actions of two new synthetic compounds, iproveratril and M.J. 1999, with quinidine and pronethalol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 156:331-338, 1967.
10. Kohlhardt M., Bauer B., Krause H. et al: New selective inhibitors of the transmembrane Ca conductivity in mammalian myocardial fibers. Studies with the voltage clamp technique. *Experientia* 28:288-289, 1972.
11. Singh B.N., Ellrodt G., Peter C.I.: Verapamil, a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 15:169-197, 1978.
12. Nayler W., Kriker D.: Verapamil and the myocardium. *Postgrad. Med. J.* 50:441-446, 1974.
13. Shigenobu K., Schneider J.A., Sperelakis N.: Verapamil blockade of slow Na and Ca responses in myocardial cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 190:280-288, 1974.

14. Vaughan Williams E.M.: The classification of antiarrhythmic drugs. Symposium on cardiac arrhythmias 449-472 (E. Sande, E. Flensted Jensen, K.H. Olesen, ed. AB Astra, Sodertalje), Sweden, 1970.
15. Rosen M.R., With A.L., Hoffman B.F.: Appraisal and reappraisal of cardiac therapy. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VI. Cardiac effects of verapamil. *Am. Heart J.* 89:665-673, 1975.
16. Zipes D.P., Fischer J.C.: Effects of agents which inhibit slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog. *Cir. Res.* 34:184-192, 1974.
17. Heng M.K., Singh B.N., Roche A.H. et al: Effects of intravenous verapamil on cardiac arrhythmias and on the electrocardiogram. *Am. Heart J.* 90:487-498, 1975.
18. Brichard G., Zimmerman P.G.: Verapamil in cardiac dysrhythmias during anesthesia. *Br. J. Anaesth.* 42:1005-1011, 1970.
19. Husaini M.H., Kuvasnicka J., Ryden L. et al: Action of verapamil on sinus node, atrioventricular and intraventricular conduction. *Br. Heart J.* 35:734-737, 1973.
20. Roy P.R., Spurrell R.A., Sowton G.E.: The effect of verapamil on the conduction system in man. *Postgrad. Med. J.* 50:270-275, 1974.
21. Spurrell R.A., Krikler D.M., Sowton G.E.: The effect of verapamil on the electrophysiological properties of the anomalous atrioventricular connections in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Br. Heart J.* 36:256-257, 1976.
22. Singh B.N.: A study of the pharmacological actions of certain drugs and hormones with particular reference to cardiac muscle. Thesis, Univ. of Oxford, England, 1971.
23. Fleckenstein A.: Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions. In Fleckenstein A., Opie L.H. (eds.): *Calcium and the heart*, London, Academic, 1970.
24. Haeusler G.: Differential effect of verapamil on excitation-contraction coupling in smooth muscle and on excitation-secretion coupling in adrenergic terminals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180:672-679, 1972.
25. Singh B.N., Roche A.H.: Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease. *Am. Heart J.* 94:593-599, 1977.
26. Lewis B., Mitha A., Gotsman M.: Immediate haemodynamic effects of verapamil in man. *Cardiology* 60:366-376, 1976.
27. Nayler W.G., Szeto J.: Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovas. Res.* 6:120-128, 1972.
28. Gunther S., Muller J.E., Mudge G.H., Grossman W.: Therapy of coronary vasoconstriction in patients with coronary artery diseases. *Am. J. Cardiol.* 47:157-162, 1981.
29. Krikler D.M.: Verapamil in cardiology. *Eur. J. Cardiol.* 2:3-10, 1974.
30. Schomerus M., Spiegelhalter P., Stieren B. et al: Physiological disposition of verapamil in man. *Cardiovasc. Res.* 10:605-612, 1976
31. Sandler G., Clayton G.A., Thornicroft S.G.: Clinical evaluation of verapamil in angina pectoris. *Br. Med. J.* 3:224, 1968.
32. Livesley B., Catley P.F., Campbell R.C. et al: Double-blind evaluation of verapamil, propranolol and isosorbide dinitrate against a placebo in the treatment of angina pectoris. *Br. Med. J.* 1:375-378, 1973.
33. Fagher B., Svensson S.E., Persson S.: Double-blind comparison of verapamil and practolol in the treatment of angina pectoris. *Postgrad. Med. J.* 53:61-65, 1977.
34. Pine M.B., Citron P., Bailly D., Butman S., Plasencia G., Canda D., Wong R.: Verapamil versus placebo in relieving stable angina pectoris. *Circulation* 65:17-22, 1982.
35. Subramanian B., Bowles M., Davies A., Raftery E.: Combined therapy with verapamil and propranolol in chronic stable angina. *Am. J. Cardiol.* 49:125-132, 1982.

-
36. Rosing D.R., Kent K.M., Borer J.S., Seides S.F., Maron B.J., Epstein S.E.: Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation* 60:1201-1207, 1979.
 37. Rosing D. R., Kent K.M., Maron B.J., Epstein S.E.: Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 60:1208-1213, 1979.
 38. Epstein S.E., Rosing D.R.: Verapamil. Its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 64:437-441, 1981.
 39. Epstein S. E., Henry W.L., Clark C.E., Roberts W.C., Maron B.J., Ferrans V.J., Redwood D.R. Morrow A.G.: Asymmetric septal hypertrophy. *Ann. Intern. Med.* 81: 650, 1974.
 40. McMurtry I.F., Davidson A.B., Reeves J.T., Grover R.F.: Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonist in isolated rat lungs. *Circul. Res.* 38: 99, 1976.
 41. Landmark K., Refsun A.M., Simonsen S., Storstein O.: Verapamil and pulmonary hypertension. *Acta Med. Scand.* 209:299-302, 1978.
 42. Verapamil clinical information. Investigator's Brochure. Knoll Pharmaceutical. February 1977.
 43. Schamroth L.: Immediate effects of intravenous verapamil on atrial fibrillation. *Cardiovas. Res.* 5:419-424, 1974.
 44. Schamroth L., Krikler D.M., Garrett C.: Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br. Med. J.* 1:660-664, 1972.
 45. Krikler D.M., Spurrell R A., Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Postgrad. Med. J.* 50:447-453, 1974.
 46. Vohra J., Peter C.I., Hunt D. et al: Verapamil induced premature ventricular beats before reversal of supraventricular tachycardia. *Br. Heart J.* 36:1186-1193, 1974
 47. Wellens H.J., Durrer D.: Effect of digitalis on atrioventricular conduction and circus movement tachycardias in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 47:1229-1238, 1973.
 48. Spurrel R.A., Krikler D.M., Sowton G.E.: Concealed by-passes of the atrioventricular node in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia revealed by intracardiac electrical stimulation and verapamil. *Am. J. Cardiol.* 33:590-595, 1974.
 49. Benaim M.E.: Asystole after verapamil. *Br. Med. J.* 2:169-170, 1972.
 50. Boothby C.B., Garrard C.S., Pickering D.: Intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br. Med. J.* 2:349, 1972.
 51. Sacks H., Kennelly B.M.: Verapamil in cardiac arrhythmias. *Br. Med. J.* 2:716-721, 1972.
 52. Grendahl H., Miller M., Sivertssen E.: Registration of sinus node recovery time in patients with sinus node recovery time in patients with sinus rhythm and in patients with dysrhythmias. *Acta Med. Scand.* 197:403-408, 1975.
 53. Breithardt G., Ludger S., Eberhard W. et al: Effect of verapamil on sinus node in patients with normal and abnormal sinus node function. *Circulation* 54 (Suppl 2): II-19, 1976.
 54. Vaughan-Neil E.F., Snell N.J., Bevan G.: Hypotension after verapamil. *Br. Med. J.* 2:529, 1972.

