

ISQUEMIA MIOCÁRDICA COM ANGINA DO PEITO ESTÁVEL: AVALIAÇÃO CLÍNICO-ERGOMÉTRICA APÓS USO DE DILTIAZEM

MÁRIO F. C. MARANHÃO, IRAN DE CASTRO, FRANCISCO M. ALBANESI Fº, AUGUSTO BOZZA, AUGUSTO XAVIER DE BRITO, ANTÔNIO S. SBISSA
CURITIBA, PR

Objetivo - Avaliar o efeito do diltiazem versus placebo na angina estável (AE).

Métodos - Oitenta e sete pacientes com AE, idade média de 57 ± 9 anos, 82 brancos e 79 do sexo masculino. Avaliação duplo-cega, randomizada em 2 grupos de pacientes, diltiazem e placebo, 3 a 4 comprimidos ao dia (180 a 240 mg de diltiazem ao dia). Foram realizadas avaliações clínico-ergométrica, laboratorial e cine-coronariográfica (prévia).

Resultados - As médias do número de crises de angina, do consumo de nitrato sublingual por semana, da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica e diastólica em repouso e no final do período diltiazem, foram significativamente menores ($p < 0,05$) do que os respectivos valores do período placebo. O percentual do infradesnivelamento do segmento ST foi significativamente ($p < 0,05$) menor no grupo diltiazem quando comparado com o grupo placebo e o percentual de pacientes que atingiram estágios mais elevados no teste ergométrico foi significativamente maior no grupo diltiazem quando comparado com o grupo placebo. A frequência cardíaca e as pressões arteriais sistólica e diastólica no final do exercício do grupo diltiazem não variaram significativamente quando comparadas com o grupo placebo.

Conclusão - O diltiazem demonstrou ser capaz de reduzir as manifestações clínicas e eletrocardiográficas da isquemia miocárdica e de aumentar a tolerância ao esforço no teste ergométrico, em pacientes com angina estável.

Palavras-chave - insuficiência coronariana, angina estável, terapêutica.

MYOCARDIAL ISCHEMIA WITH STABLE ANGINA PECTORIS: CLINICAL ERGOMETRIC EVALUATION WITH DILTIAZEM

Purpose - To evaluate the efficacy of diltiazem versus placebo in patients with stable angina.

Methods - Eight-seven angina pectoris patients, mean age of 57 ± 9 , 82 white and 79 male were evaluated in a randomized, double-blind trial of two groups of patients diltiazem and placebo, 3 to 4 tablets a day (diltiazem 180 to 240 mg daily). The patients were evaluated after laboratory tests and clinical-ergometric examinations. A coronary arteriography was performed on study entry.

Results - The average of anginal attacks, number of weekly sublingual nitrate, heart rate, systolic and diastolic pressure at rest and at the end of diltiazem period were significantly lower ($p < 0,05$) regarding same periods on placebo. The percentage of depression for ST-segment was lower for diltiazem when compared with placebo ($p < 0,05$) and the percentage of patients that reach higher stages in the ergometric test was significantly better for diltiazem. Heart rate and systolic plus diastolic pressures after exercise did not differ in both groups.

Conclusion - Diltiazem reduced the clinical and electrocardiographical aspects and raises the effort tolerance during the ergometric test in patients with stable angina.

Key words - coronary artery disease, stable angina, therapeutic.

Arq Bras Cardiol 58/2:149-155 Fevereiro 1992

Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Hospital Universitário Pedro Ernesto UERJ, Hospital de Cardiologia das Laranjeiras e Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Correspondência: Mário F. C. Maranhão

Rua Carmelo Rangel, 262 - 80440 - Curitiba, PR.

Recebido para publicação em 2/9/1991

Aceito em 12/9/1991

A utilidade dos bloqueadores dos canais lentos de cálcio no tratamento da angina do peito vasoespástica têm sido estabelecida em estudos clínicos^{1,2}. Outras publicações tem demonstrado que tais agentes também podem ser eficazes na terapêutica da angina do peito estável^{3,4,5}.

O diltiazem é um derivado da benzotiazepina, com boa absorção oral, atingindo o pico sérico máximo em 30 a 60 minutos. A vida média é de 4 a 6 horas e a droga é primariamente metabolizada no fígado através da desacetilação. A biodisponibilidade parece ser por um processo de saturação: a vida média aumenta proporcionalmente com o aumento da dose, sugerindo que o fígado elimina parte da droga ingerida. Conseqüentemente, doses elevadas prolongam a duração do efeito da medicação. Aproximadamente 34% do diltiazem é eliminado através dos rins e o restante, pelo ciclo êntero-hepático, é eliminado pelas fezes.

Estudos clínicos e ergométricos demonstraram os efeitos favoráveis do diltiazem no tratamento da angina do peito estável^{6,7,8}.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do diltiazem versus placebo de forma duplo-cega e randomizada, na prevenção das manifestações isquêmicas da angina estável, através de dados clínicos e ergométricos.

MÉTODOS

Foram selecionados 87 pacientes, 79 do sexo masculino, 82 brancos, com idade entre 32 e 72 anos (média 57 ± 9). Todos apresentavam história clínica típica de angina do peito estável, havia pelo menos três meses, com três ou mais episódios de angina por semana e resposta isquêmica do miocárdio ao exercício, caracterizada por infra-desnivelamento com segmento ST $\geq 1,5$ mm retificado, horizontal ou descendente, com duração $\geq 0,08$ s, em teste ergométrico submáximo. Vinte pacientes tinham infarto do miocárdio prévio e dois haviam sido submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. O estudo cinecoronariográfico prévio evidenciara aterosclerose coronária, com lesão obstrutiva $\geq 70\%$ em uma artéria (35 casos), duas (36), três (5), tronco isolado (2) e tronco com mais de um vaso (6).

Considerou-se como critério de exclusão: gestação, infarto do miocárdio nos últimos 6 meses, angina instável, hipertensão arterial sistêmica grave, insuficiência cardíaca, valvopatias, arritmia cardíaca que necessita de tratamento medicamentoso, bloqueio atrioventricular do 2º e 3º grau, neoplasias, nefropatias documentadas por presença de hematuria e proteinúria, insuficiência hepática caracterizada por TGO e TGP com valores 20% acima do normal, bilirrubinas totais acima de 1,5 mg %, valores do hematócrito, hemoglobina, plaquetas e fosfatase alcalina acima do

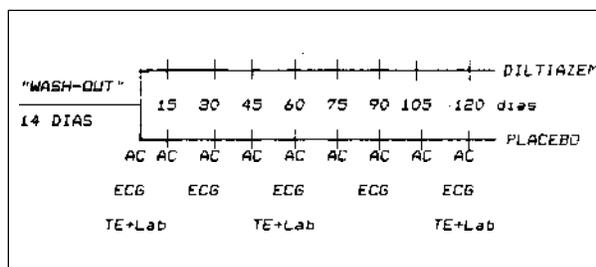


Fig. 1 - Cronograma de avaliação clínico-ergométrica e laboratorial.

normal e diabetes insulino-dependente. Também foram excluídos os pacientes que necessitassem fazer uso de anti-hipertensivos, cardiotônicos, antiarrítmicos, broncodilatadores, corticosteróides, antiinflamatórios não hormonais, imunossupressores, imunoestimulantes, antineoplásicos, anticonvulsivantes, insulina e tranqüilizantes.

O estudo multicêntrico (5 centros) foi conduzido de forma duplo-cega randomizada, comparativamente ao placebo, entre 2 grupos pareados por um período de 120 dias. Nas duas semanas que antecederam o estudo (período de "wash-out"), a medicação cardiovascular em uso pelo paciente foi suspensa, exceto nitratos sublinguais para as crises de angina. Em seguida, os pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: Grupo diltiazem com 44 pacientes, com idade média de $57,2 \pm 9$ anos, sendo 41 do sexo masculino e 41 de cor branca; Grupo placebo com 43 pacientes, com idade média de $56,1 \pm 11,6$ anos, sendo 38 do sexo masculino e 41 de cor branca. No grupo diltiazem a posologia diária variou de 180 a 240 mg por dia (3-4 comprimidos de 60 mg) e, no grupo placebo, os pacientes receberam 3 a 4 comprimidos ao dia.

Após o período de "wash-out" as avaliações clínicas foram realizadas, em ambos os grupos, nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120. Os eletrocardiogramas foram realizados nos dias 0, 30, 60, 90 e 120. Os testes ergométricos e os exames de laboratório foram realizados nos dias 0, 60 e 120 (Fig. 1).

Quando das avaliações clínicas, os seguintes parâmetros foram estudados: número de crises de angina do peito e o consumo de nitratos sublinguais por semana, frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e frequência respiratória (FR).

Os testes ergométricos foram realizados no período da manhã, sempre no mesmo horário, duas horas após a ingestão do último comprimido, sendo os pacientes instruídos a não fumarem nas duas horas que precediam ao exercício. Os testes foram em tapete rolante, seguindo-se

o protocolo de Bruce e monitorizando-se as derivações CM5, V2 e aVF, com registros da pressão arterial e eletrocardiograma ao final de cada estágio e após o exercício, nos 1º, 2º, 3º, 4º e 8º minutos de repouso. Consideraram-se como critérios para a interrupção do teste ergométrico: frequência cardíaca máxima, ocorrência de infradesnívelamento do segmento ST ≥ 3 mm, angina do peito ou exaustão, PAS e PAD no trabalho máximo, diferença percentual do infradesnívelamento do segmento ST para as máximas cargas correspondentes e estágio máximo atingido no teste ergométrico para as respectivas FC máximas.

O eletrocardiograma realizado a cada 30 dias teve a finalidade de avaliar o ritmo cardíaco, a duração dos intervalos PR, QRS e QTc e a morfologia do segmento ST e onda T.

Na avaliação laboratorial foram realizados os seguintes exames: hemograma completo, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, colesterol total, HDL colesterol, triglicérides, TGO, TGP, Gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, creatinina, uréia, ácido úrico plasmático, potassemia e urina tipo I.

A análise estatística referiu-se à comprovação dos resultados obtidos em cada etapa do período duplo-cego.

Para análise da avaliação clínica empregou-se o teste do “qui-quadrado”, e para as demais variáveis recorreu-se ao teste de diferença média de dados emparelhados, utilizando-se a distribuição “t” de Student.

O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Os resultados das variáveis analisadas nos dias 0 e 120 para os dois grupos estão expressos na tabela I.

Esses resultados indicam que as médias do número de crises de angina e de nitratos sublinguais consumidos por semana, da FC e da PAS e PAD,

foram significativamente menores ($p < 0,05$) no grupo diltiazem, quando comparados com o grupo placebo.

Os resultados das variáveis eletrocardiográficas analisadas nos dias 0 e 120 estão expressos na tabela II.

Esses resultados mostram que o ritmo cardíaco, intervalo PR, duração do QRS e do QTc permaneceram inalterados tanto no grupo diltiazem como no grupo placebo.

O segmento ST e a onda T no grupo diltiazem permaneceram inalterados em 61% dos casos, melhoraram em 36% e pioraram em 3% dos casos. No grupo placebo permaneceram inalterados em 65% dos casos, melhoraram em 19% e pioraram em 17% dos casos.

Os resultados das variáveis analisadas durante o teste ergométrico mostraram:

Frequência cardíaca máxima atingida ao final do esforço (figura 2).

Esses resultados indicam que a média da FC máxima atingida no final dos testes ergométricos, realizados no início do ensaio e ao final dos 2º e 4º meses de tratamento, não foram significativamente diferentes entre os grupos diltiazem e placebo.

Pressão arterial sistólica e diastólica atingida ao final do esforço (figura 3).

Os resultados demonstram que a média da PAS e PAD atingida no final dos testes ergométricos, realizados no início do ensaio e ao final dos 2º e 4º meses de tratamento, não foram significativamente diferentes entre os grupos diltiazem e placebo.

Diferença percentual do infradesnívelamento do segmento ST para as máximas cargas correspondentes – Análise comparativa entre o 2º mês x início do estudo e entre o 4º mês x 2º mês de tratamento (tabela III).

Esses resultados demonstraram que o percentual de infradesnívelamento do segmento ST, quando comparados os testes realizados no início

TABELA I Variáveis clínicas: grupos diltiazem e placebo.

	Diltiazem		Placebo	
	Dia 0	Dia 120	Dia 0	Dia 120
Nº crises/semana	4,7 ± 3,5	0,9 ± 1,5*	5,3 ± 4,3	2,7 ± 4,0*
Nº nitratos sl/semana	4,6 ± 4,4	0,9 ± 1,5*	5,0 ± 5,1	3,3 ± 5,2*
Frequência cardíaca (bpm)	74,6 ± 10,3	68,7 ± 9,6*	78,2 ± 11,4	76,7 ± 9,2
Pressão arterial sistólica (mmHg)	142,3 ± 21,3	132,3 ± 20,2*	140,1 ± 19,5	137,9 ± 21,3
Pressão arterial diastólica (mmHg)	87,0 ± 8,9	83,1 ± 9,6*	86,2 ± 11,6	85,8 ± 10,3
Frequência respiratória (mov/min)	17,9 ± 1,9	18,1 ± 1,4	20,4 ± 9,2	19,6 ± 8,9

Os valores indicam média e desvio-padrão

*significante para $p < 0,05$.

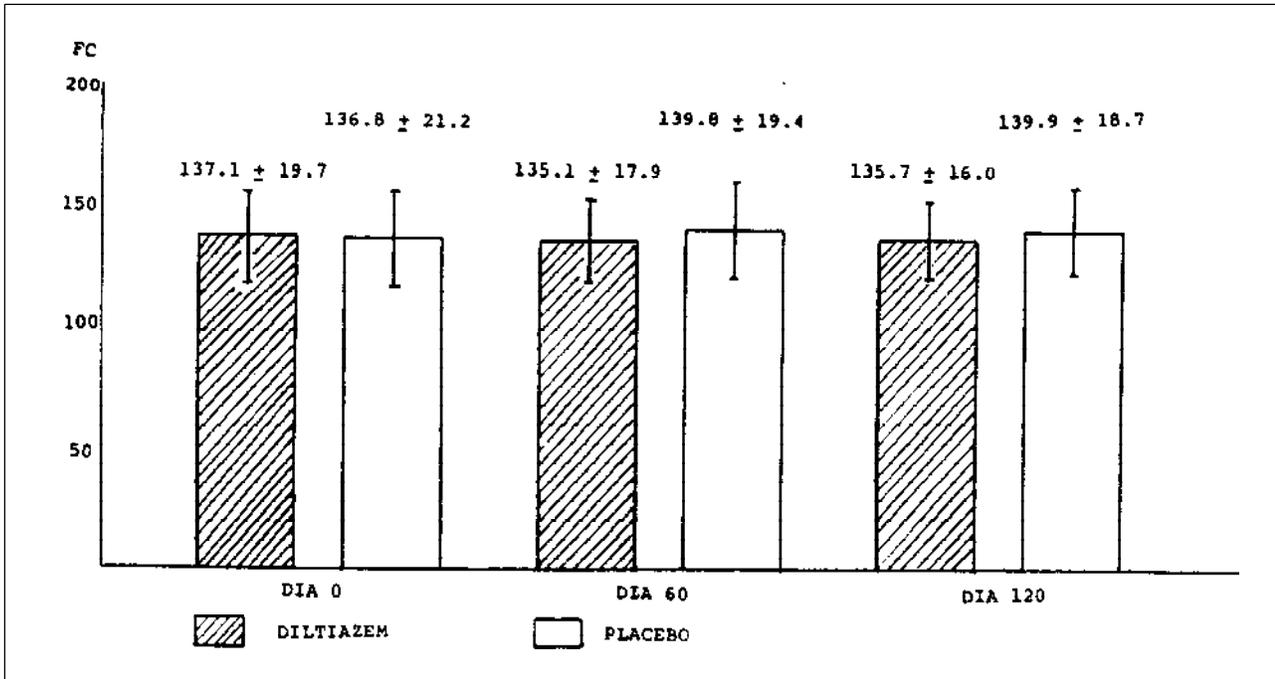


Fig. 2- Avaliação da frequência cardíaca máxima nos grupos diltiazem e placebo.

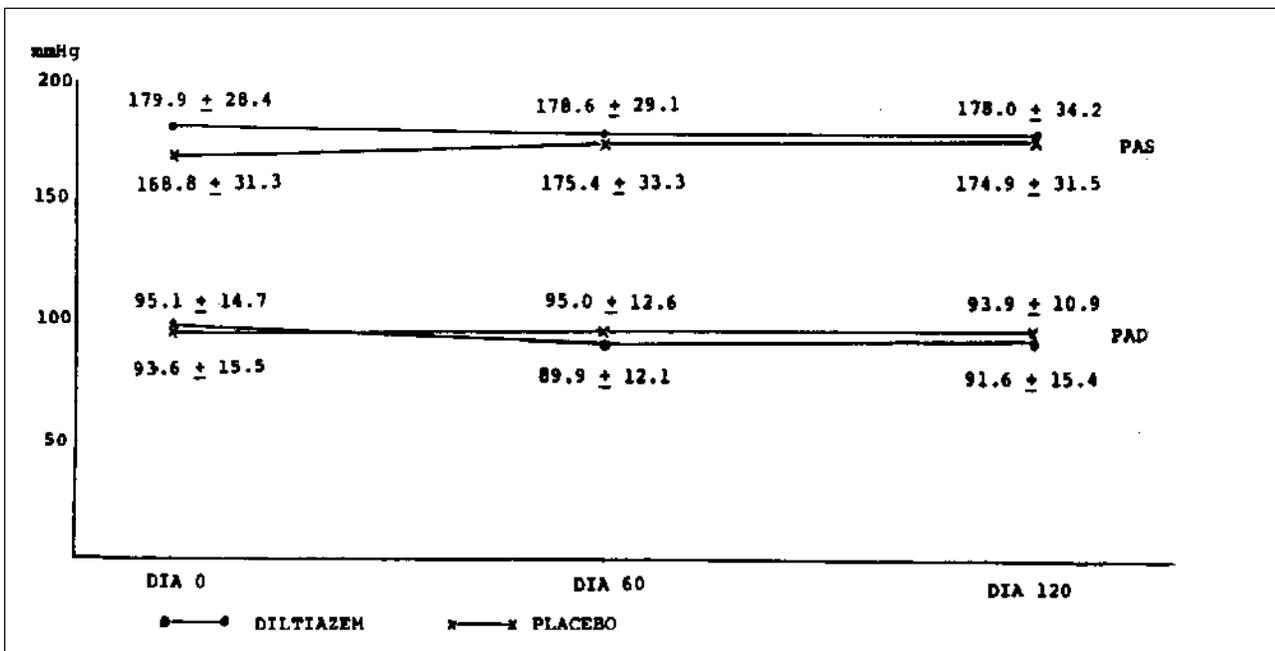


Fig. 3- Avaliação da pressão arterial sistólica e diastólica.

	Diltiazem		Placebo	
	Dia 0	Dia 120	Dia 0	Dia 120
Rítmo	Sinusal	Sinusal	Sinusal	Sinusal
Intervalo Pr	0,16 ± 0,02	0,17 ± 0,02	0,17 ± 0,02	0,16 ± 0,02
Duração QRS	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,11	0,10 ± 0,16
Duração QTc	0,37 ± 0,06	0,38 ± 0,04	0,37 ± 0,04	0,36 ± 0,03

do estudo e após dois meses de tratamento, foi significativamente menor no grupo diltiazem do que no grupo placebo. Por outro lado, não houve dife-

	Diltiazem	Placebo	t	p
2º mês x início	-30,5 ± 60,4	13,6 ± 78,5	2,87	< 0,001
4º mês x 2º mês	-0,75 ± 41,0	-3,52 ± 37,5	0,31	0,38

TABELA IV Estágio atingido no protocolo de teste ergométrico.

Estágio	Diltiazem			Placebo		
	Início	2º mês	4º mês	Início	2º mês	4º mês
mph inclinação						
1,7	0%	2%	2%	5%	-	-
1,7	10%	27%	2%	32%	23%	21%
2,5	12%	32%	40%	30%	53%	36%
3,4	14%	31%	47%	51%	19%	40%
4,2	16%	8%	9%	12%	-	3%
5,0	18%	-	-	3%	-	-

mph: milhas por hora.

TABELA V Número de eventos adversos de acordo com a intensidade nos dois grupos, durante 120 dias de tratamento (dez avaliações).

	Diltiazem (%)	Placebo (%)
Leve	20 (57)	32 (76)
Moderado	8 (23)	9 (21)
Intenso	7 (20)	1 (3)
Total	35 (100)	42 (100)

TABELA VI Número de eventos adversos nos dois grupos, durante 120 dias de tratamento (dez avaliações).

	Diltiazem (%)	Placebo (%)
Gastrointestinais	3 (8)	6 (14)
SNC	21 (60)	25 (60)
Cardiovasculares	8 (23)	8 (19)
Rash cutâneo*	2 (6)	2 (5)
Outros	1 (3)	1 (2)
Total	35 (100)	42 (100)

*Um paciente necessitou de corticosteróide para remissão do quadro, sendo retirado do estudo.

rença significativa entre o percentual de infradesnívelamento do segmento ST entre os testes ergométricos realizados ao final dos 2º e 4º meses de tratamento.

Estágio atingido nos testes ergométricos para as respectivas freqüências cardíacas máximas.

Análise comparativa da percentagem de pacientes em cada etapa do protocolo de Bruce nas diferentes situações: início do estudo e após 2º e 4º meses de tratamento (tabela IV).

Os resultados comparativos com o teste ergométrico inicial mostram que a percentagem de indivíduos que atingiram maiores estágios no protocolo de Bruce após os 2º e 4º meses de tratamento foi significativamente maior no grupo diltiazem quando comparado com o grupo placebo.

Quanto à sintomatologia clínica após quatro meses de tratamento, apenas 9% dos pacientes do grupo diltiazem tiveram angina do peito ao final do esforço, contra 61% do grupo placebo.

As análises laboratoriais não mostraram

diferenças significantes entre os dois grupos quando comparados nas diferentes fases do estudo.

Quinze pacientes no Grupo Diltiazem e dezoito no Grupo Placebo relataram o aparecimento de eventos adversos, no período de quatro meses de tratamento. Nas tabelas V e VI esses eventos são apresentados quanto ao número e tipo de ocorrências.

DISCUSSÃO

O mecanismo fisiopatológico essencial da insuficiência coronária é a desproporção entre a oferta e o consumo de oxigênio. O movimento extracelular do cálcio no miocárdio e nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos é responsável pela manutenção da contratilidade miocárdica e do tônus vascular. Os antagonistas dos canais de cálcio bloqueiam parcialmente este íon e constituem o maior avanço na terapêutica cardiovascular desde a introdução dos bloqueadores beta adrenérgicos^{9,10,11}. O número dos antagonistas do cálcio disponíveis tem aumentado rapidamente, e a eficácia terapêutica dos mesmos foi demonstrada no controle das arritmias¹², miocardiopatias^{13,14}, hipertensão^{15,16}, angina instável^{17,18} e angina estável^{19,20}. Esses agentes reduzem a FC, PAS e a PAD em repouso ou eventualmente durante o esforço. Tais efeitos são dose-dependentes porque a biodisponibilidade parece ser um processo que depende da saturação medicamentosa - doses elevadas prolongam a duração e o efeito da droga. Os efeitos benéficos dos antagonistas do cálcio no tratamento da angina do peito resultam fundamentalmente da diminuição do consumo de oxigênio miocárdico por diminuição da contratilidade miocárdica e por aumento do fluxo de oxigênio decorrente da diminuição do tônus vascular.

Os resultados dos estudos clínicos^{6,7} duplocegos, cruzados e randomizados têm demonstrado que o diltiazem na dose diária de 360 mg foi significativamente mais eficaz do que o placebo em reduzir a freqüência das crises de angina do peito, requerendo menor número de comprimidos de nitroglicerina sublingual.

Mateo e col⁸ demonstraram em estudo ergométrico que o diltiazem nas doses diárias de 120 mg e 360 mg não determina diferenças estatisticamente significantes no número de crises de angina, consumo de nitroglicerina sublingual, FC e PAS e PAD ao final do esforço. A intensidade de desnívelamento do segmento ST foi semelhante nas diferentes posologias.

Os efeitos do diltiazem na angina do peito

estável foram pouco estudados em nosso meio. No presente estudo multicêntrico, analisamos através de dados clínicos e ergométricos a eficácia da droga em prevenir as manifestações isquêmicas na angina estável, em doses estabelecidas (180 mg a 240 mg ao dia).

A análise estatística dos resultados mostrou que o diltiazem, em comparação ao placebo, reduziu a freqüência das crises de angina do peito e o consumo de nitratos sublinguais, a FC e a PAS e PAD em repouso. O segmento ST e a onda T. no eletrocardiograma de repouso, mantiveram-se inalterados na maioria dos pacientes; porém, em 1/3 deles houve melhora da repolarização ventricular. A FC e as PAS e PAD no final do exercício não variaram significativamente quando comparadas com as obtidas com o placebo. Por outro lado, houve diferença significativa no percentual do desnivelamento do segmento ST e na duração total do exercício. Esses resultados estão de acordo com os obtidos por outros autores, em estudo com metodologia similar.

A melhora da performance de exercício observada com o diltiazem resulta provavelmente da redução do consumo de oxigênio miocárdico e do aumento da oferta de oxigênio. Tradicionalmente é aceito que os antagonistas do cálcio melhoram a perfusão miocárdica, reduzindo a vasoconstrição a nível da lesão estenótica, aumentando o fluxo colateral às regiões isquêmicas, ou ainda melhoram o relaxamento ventricular esquerdo^{21, 22, 23}. Várias observações sugerem que estes medicamentos têm efeito antianginoso de forma semelhante aos betabloqueadores, embora em locais de ação distintos. Ambos atuam na melhora da angina de esforço, atuando na redução da FC e da PA durante o exercício submáximo. No presente estudo, esta variação não foi marcada. Os antagonistas do cálcio previnem a constrição de lesões estenóticas epicárdicas através de ação dilatadora direta da vasculatura coronariana²². Ambas as drogas determinam redistribuição do fluxo do subendocárdio isquêmico, sendo que os antagonistas do cálcio o fazem por dilatação de vasos colaterais²⁴ e os betabloqueadores por aumento do tempo de perfusão diastólico²⁵.

Os eventos adversos foram muito semelhantes para os dois grupos, de intensidade leve em sua grande maioria, sendo que apenas um paciente do grupo diltiazem interrompeu o estudo por tratamento (corticosteróide) de um "rash" cutâneo inten-

so.

Os resultados do presente estudo indicam que o diltiazem reduz as manifestações clínicas e eletrocardiográficas da isquemia miocárdica e aumenta a tolerância ao esforço, em pacientes com angina estável.

REFERÊNCIAS

1. Schreoder JS, Rosenthal S, Ginsburg R, Lamb I – Medical therapy of Prinzmetal's variant angina. *Chest*, 1980; 78: Suppl: 231-3.
2. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Niwa K, Tanaka H – Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm: effects of various drugs. *Am J Cardiol*, 1979;43: 647-52.
3. HOSSAK KF, BRUCE RA – Improved exercise performance in persons with stable angina pectoris receiving diltiazem. *Am J Cardiol*, 1981; 47: 95-101.
4. Pool PE, Seagren SC, Bonomo JA, Salel AF, Dennish GW – The treatment of exercise inducible chronic stable angina with diltiazem. *Chest*, 1980; 78: Suppl: 234-8.
5. Von Dijk RB, Lie Ki, Crijns HJGM – Diltiazem in comparison with metoprolol in stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 1988; 9: 1 194-9.
6. Lindenberg Barry S, Weiner Donald A, Carolyn H, Cutler Sally S, Ryan Thomas J, Klein Michael D – Efficacy and safety incremental doses of Diltiazem for the treatment of Stable Angina Pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 1983 1129-33.
7. Petru Michael A, Crawford Michael H, Kenedy Gemma T, O' Rourke Robert A – Long-term efficacy of high-dose diltiazem for chronic stable angina pectoris 16 month serial studies with placebo controls. *Am Heart J*. 1985; 109: 99-103.
8. Mateo G O, Hollenberg M – Improved efficacy of high-dose versus medium and low dose diltiazem therapy for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1984; 53: 669- 73.
9. Ellratt C, Chew CYC, Singh BN – Therapeutic implications of slow channel blockage in cardio circulatory disorders. *Circulation*, 1980; 63: 669-79.
10. Fleckenstein A – Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1977;17: 149.
11. Zelis R, Flaim SF – Calcium influx blockers and vascular smooth muscle: do we really understand the mechanism? *Am Intern Med*, 1981; 94:124 6.
12. Krikler DM, Spurrel RAJ – Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Postgrad Med J*, 1974; 50: 447-53.
13. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE – Verapamil therapy. A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation*, 1979; 60,1208-13.
14. Hopf R, Kaltenbach M, Kober G – Verapamil in the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. In: Zanchetti A, Krikler DM, Calcium antagonism in cardiovascular therapy. Experience with verapamil. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1981; 353-62.
15. Gould BA, Mann S, Kieso, Subramanian VB, Raftery EB – The 24 hour ambulatory blood pressure profile with verapamil. *Circulation*, 1982; 65:22-7.
16. Hornung RS, Gould BA, Jones RI, Sonecha TN, Raftery EB – Nifedipine tablets for systemic hypertension. A study using continuous ambulatory intra-arterial recording. *Am J Cardiol*, 1983; 51:1323-7.
17. Severi S, Davies GJ, Masseri A, Marzollo P, L'Abbate A – Long term prognosis of variant angina with medical treatment. *Am J Cardiol*, 1980; 46:226-32.
18. Gelman JS, Feldman RL, Scott E, Pepine CJ – Nicardipine for angina pectoris at rest and coronary arterial spasm. *Am J Cardiol*, 1985; 56: 232-6.
19. Corbalan R, Gonzales R, Chamono G, Munoz M, Rodrigues JA, Casanegra P – Effect of calcium inhibitor nifedipine, on exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Chest*, 1981; 79: 302 5.
20. Lindenberg BS, Weiner DA, McCabe CH, Cutler SS, Ryan TJ, Klein MD – Efficacy and safety incremental doses of diltiazem for treatment of stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 2: 1129-33.
21. Matsuzaki M, Gallagher KP, Patrilli Jet al – Effects of a calcium entry blocker (diltiazem) on regional myocardial flow and function during exercise in conscious dog. *Circulation*, 1984; 63: 810-4.
22. Bache RJ, Tockman BA – Effects of nitroglycerin and nifedipine on subendocardial perfusion in the presence of a flow-limiting coronary stenosis in the awake dog. *Circ Res*, 1982; 50: 678-87.

23. Bonow RO, Leon MB, Rosing DR et al – Effects of verapamil and propranolol on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with coronary artery disease radionuclide angiographic study at rest and during exercise. *Circulation*, 1981; 65:1337-50.
24. Gaglione A, Hess OM, Corin WJ, Hitter M, Grimm J, Krayenbühl HP – Is there coronary vasoconstriction after intracoronary beta adrenergic blockade in patients with coronary artery disease? *J Am Coll Cardiol*, 1987; 10: 299-310.
25. Matsuaki M, Patrilli J, Tajimi T, Miller M, Kemper WS, Ross J Jr. – Effects of betablockade on regional myocardial flow and during exercise. *Am J Physiol*, 1984; 247: H52-H60.