

# Blokátory kalciového kanálu po 50 letech

Jiří Špác, Markéta Vyskočilová

II. interní klinika LF MU, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Blokátory kalciových kanálů (BKK) byly vyvinuty v 60. letech a nyní patří mezi nejčastěji předepisované léky v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. BKK inhibují tok iontů vápníku na buněčné membráně způsobující systémovou vazodilataci. Používají se při léčbě různých kardiovaskulárních onemocnění včetně anginy pectoris, hypertenze, srdečních arytmií a mohou být přínosné u pacientů s plicní hypertenzí a u Raynaudovy choroby. Existují tři třídy BKK: dihydropyridiny (DHP), fenylalkylaminy a deriváty benzothiazepinu. Tyto třídy se liší chemickou strukturou a vazebnými místy, což vede k rozdílným srdečním účinkům. Dlouhodobě působící DHP antagonisté vápníku jsou bezpečné u pacientů se stabilní formou ICHS a jsou spojeny s menším počtem nežádoucích příhod spojených s anginou pectoris, jako je hospitalizace pro nestabilní anginu a revaskularizační postupy. Blokátory vápníkových kanálů ne-dihydropyridinové skupiny (verapamil, diltiazem) jsou více negativně chronotropní a inotropní než dihydropyridinová podtřída, což má význam u pacientů se srdečními dysrytmiemi a u hypertrofické kardiomyopatie.

**Klíčová slova:** blokátory vápníkových kanálů, chronická ischemická choroba srdeční, hypertenze, hypertrofická kardiomyopatie, srdeční selhávání.

## Calcium channel blockers after 50 years

Calcium channel blockers (CCBs) were initially developed in the 1960 and are now among the most frequently prescribed drugs for the treatment of cardiovascular diseases. CCBs inhibit the inward-flow of calcium ions causing systemic vasodilation. They are used in the treatment of various cardiovascular diseases including angina pectoris, hypertension, cardiac arrhythmias and may be beneficial in patients with pulmonary hypertension and Raynaud's phenomenon. There are three classes of CCBs: dihydropyridine (DHP), phenylalkylamine and benzothiazepine derivatives. These classes differ in chemical structure and binding sites resulting in differing cardiac effects. Long-acting dihydropyridine calcium antagonists are safe in patients with stable coronary artery disease and are associated with fewer angina pectoris-related events, such as hospitalization for unstable angina and revascularization procedures. Nondihydropyridine calcium channel blockers (verapamil, diltiazem) are more negatively chronotropic and inotropic than the dihydropyridine subclass, which is important for patients with cardiac dysrhythmias and hypertrophic cardiomyopathy.

**Key words:** calcium channel blockers, chronic ischemic heart disease, hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, heart failure.

## Úvod

Vývoj lékové skupiny blokátorů kalciového kanálu (BKK) je spojen se jménem německého fyziologa Alberta Fleckensteina. V r. 1964 zjistil, že prenylamin a verapamil mají stejný inhibiční účinek na reakci excitace-kontrakce na svalové buňce, podobný jako odstranění Ca iontů z Ringerova roztoku, které popsal v r. 1882 Sidney Ringer (1). Tyto látky nazval „kalciovými antagonisty“, jinak také blokátory kalciového kanálu (BKK) a do kardiovaskulární

terapie byly uvedeny v 70. letech nejprve v léčbě anginy pectoris a teprve v 80. letech pak do léčby arteriální hypertenze. První syntetizovaný BKK byl v r. 1960 prenylamin (později stažen z trhu pro arytmogenní účinky), následně v r. 1962 verapamil a v r. 1985 nifedipin (2). Další vývoj byl zpomalen zklamáním z některých vlastností BKK (hlavně při použití krátkodobě působícího nifedipinu) a výhradami proti používání této lékové skupiny (zvýšený výskyt malignit, horší výsledky u KV onemocnění než

ostatní antihypertenziva, častější výskyt infarktu myokardu atd.), které byly novějšími studiemi vyvráceny. Vývoj přípravků 2. generace učinil BKK jedny z nejvíce používaných přípravků hlavně při léčbě hypertenze, anginy pectoris, těhotenské gestózy, Raynaudova syndromu a prevenci vasospasmů mozkových tepen při subarachnoidálním krvácení. Některé z nich (verapamil a diltiazem) jsou využívány i v léčbě supraventrikulárních arytmií a hypertrofické kardiomyopatie.

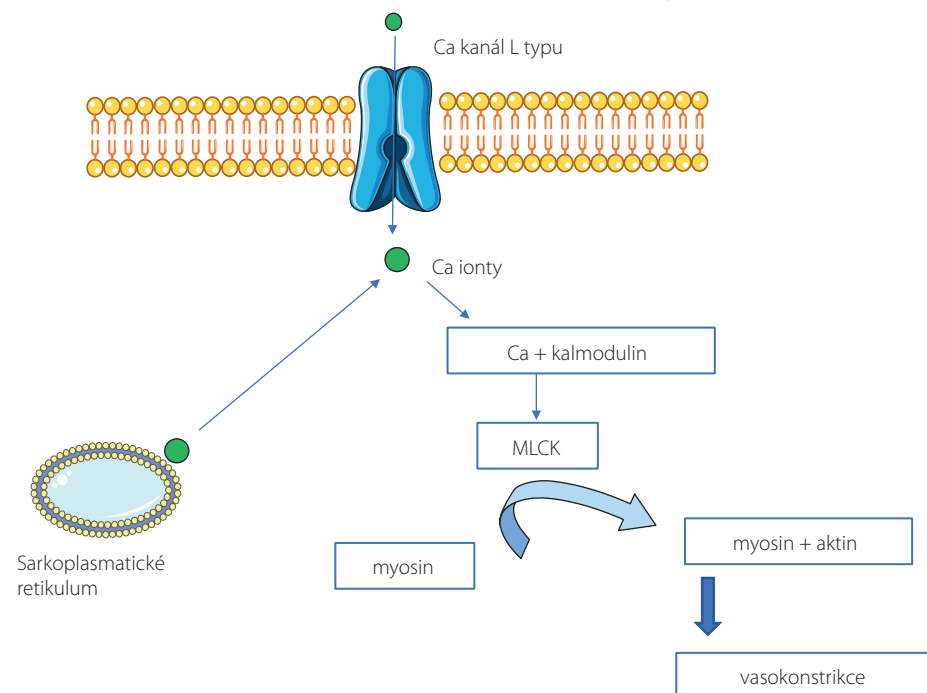
## Mechanismus účinku

Ca<sup>2+</sup> kanály lze klasifikovat do 6 subtypů (L-, N-, P-, Q-, R-, and T-ty) podle jejich elektrofyziologických a farmakologických vlastností a jejich lokalizace. Blokátory kalciových kanálů jsou heterogenní skupinou látek lišící se chemicky, farmakologicky i terapeuticky, které mají společný mechanismus účinku spočívající v inhibici vstupu iontů vápníku do buněk, a to bloádou kalciových kanálů typu L (long-term activation), které jsou v lidském těle dominantní a jsou typické pro hladkou svalovinu a myokard. Kanály typu T (temporary opening) se nacházejí především v pacemakerových buňkách sinoatriálního uzlu a jejich blokáda vede ke zpomalení spontánní depolarizace, kanály N jsou na synaptickém pregangliovém zakončení a jejich blokáda má sympatolytické vlastnosti. Následkem inhibice otevírání kanálu typu L dochází ke snížení koncentrace vápníku v buňkách hladké svaloviny a myokardu, tlumí se reakce aktin-myozin, čímž se snižuje i kontrakce svalových vláken jak myokardu, tak cévní stěny. To vede ke snížení energetické náročnosti kontrakce, k poklesu periferní cévní rezistence, k poklesu tlaku krve (obr. 1). Vazebná místa v oblasti kalciového kanálu jsou odlišná u různých typů kalciových blokátorů – verapamil se váže na vnitřní stranu kanálu, ostatní na vnější stranu. L kanály mají také význam pro buněčný růst a proliferaci (3).

## Rozdělení a základní vlastnosti

BKK se dnes dělí podle chemické struktury, vazby na vápníkové kanály, lipofility a specifického účinku do 2 hlavních skupin – dihydropyridinové a non-dihydropyridinové – zahrnující fenylalkylaminy a benzothiazepiny a 2 generací podle údobí jejich syntézy a trvání jejich účinku (tabulka 1). Dihydropyridinové BKK působí výraznou vasodilatací relaxací hladkého svalstva inhibicí L typu kalciových kanálů, s nímž může být spojen i efekt na vyšší permeabilitu cévní stěny (souvisí s nejrozšířenějším nežádoucím účinkem v podobě otoků dolních končetin). Antiischemický účinek je způsoben snížením krevního tlaku a v menší míře koronární vasodilatací, což vede ke zvýšení koronárního průtoku, snížení kontraktility a napětí stěny levé komory a tím snižují spotřebu kyslíku myokardem. Zcela zanedbatelný je efekt na srdeční kontraktilitu a vedení. Do této skupiny patří amlodipin, barnidipin, felodipin, isradipin, lacidipin, lerca-

Obr. 1. Schéma intracelulárního mechanismu působení BKK (MLCK = myosin light chain kinase)



Tab. 1. Účinky jednotlivých skupin BKK

účinek	verapamil	diltiazem	dihydropyridiny
Periferní vasodilatace	↑	↑	↑↑
Koronární vasodilatace	↑↑	↑↑	↑↑↑
Prelod	0	0	0
Afterload	↓↓	↓↓	↓↓↓
Kontraktilita	↓↓	↓	↑↓
Srdeční frekvence	↓	↓	↑/0
AV vedení	↓↓	↓	0

Tab. 2. Hlavní skupiny a generace blokátorů kalciového kanálu:

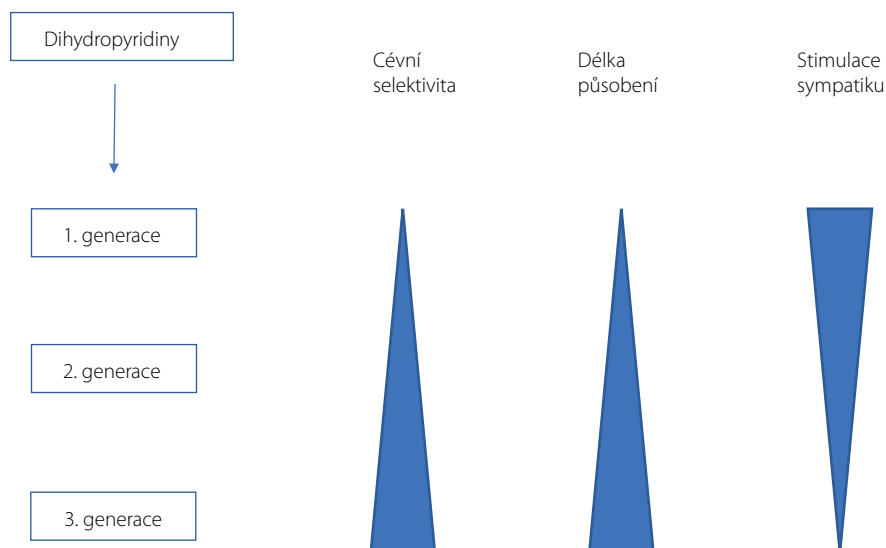
Skupina	1. generace	2. generace	3. generace
<b>Fenylalkylaminy</b>	Verapamil	Verapamil SR	Amlodipin
<b>Benzothiazepiny</b>	Diltiazem	Diltiazem retard, SR	Felodipin
<b>Dihydropyridiny</b>	Nifedipin	Nifedipin GITS	Lacidipin
		Nifedipin XL	Nicardipin
		Barnidipin	Lercainidipin
		Isradipin SRO	
		Nilvadipin	
		Nimodipin	
		Nisoldipin	
		Nitrendipin	
		Pranidipin	
		Clevidipin	

pin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin, nilvadipin. **Non-dihydropyridinové BKK** (fenylalkylaminy – verapamil, galopamil, tiapamil a benzothiazepiny – diltiazem) mají menší vazodilatační účinek (efekt na cévní stěnu je relativně malý) a díky vazbě na kardiomyocyty převládá negativně inotropní účinek, dále efekt na zpomalení tvorby vzruchu v sinusovém uzlu (negativně chronotropní) a na vedení vzruchu

(negativně dromotropní) vedoucí ke snížení tepové frekvence. Benzothiazepiny stojí svým účinkem blíže k verapamilu než k nifedipinu (tabulka 1).

BKK můžeme též dělit na první a druhou generaci (prvá generace – nifedipin, verapamil a diltiazem bez retardace) (tabulka 2). Dihydropyridinové BKK 1. generace mají velmi silný vasodilatační účinek vedoucí k reflexní aktivaci sympatického nervového systému s ta-

**Obr. 2.** Rozdělení a vlastnosti dihydropyridinových BKK



chykardií, rizikem arytmií a steal fenoménem na koronárním řečišti, kdy je krev odváděna z nedostatečně zásobených oblastí do okolních tepen schopných dilatace a v současné době se již téměř nepoužívají (4).

Preparáty 2. generace mají dlouhý biologický poločas, v současnosti jsou však k dispozici i preparáty nifedipinu, verapamilu a diltiazemu s protražovaným účinkem. Někteří autoři dříve vydělovali ještě jako 3. generaci BKK s velmi pomalým nástupem a odezníváním účinku, vysokou biologickou dostupností a vaskulární selektivitou, lépe předvídatelnou účinností a přetrváváním účinku i po 24 hodinách. Řadili sem především amlodipin (zahrnuje více než 70 % trhu), lacidipin a felodipin. Zvláště dlouhodobý účinek amlodipinu přesahující 24 hodin je výhodný při náhodném opomenutí a jednodenním vynechání medikace, protože přetrvává ještě i po většinu druhého dne. Některé novější přípravky jsou zařazovány do tzv. 4. generace – např. cilnidipin – kromě blokady L kanálů působí i na N kanály (přípravky jsou dostupné jen v Japonsku a některých dalších zemích Asie).

Kromě svých hemodynamických účinků mají tyto látky také antiaterogenní účinky. Byla s nimi provedena celá řada studií, která k hodnocení antiaterogenního účinku převážně používala ultrazvukové měření tloušťky intimy-medie (MT) karotid, v menší míře potom kvantitativní angiografii. Sonografické studie prokázaly příznivý vliv verapamilu (studie VHAS) i řady dihydropyridinů (studie ELSA s lacidipinem, studie IMT-Insight s nifedipinem GITS, studie PREVENT

s amlodipinem) s částečnou regresí známek aterosklerózy (5).

### Použití BKK v léčbě ICHS

BKK patří dnes již ke standardní farmakoterapii ischemické choroby srdeční (ICHS). Základem jejich účinku je dilatace koronárních tepen, prevence spasmů a rozvoj kolaterál, snížení spotřeby kyslíku v myokardu (v důsledku poklesu tlaku, dotížení a stažlivosti), redistribuce krve do ischemických oblastí, přímý antiischemický účinek i ovlivnění apoptózy. Druhá skupina – léky typu diltiazemu a verapamilu ještě snižují tepovou frekvenci i její odpověď na zátěž.

K profylaxi ischemie jsou u nás registrovány z dihydropyridinových BKK amlodipin a felodipin ve formě s prodlouženým účinkem, z non-dihydropyridinových BKK pak verapamil a diltiazem, optimálně opět ve formě s řízeným uvolňováním. Nejdelší zkušenosti jsou s použitím bradykardizujících BKK typu verapamilu, který byl testován již před více jak dvaceti lety a to ve studiích DAVIT I a II, kde neovlivňoval mortalitu nemocných s anginou pectoris. Jen při analýze podskupin byla statisticky významně nižší mortalita u nemocných bez známek srdečního selhání (7,7 % vs. 11,8 %,  $p = 0,02$ ). Retardované formy bradykardizujících BKK mohou být využívány jako alternativa beta blokátorů (BB) k léčbě anginózního syndromu, zvláště u nemocných, kde nemůžeme z důvodů kontraindikace použít BB. Dnes jsou z této indikace vytlačovány ivabradinem v kombinaci léčbě s dalšími antianginózními léky. Jsou také dpo-

ručovány u tzv. „syndromu X“, tj. u stenokardií při angiograficky normálních věnčitých tepnách s podílem vasospasmů.

BKK první generace dihydropyridinového typu s krátkodobým účinkem jsou kontraindikovány k léčbě ischemie myokardu. V současné době se doporučují k léčbě ischemie pouze BKK 2. event. 3. generace. Jejich pomalý nástup účinku s dlouhým trváním vysvětluje, proč nevyvolávají reflexní tachykardii. Nejsou důkazy o tom, že by léčba těmito preparáty zlepšovala prognózu, snad s výjimkou verapamilu, u nemocných po infarktu myokardu (IM) s dobrou funkcí levé komory a diltiazemu u nemocných po netransmurálním IM, kdy mají účinek podobný jako beta blokátory (6). Všechny přípravky dihydropyridinů vyšší generace zvyšují toleranci námahy, snižují četnost anginy pectoris a spotřebu pohotovostních nitrátů. Amlodipin u nemocných s normálním krevním tlakem a chronickou ICHS snížil výskyt kardiovaskulárních příhod v průběhu 24 měsíců sledování (studie CAMELOT) (7) a sekundárně preventivní studie PREVENT v r. 1997 ukázala zpomalení progresu aterosklerózy u normotenzních jedinců s ICHS (8). U většiny nemocných se používají v kombinaci s BB a nitráty.

### Použití BKK u nemocných se srdečním selháním

Verapamil, diltiazem ani nifedipin (dihydropyridiny 1. generace) do léčby srdečního selhání podmíněné snížením ejekční frakce levé komory (SSrEF) nepatří a jsou v této indikaci kontraindikovány. Negativně inotropní efekt řady z nich (diltiazem, verapamil) spojený s neuroendokrinní aktivací (jako odpověď na vasodilataci) vede nepříznivým účinkem k potencionálnímu zhoršení srdeční slabosti.

BKK 2. generace lze použít u SSrEF, pokud je pro jejich podání další indikace (např. hypertenze), nepatří však v žádném případě k lékům, o nichž by se u jednostranné srdeční nedostatečnosti dal očekávat podstatnější pozitivní efekt s ovlivněním mortality. Felodipin ve studii V-HeFT III, který byl podáván v retardované formě pacientům ve třídě NYHA II–IV, s průměrnou ejekční frakcí LK 30 %, v kombinaci se standardní terapií, signifikantně snížil krevní tlak, neovlivnil mortalitu ani četnost hospitalizací, zabránil však zhoršení fyzické výkonnosti a kvality života (9). Stejně tak amlodipin ve studii PRAISE

(Prospective Randomized Amlodipin Survival Evaluation) prokázal neutrální výsledky, proto můžeme tyto dva BKK II. generace použít k léčbě anginy pectoris či hypertenze i u nemocných s chronickým srdečním selháním.

U nemocných s nesystolickým srdečním selháním (SSpEF) se BKK používají jako antihypertenziva velmi často, nicméně důkazy o jejich dlouhodobé účinnosti jsou malé. Malá studie před mnoha lety ukázala při použití verapamilu zlepšení příznaků a zvýšení zátěžové kapacity (10).

## BKK v léčbě hypertenze

Blokátory kalciových kanálů jsou zařazeny mezi 5 základních tříd antihypertenziv. Mají převážně vazodilatační účinek. Jejich indikace je především u izolované systolické hypertenze starších osob, současné anginy pectoris, hypertrofie levé komory, ischemické choroby cév dolních končetin. BKK 2. a 3. generace lze užít i při léčbě hypertenze v těhotenství. Jejich užití u hypertenze je výhodné pro jejich neutrální metabolický efekt u prediabetických stavů a diabetiků. Neovlivňují sodíkovou a vodní rovnováhu, nepůsobí bronchokonstrikci, nezpůsobují ortostatickou hypotenzi, vedou k regresi hypertrofie levé komory srdeční, příznivě ovlivňují průtok krve ledvinou a periferním cévním řečištěm, neovlivňují plazmatickou reninovou aktivitu, snižují centrální krevní tlak.

První důkazy o prospěšnosti léčby hypertenze s použitím BKK přinesla studie Syst-Eur, která prokázala u pacientů  $\geq 60$  roků s izolovanou systolickou hypertenzí pokles výskytu cévních mozkových příhod o 42 %, pokles kardiiovaskulární mortality o 27 % a celkové úmrtnosti o 14 % (statisticky nesignifikantní) při léčbě nitrendipinem ve srovnání s placebem. Další 3 studie (STOP Hypertension 2 – isradipin, felodipin, NORDIL – retardovaný diltiazem a INSIGHT – nifedipin GITS) prokázaly stejnou účinnost dlouhodobě působících BKK v léčbě hypertenze jako diuretika nebo beta-blokátory a příznivý efekt nejen na snížení TK, ale i na kardiiovaskulární morbiditu a mortalitu. Studie ALLHAT prokázala dobrou účinnost léčby hypertenze dihydropyridinovým BKK amlodipinem. Na základě výsledků těchto 3 studií, zahrnujících 23 830 hypertoniků se prokázalo, že dnes máme spolehlivě doloženou účinnost v léčbě hypertenze pro následující dlouhodobě

působící blokátory kalciových kanálů: amlodipin, isradipin, felodipin, retardovaný diltiazem, nifedipin GITS a nitrendipin. Podobné účinky lze očekávat i od celé třídy BKK a proto jsou zásadní součástí kombinovaných antihypertenzních přípravků společně s ACE inhibitory (11). Obě lékové skupiny snižují krevní tlak vyvoláním vazodilatace a nepřímým natriuretickým účinkem, ale mechanismy, kterými je toto způsobeno, jsou odlišné a jsou vzájemně se doplňující. Zatímco ACE inhibitory jsou účinné u nemocných s vyšší hladinou reninu, BKK jsou účinnější u nemocných s nízkou hladinou reninu, a proto jejich kombinace pokrývá široké spektrum nemocných s hypertenzí. ACE inhibitory ruší stimulační vliv kalciových antagonistů na renin-angiotensinogenový a sympatický nervový systém. Clevidipin nebo nitrendipin se používá pro i.v. léčbu hypertenzní krize nebo peroperačně při hypertenzních reakcích (12).

## BKK v léčbě arytmií

BKK jsou označovány jako antiarytmika IV. třídy. K léčbě arytmií je indikován verapamil, který snižuje rychlost spontánní depolarizace v buňkách sinusového a AV uzlu a zpomaluje vedení ze síní na komory. U supraventrikulárních tachykardií s AV reentry mechanismem (AVNRT – AV nodální reentry tachykardie) je indikován v nitrožilním podání k verzi na sinusový rytmus. Léčebná účinnost verapamilu dosahuje až 70 %, účinek se dostavuje za několik minut po i.v. podání. V současnosti je verapamil vytlačován v této indikaci adenosinem, který má vyšší účinnost, kratší poločas a výhodnější bezpečnostní profil. Od profylaktického podávání BKK – verapamilu (buď dlouhodobě nebo v podobě pohotovostního podání tablety) se v prevenci vzniku paroxysmálních supraventrikulárních arytmií ustoupilo v důsledku možnosti trvalejší léčby pomocí katetrizačních ablačních technik. U fibrilace síní vede podávání verapamilu nebo diltiazemu většinou jen ke zpomalení komorové odpovědi. Jsou kontraindikovány u Wolfova-Parkinsonova-Whiteova syndromu. V 70. a 80. letech minulého století se verapamil zkoušel u nemocných v prevenci fibrilací nebo flutteru síní, studie VERAPAF s verapamilem ukázala jeho účinnost v prevenci recidiv fibrilace síní po elektrické verzi (13). Nicméně dnes je profylaktické podávání v této indikaci méně rozšířeno.

## BKK v léčbě hypertrofické kardiomyopatie

V léčbě hypertrofické kardiomyopatie jsou v rámci farmakoterapie doporučovány vyšší dávky verapamilu ( $3 \times 120$  mg) nebo diltiazemu ( $2 \times 180$  mg), které mají negativně inotropní účinek a vedou ke snížení kontrakce hypertrofického srdečního svalu a snížení obstrukce. Hlavně se využívají v léčbě hypertrofické kardiomyopatie bez obstrukce výtokového traktu.

## Další indikace BKK

Terapie vysokými dávkami BKK je používána také u plicní arteriální hypertenze, podmínkou je ale zachovaná vasoreaktivita – tj. schopnost dostatečné odpovědi plicních tepen při vasodilatačním podnětu hodnoceném pravostranou srdeční katetrizací. Tento nálezný se vyskytuje u cca 10 % nemocných a dlouhodobé příznivé odpovědi se dosáhne asi u 1/2 nemocných. Používá se nejčastěji diltiazem do cílové dávky 240–720 mg nebo amlodipin do dávky více než 20 mg. Léčba BKK nesmí být náhle přerušena pro nebezpečí „rebound“ fenoménu.

Další používanou indikací je Raynaudův fenomén, kde použití vyšších dávek dihydropyridinových BKK vede ke snížení četnosti, doby trvání a závažnosti záchvatů ischemie.

Nimodipin je určen k prevenci vasospasmu u subarachnoideálního krvácení.

## Vedlejší účinky BKK

Vzhledem k vazodilatačnímu působení lze nalézt při léčbě dihydropyridinovými BKK bolesti hlavy, únavu, epizody zčervenání – vyskytují se nanejvýše v 10–20 %. Časté jsou otoky dolních končetin, které souvisí s redistribucí tekutiny z cév do intersticia. Někdy jsou nesprávně považovány za projev srdečního selhávání. Mají souvislost s vazodilatací, která je příčinou zvýšení tlaku přenášeného do kapilárního řečiště. Zlepšení lze dosáhnout při kombinaci s ACEI nebo sartany, které vyvolává postkapilární vazodilataci vedoucí ke zlepšení žilního toku a zmírňuje nežádoucí účinky spojené s podáváním dihydropyridinových BKK.

U krátkodobých dihydropyridinů se objevuje reflexní tachykardie s bušením srdce, naproti tomu diltiazem a verapamil vedou ke zpomalení srdeční frekvence a prodloužení a-v vedení. Vliv na tvorbu vzruchu a zpomalení vedení vylučuje podávání verapamilu

a diltiazemu u sick sinus syndromu a při AV blokáдах II. a III. stupně. Při podávání kombinace verapamilu či diltiazemu s beta-blokátory hrozí nebezpečí bradykardie a srdečního selhání. Oba přípravky jsou poměrně silnými inhibitory izoenzymu CYP3A4, který metabolizuje řadu často používaných léků (např. simvastatin, atorvastatin, sildenafil, řadu psychofarmak a jiné), a membránového trans-

portního glykoproteinu P (P-gp). Výsledkem může být zvýšení hladin některých statinů (zvl. simvastatinu, makrolidových antibiotik, amiodaronu, steroidních hormonů a některých cytostatik). Při kombinaci verapamilu s digoxinem, který je substrátem transportního proteinu P-gp, je vhodné kontrolovat plazmatickou koncentraci digoxinu a redukovat jeho dávku. Verapamil u starších osob

vyvolává časté gastrointestinální potíže typu úporné zácpy (asi u 20–25 % léčených), nauzeu a dyspepsie. Toxické předávkování BKK vede k život ohrožujícím komplikacím zahrnující bradykardii, hypotenzi, metabolickou acidózu, hyperglykémii, plicní edém a šokový stav.

*Podpořeno projektem  
MUNI/A/1221/2017.*

## LITERATURA:

1. Ringer S. Regarding the action of hydrate of soda, hydrate of ammonia, and hydrate of potash on the ventricle of the frog's heart. *J Physiol.* 1882; 3: 195–202.
2. Kroneberg HG. In memoriam Albrecht Fleckenstein. *Cardiovasc Drug Rev* 1992; 10(1): 1–2.
3. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *New Engl. J. Med.* 1999; 341.
4. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose related increase in mortality in 1447-1457 patients with coronary disease. *Circulation* 1995; 2: 1326–1331.
5. Zanchetti A, Bond MG, Henning M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double blind, long term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.
6. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. IN-

- VEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 2805–2816.
7. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.
8. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; (102): 1503.
9. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of calcium antagonist felodipin as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril (V-HEFT

- III). *Circulation* 1997; 96: 856–863.
10. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981–986.
11. Kaplan NM. Low-dose combination therapy: the rationalization for an ACE inhibitor and a calcium channel blocker in higher risk patients. *Am J Hypertens* 2001; 14: 85–115.
12. Peacock F, Varon J, Ebrahimi R, Dunbar L, et al. Clevidipine for Severe Hypertension in Acute Heart Failure: A VELOCITY Trial Analysis. *Congest Heart Fail.* 2010; 16: 55–59.
13. De Simone A, De Paquale M, De Matteis C, et al. Verapamil Plus Antiarrhythmic drugs Reduce Atrial Fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VEPARAF Study). *Eur Heart J* 2003; 24: 1425–1429.