

Blokatori kalcijevih kanala

Calcium Channel Blockers

Luka Zaputović¹, Žarko Mavrić¹, Dinko Vitezić²

¹Klinika za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

KBC Rijeka

51000 Rijeka, T. Stržića 3

²Katedra i Zavod za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

KBC Rijeka

51000 Rijeka, Braće Branchetta 20

Sažetak Blokatori kalcijevih kanala (BKK) skupina su lijekova koja inhibicijom kalcijevih kanala mijenja funkciju mnogih stanica. U kardiovaskularnom sustavu BKK izazivaju perifernu i koronarnu vazodilataciju, a inhibicijom kardiomiocita djeluju negativno inotropno. Neki predstavnici djeluju na provodni sustav blago snižavajući frekvenciju srca i usporavajući atrioventrikularno provođenje. Zbog opisanih učinaka BKK se rabe u liječenju arterijske hipertenzije, angine pektoris i supraventrikularnih tahiaritmija. S obzirom na vaskularnu selektivnost BKK dijelimo u vazoselektivne dihidropiridine i nevazoselektivne nedihidropiridine. Vaskularna selektivnost je omjer između njihova vazodilatacijskog i negativnog inotropnog učinka. Vrlo široku primjenu u brojnim kardiovaskularnim i nekardiovaskularnim indikacijama BKK danas zahvaljuju povoljnim farmakološkim svojstvima: visokoj učinkovitosti, metaboličkoj neutralnosti, rijetkim kontraindikacijama, dobroj mogućnosti kombiniranja s drugim lijekovima, poželjnoj farmakokinetici i rijetkim nuspojavama.

Ključne riječi: kardiovaskularni lijekovi, blokatori kalcijevih kanala, klinička farmakologija

Summary Calcium channel blockers (CCBs) are a group of drugs which alter the function of many cells by inhibiting calcium channels. In the cardiovascular system, CCBs cause peripheral and coronary vasodilatation, and exert negative inotropic effects by inhibiting cardiomyocytes. Some CCBs act on the conduction system by slightly lowering heart rate and decelerating atrioventricular conduction. Due to these effects, CCBs are used in the treatment of arterial hypertension, angina pectoris and supraventricular tachyarrhythmias. Based on their vascular selectivity, CCBs can be classified as vasoselective dihydropyridines and non-vasoselective non-dihydropyridines. Vascular selectivity is the ratio between their vasodilating and negative inotropic effects. CCBs are widely used in a number of cardiovascular and non-cardiovascular indications thanks to their favorable pharmacological properties: high efficiency, metabolic neutrality, rare contraindications, good possibilities of combination with other drugs, favorable pharmacokinetics and rare undesirable effects.

Key words: cardiovascular medicines, calcium channel blockers, clinical pharmacology

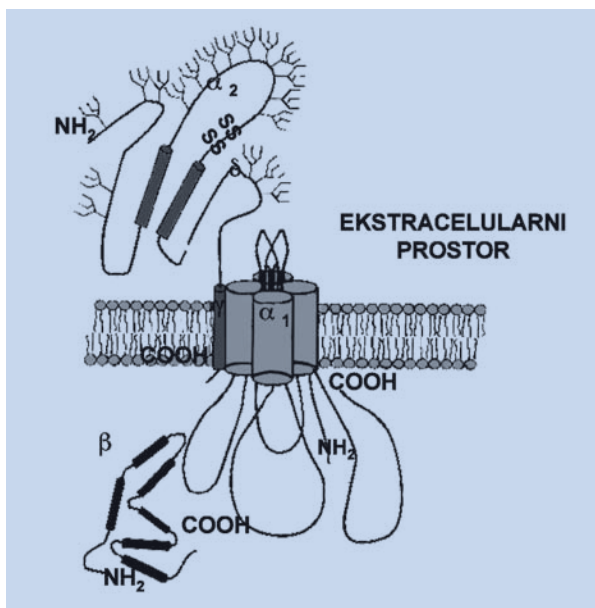
Blokatori kalcijevih kanala (BKK) važna su skupina lijekova koja inhibicijom kalcijevih kanala može mijenjati funkciju mnogih stanica. Nazivaju ih i antagonistima kalcijevih kanala. Kao i kod drugih lijekova (npr. beta-blokatora) blokada kalcijevih kanala nije apsolutna, nego samo djelomična, ovisna o primijenjenom lijeku i dozi. Otac farmakološkog koncepta kalcijevog antagonizma bio je njemački fiziolog Albrecht Fleckenstein, koji je 1967. godine prvi u *in vitro* pokusima inhibirao funkcije nekih stanica ovisne o kalciju, primijenivši verapamil, prvi BKK (1).

U kardiovaskularnom sustavu BKK smanjuju kontrakciju i tonus glatkih mišićnih stanica u stijenci perifernih krvnih žila i koronarnih arterija, izazivajući perifernu i koronarnu vazodilataciju. Smanjujući kontraktilnost kardiomiocita, neki BKK mogu iskazati neželjeni negativni inotropni uč-

inak. Određeni predstavnici ove skupine djeluju na provodni sustav srca (stanice SA i AV-čvora) blago snižavajući frekvenciju srca i usporavajući atrioventrikularno provođenje. Zbog povoljnih učinaka u kardiovaskularnom sustavu BKK se već dugo i široko rabe u liječenju arterijske hipertenzije, angine pektoris i supraventrikularnih aritmija (1).

Grada, funkcija i vrste kalcijevih kanala

Kalcijevi su kanali velike transmembranske molekule široko rasprostranjene po mnogim stanicama, koje omogućavaju selektivni ulaz kalcijevih iona u stanicu nakon njezine aktivacije, odnosno membranske depolarizacije (slika 1).



Slika 1. Molekularna arhitektura kalcijskog kanala

Porast intracelularnog kalcija izaziva staničnu aktivaciju ovisnu o vrsti stanice: u mišićnih stanica kontrakciju, u neurona oslobađanje neurotransmitera, u endokrinih stanica sekreciju, u raznih drugih stanica porast metabolizma i pojačanu ekspresiju gena. Kalcijски su kanali stoga važan regulator stanične aktivnosti u kardiovaskularnom sustavu (2).

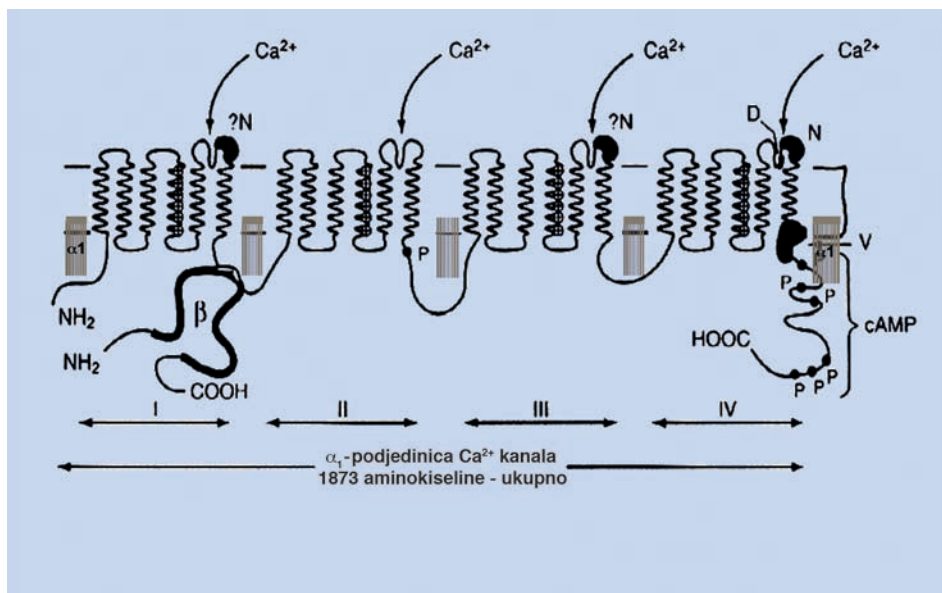
Kalcijски kanal građen je od četiri podjedinice visoke molekularne mase: α_1 (alfa 1), α_2 (alfa 2), β (beta) i γ (gama) (slika 1). Podjedinica α_1 sadrži pore za kalcijске ione i veznja mjesta za BKK, a ima četiri glavne domene, svaku sa šest transmembranskih jedinica. Četiri α_1 -podjedinice cirkularno postavljene pridonose normalnoj funkciji pora za ulaz kalcija (slika 2).

Specifičnim vezanjem za određena mjesta na α_1 -podjedinici BKK inhibiraju ulaz kalcijских iona u stanicu, smanjuju njezinu funkciju i tako ostvaruju svoje farmakološko djelovanje (1, 3).

Postoji šest vrsta kalcijских kanala, koji se međusobno razlikuju po brzini kondukcije, pragu i duljini aktivacije, staničnoj distribuciji i funkciji (tablica 1). Kalcijски kanali **N**, **P**, **Q** i **R**-tipa nalaze se u živčanom sustavu i sudjeluju u regulaciji oslobađanja neurotransmitera. Za kardiovaskularnu kliničku farmakologiju posebno su važni kalcijски kanali **L** (od engl. *long-acting*) i **T**-tipa (od engl. *transient*). Kalcijски kanali T-tipa imaju niži prag i kraću duljinu aktivacije te manju brzinu kondukcije, a nalaze se u kardiovaskularnom sustavu (krvnim žilama i stanicama SA-čvora), mozgu, bubrezima i nadbubrežnim žlijezdama. Imaju ulogu u regulaciji vaskularnog tonusa, simpatičke i srčane pejsmejske aktivnosti, lučenju aldosterona i renina (1, 4). Prvi specifični antagonist kalcijских T-kanala, tetralinski derivat **mibefradil**, bio je zbog povoljnih farmakodinamskih svojstava (koronarne i periferne vazodilatacije, blagog snižavanja frekvencije srca, nepostojanja negativnog inotropnog učinka te neizazivanja povećane simpatičke i neurohormonske aktivnosti) privlačna mogućnost u liječenju hipertenzije, ishemijske bolesti srca i kroničnog zatajivanja srca (5). Unatoč velikim očekivanjima, zbog težih nuspojava i negativnih rezultata u bolesnika sa zatajivanjem srca u studiji **MACH-1** (6), mibefradil se brzo povučeno iz primjene. Kalcijски kanali L-tipa široko su rasprostranjeni, a od praktičnog značenja u kardiologiji je njihova prisutnost u krvnim žilama i srcu. Svi BKK koji se danas rabe djeluju na kanale L-tipa.

Klasifikacija antagonista kalcijских kanala

Prema kemijskoj pripadnosti i farmakodinamskim svojstvima BKK se dijele u četiri osnovne skupine: dihidropiridine,



Slika 2. Molekularna struktura kalcijskog kanala L-tipa

Legenda:

N - nifedipin;

D - diltiazem;

V - verapamil

Tablica 1. Vrste kalcijevih kanala

Svojstva	Tip kanala					
	L	T	N	P	Q	R
brzina kondukcije	~25	~8	~12-20	~10	?	?
prag i duljina aktivacije	visok, duga	nizak, kratka	visok	srednji	visok	srednji
distribucija	široka	KVS, mozak, NBŽ, bubrež	živčani sustav			
funkcija	regulacija kontrakcije	pejsmejkerska aktivnost	oslobađanje neurotransmitera			

Legenda: KVS = kardiovaskularni sustav; NBŽ = nadbubrežna žlijezda

benzotijazepine, fenilalkilamine i tetraline. Prve tri skupine djeluju na L-kanale, a tetralini na T-kanale (4, 7). S obzirom na vrijeme otkrića i farmakokinetička svojstva određeni lijek unutar svake skupine može pripadati prvoj, drugoj ili trećoj generaciji (tablica 2). Druga i treća generacija BKK razvijana je radi potrebe za poboljšanjem nepovoljnih farmakokinetičkih svojstava prve generacije. Naime, brz nastup djelovanja BKK prve generacije, posebice nifedipina kao osnovnog predstavnika dihidropiridina, izazivao je brojne nepoželjne i potencijalno opasne nuspojave: nagli pad arterijskog tlaka s posljedičnom simpatičkom aktivacijom i refleksnom tahikardijom opasnom u koronarnih bolesnika, zatim crvenilo lica i glavobolju. Pored toga, kratak poluživot i djelovanje BKK prve generacije bitno su smanjivali suradljivost bolesnika, zbog potrebe uzimanja lijeka tri puta na dan. Stoga su razvijani novi oblici BKK prve generacije s postupnim oslobađanjem i otkriveni potpuno novi lijekovi s produženim djelovanjem te mogućnošću doziranja jednom na dan. Danas se u liječenju hipertenzije i angine pektoris uglavnom propisuju dihidropiridini treće generacije (4, 7).

Vaskularna selektivnost i farmakodinamske razlike među pojedinim skupinama

Pod vaskularnom selektivnošću nekog BKK razumijeva se omjer između njegova vazodilatacijskog učinka u odnosu prema njegovu negativnom inotropnom učinku. Različito djelovanje na krvne žile i srce moguće je zbog djelomice različitog intracelularnog mehanizma kontrakcije glatkih mišićnih stanica krvnih žila i kardiomiocita. S obzirom na vaskularnu selektivnost BKK dijelimo u dihidropiridine (engl. *nifedipine-like CCBs*) i nedihidropiridine (engl. *verapamil-like CCBs*). Nedihidropiridini (verapamil, diltiazem) nisu vaskuloselektivni (omjer djelovanja na krvne žile i miokard 1:1), a dihidropiridini su vaskuloselektivni. Tako je u nifedipina i amlodipina navedeni omjer 10:1, a u nekih dihidropiridina druge i treće generacije, lacidipina, felodipina i lerkanidipina čak 100:1 do 1000:1. Stoga su noviji dihidropiridini snažni periferni i koronarni vazodilatatori, nemaju veći negativni inotropni učinak, ne mijenjaju frekvenciju srca

Tablica 2. Klasifikacija antagonista kalcijevih kanala

Skupina (specifičnost)	Prva generacija	Druga generacija		Treća generacija
		novi oblici	nove tvari	
Dihidropiridini (L-kanali)	nifedipin nikardipin	nifedipin SR nikardipin SR felodipin SR	benidipin isradipin manidipin felodipin nilvadipin nimodipin nisoldipin nitrendipin	amlodipin lacidipin lerkanidipin
Benzotijazepini (L-kanali)	diltiazem	diltiazem SR		
Fenilalkilamini (L-kanali)	verapamil	verapamil SR	galopamil	
Tetralini (T-kanali)	mibefradil			

Legenda: SR = engl. *slow release* (sporog oslobađanja)

i AV-kondukciju. Za razliku od dihidropiridina, nedihidropiridini su slabi vazodilatatori, značajno smanjuju kontraktilnost miokarda, blago usporavaju srčanu frekvenciju i usporavaju AV-kondukciju (tablica 3). Ove razlike u farmakodinamskim svojstvima pojedinih skupina BKK rabe se u odgovarajućim terapijskim indikacijama (1, 7-9).

Tablica 3. Farmakodinamske razlike među pojedinim antagonistima kalcijevih kanala

	nifedipin	diltiazem	verapamil
Periferna vazodilatacija	↑ ↑ ↑	↑	↑
Koronarne arterije			
- tonus	↓ ↓ ↓	↓	↓
- protok	↑ ↑ ↑	↑	↑
Kontraktilnost	0, ↓	↓	↓
Frekvencija srca	↑ ↑	↓	↓
AV-kondukcija i ERP	0	↓	↓

Legenda: ↑ = povećava; ↓ = smanjuje; 0 = ne mijenja; AV = atrioven-trikularna; ERP = efektivni refraktorni period

Terapijske indikacije

BKK se primjenjuju u sljedećim kardiovaskularnim indikacijama:

- arterijska hipertenzija
- angina pectoris
- supraventrikularne tahiaritmije
- hipertrofijska kardiomiopatija
- plućna hipertenzija
- cerebrovaskularna bolest
- subarahnoidalno krvarenje
- periferna arterijska bolest.

Povoljan terapijski učinak BKK opisan je i u nekardiovaskularnim bolestima: ahalaziji, astmi, dismenoreji, prijetjećem prijevremenom porođaju i migreni. Vrlo široku primjenu u kardiovaskularnim bolestima novi BKK danas imaju zbog visoke učinkovitosti, metaboličke neutralnosti, rijetkih kontraindikacija, dobre mogućnosti kombiniranja s drugim skupinama lijekova, povoljne farmakokinetike i niske učestalosti nuspojava (7-9).

Arterijska hipertenzija

Prema Europskim smjernicama za hipertenziju BKK su jedna od pet osnovnih skupina antihipertenziva, uz diuretike, beta-blokatore, ACE-inhibitore i blokatore angiotenzinskih receptora (10). Smjernice ističu da svi antihipertenzivi osnovni terapijski učinak ostvaruju samim snižavanjem arterijskog tlaka, bez obzira na skupinu. Stoga je liječenje hipertenzije moguće započeti lijekom iz bilo koje skupine. Dilema o prvom lijeku izbora danas je manja negoli prije, jer

većina bolesnika za postizanje i održavanje ciljnih vrijednosti tlaka zahtijeva više od jednog lijeka, odnosno kombinirano liječenje. Ipak, u mnogim stanjima i koegzistirajućim bolestima neke skupine antihipertenziva imaju prednost, zbog višestruko korisnog djelovanja (10). Zbog svoje metaboličke neutralnosti inhibitori renin-angiotenzinskog sustava (RAS) (ACE-inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora) i BKK imaju prednost u hipertoničara s metaboličkim sindromom i povećanim rizikom od nastanka dijabetesa (10, 11). Tijazidski diuretici i beta-blokatori (posebno atenolol) nisu metabolički neutralni, djeluju negativno na homeostazu glukoze i osjetljivost na inzulin te nepovoljno mijenjaju lipidni profil (povisuju trigliceride i snižuju zaštitni HDL-kolesterol). Stoga ih u prethodno spomenutih bolesnika treba izbjegavati, posebno njihovu kombinaciju (10, 11). Ipak, diuretici i beta-blokatori nisu u tom smislu homogena skupina lijekova, jer neki diuretici (indapamid) i beta-blokatori treće generacije (karvedilol, bisoprolol, nebivolol) nemaju klinički značajne negativne metaboličke učinke. Hipertenziju treba liječiti lijekom ili kombinacijom lijekova koji se uzimaju jednom na dan, a izbor antihipertenziva činiti prema sljedećim kriterijima (10):

1. prethodno povoljnom ili nepovoljnom individualnom iskustvu bolesnika s određenim lijekom;
2. učinku određene skupine antihipertenziva na prisutne čimbenike kardiovaskularnog rizika (ukupni individualni profil kardiovaskularnog rizika);
3. prisutnosti supkliničkog oštećenja ciljnih organa, kardiovaskularne ili renalne bolesti te dijabetesa, zbog mogućnosti boljeg liječenja određenom skupinom;
4. prisutnosti drugih stanja i bolesti kao kontraindikacije za određenu skupinu;
5. mogućih negativnih interakcija s drugim lijekovima koje bolesnik uzima zbog drugih razloga;
6. cijene lijeka, koja nikada ne smije biti ispred djelotvornosti, podnošljivosti i zaštite pojedinog bolesnika.

S obzirom na dosadašnje kliničko iskustvo i dokaze kontroliranih randomiziranih istraživanja, dihidropiridinski BKK imaju prednost pred drugim antihipertenzivima u sljedećim stanjima (10, 11):

- izolirana sistolička hipertenzija
- angina pectoris
- hipertrofija lijeve klijetke
- karotidna/koronarna ateroskleroza
- trudnoća
- hipertenzija u Crnaca.

Europske smjernice navode i stanja s mogućom prednošću za primjenu nedihidropiridinskih BKK (verapamila ili diltiazema) (10):

- angina pectoris
- karotidna ateroskleroza
- supraventrikularna tahikardija.

Moguće kontraindikacije za primjenu dihidropiridina su ta-

hiaritmije i sistoličko zatajivanje srca, a apsolutne kontraindikacije za nedihidropiridine su AV-blok drugog i trećeg stupnja te sistoličko zatajivanje srca (10). Zbog izvanrednih farmakoloških svojstava dihidropiridini treće generacije (amlodipin, lacidipin, lerkandipin) danas pripadaju najčešće propisivanim antihipertenzivima, sve češće u fiksnim kombinacijama s ACE-inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih receptora i tiazidskim diureticima (10-12). Ovakve fiksne kombinacije povećavaju uspješnost liječenja, a mogu smanjiti nuspojave pojedinih komponenata, u dihidropiridina edeme gležnjeva (10-12).

Metaanalizom je pokazano da BKK i ACE-inhibitori u hipertoničara smanjuju rizik od koronarnih događaja i moždanog udara (13). Iako je ovaj protektivni učinak u obje skupine bio proporcionalan sniženju sistoličkog tlaka, BKK su za isti stupanj sniženja tlaka više štitali od moždanog udara, a ACE-inhibitori od koronarnih događaja. Postoje i mnogi drugi dokazi da pojedine skupine antihipertenziva svoj specifični organoprotektivni učinak djelomice ostvaruju neovisno o antihipertenzivnom djelovanju (10).

Isbemijska bolest srca

BKK imaju višestruke povoljne učinke na ishemično srce (slika 3). Nedihidropiridini smanjuju frekvenciju srca, periferni vaskularni otpor, venski priljev i kontraktilnost miokarda, smanjujući potrošnju kisika. Istodobno snižavaju tlak u klijetkama i povećavaju koronarni protok, čime se povećava opskrba kisikom i smanjuje deficit, prisutan u ishemijskoj bolesti srca. Dihidropiridini treće generacije su znatno jači periferni i koronarni vazodilatatori, ali za razliku od nedihidropiridina ne utječu značajno na frekvenciju srca i kontraktilnost miokarda (14).

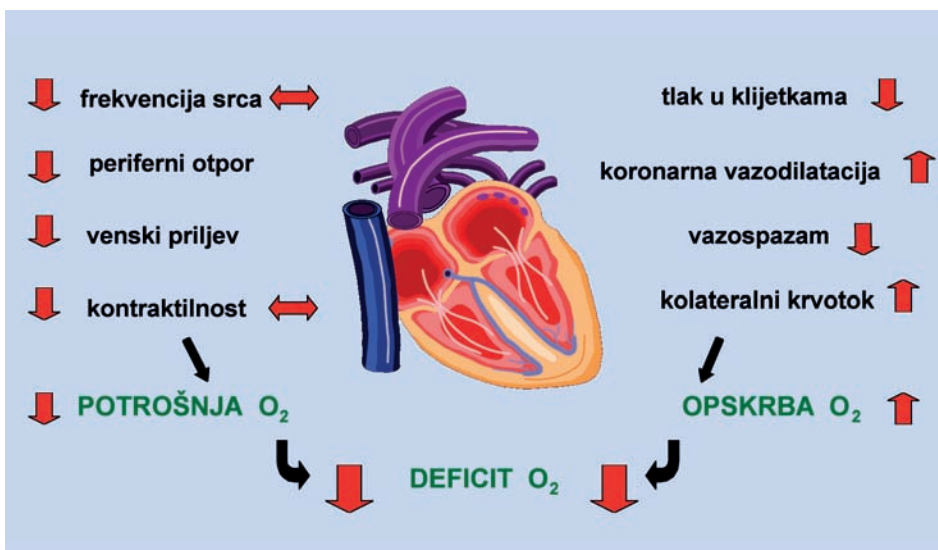
Optimalan izbor lijekova u ishemijskoj bolesti srca općenito ovisi o kliničkoj slici, odnosno kliničkom obliku bolesti (posebno patofiziologiji i vrsti angine pektoris), hemodi-

namskom profilu bolesnika (funkciji lijeve klijetke) te kontraindikacijama, mogućim nuspojavama i interakcijama potencijalnih lijekova. Dihidropiridini treće generacije lijek su izbora u vazospastičkoj (Prinzmetalovoj) angini pektoris, angini na hladnoću i mikrovaskularnoj angini. U angini pektoris u naporu, miješanoj angini (u naporu i mirovanju) i nijemoj ishemijskoj prvom lijeku izbora su beta-blokatori, uz moguću kombinaciju s BKK (15). U bolesnika s akutnim infarktom miokarda BKK su kontraindicirani, pogotovo nedihidropiridini zbog negativnog inotropnog djelovanja (16). U postinfarktnoj profilaksi treba primjenjivati beta-blokator, acetilsalicilnu kiselinu, statin i ACE-inhibitor, uz kontrolu čimbenika koronarnog rizika. BKK su dobra dodatna terapijska mogućnost u bolesnika s hipertenzijom i/ili angini pektoris (10, 15, 16).

Supraventrikularne tahiaritmije

Nedihidropiridinski BKK (verapamil, diltiazem, galopamil) pripadaju četvrtoj skupini antiaritmika, a njihov terapijski učinak u paroksizmalnoj supraventrikularnoj tahikardiji (PSVT) ovisi o elektrofiziološkom mehanizmu aritmije. Atrioventrikularna (AV) nodalna "reentry" tahikardija i AV "reentry" tahikardija čine 90% PSVT, a verapamil je vrlo učinkovit u akutnoj konverziji, no rijetko opravdan u kroničnoj profilaksi. U atrijskoj tahikardiji (AT) iz SA-čvora, ektopičnoj AT (EAT) i multifokalnoj AT (MAT) nedihidropiridini su obično neučinkoviti pa se primjenjuju druge farmakološke i nefarmakološke metode liječenja (17).

U kroničnim oblicima fibrilacije atrijske (tzv. permanentna FA) s brzim ritmom ventrikula nedihidropiridini (verapamil) tradicionalno su se primjenjivali u kontroli frekvencije ventrikularnog odgovora, često u kombinaciji s digitalisom (18, 19). Danas postoje suvremenije terapijske opcije, farmakološke (npr. beta-blokatori) i nefarmakološke (19). U unidulaciji atrijske terapijsko značenje nedihidropiridina vrlo je skromno.



Slika 3. Učinci antagonista kalcijevih kanala na ishemično srce

Blokatori kalcijских kanala i kronično zatajivanje srca

U farmakološkom liječenju bolesnika sa sindromom kroničnog zatajivanja srca treba razlikovati radi li se o sistoličkoj ili izoliranoj dijastoličkoj disfunkciji. U sistoličkom zatajivanju srca BKK su kontraindicirani, posebno nedihidropiridini. U blažih bolesnika nižega funkcionalnog stupnja (NYHA I-II) dihidropiridini treće generacije su relativno kontraindicirani. Moguće ih je iznimno i vrlo oprezno primijeniti samo u bolesnika s nekontroliranom anginom pektoris i/ili hipertenzijom, no takve su situacije u praksi rijetke. U slučaju nekontrolirane angine pektoris prednost ima cilja-

na revaskularizacija miokarda te optimalno doziranje beta-blokatora i nitrata, a u hipertenziji korekcija doze RAS-inhibitora i diuretika (20).

U liječenju izoliranoga dijastoličkog zatajivanja srca (bolesnici s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke) još uvijek ne postoji učinkovito specifično liječenje utemeljeno na dokazima. U svakog je bolesnika potrebno individualno utvrditi etiologiju i patogenezu bolesti, postoji li ishemija, hipertrofija, infiltracija miokarda ili konstrikcija srca. U individualnom pristupu liječenju u obzir dolaze beta-blokatori, nedihidropiridini (verapamil), nitrati, RAS-inhibitori i diuretici. Sklonost tahiaritmijama pogoršava i ubrzava tijek bolesti pa ih je potrebno energično liječiti, pri čemu je verapamil jedna od terapijskih mogućnosti (12, 20).

Literatura

- OPIE LH. Calcium channel antagonists. U: Smith TW, (ur.), Cardiovascular therapeutics. Philadelphia: W.B. Saunders 1996; str. 33-40.
- HULLIN R, BIEL M, FLOCKERZI V, HOFMANN F. Tissue-specific expression of calcium channels. Trends Cardiovasc Med 1993;3:48-53.
- COLLIN T, WANG JJ, NARGEOT J, SCHWARTZ A. Molecular cloning of three isoforms of the L-type voltage-dependent calcium channel beta-subunit from normal human heart. Circ Res 1993;72:1337-44.
- SPEDDING M, PAOLETTI R. Classification of calcium channels and calcium antagonists: progress report. Cardiovasc Drugs Ther 1992;6:35-9.
- BILLUPS SJ, CARTER BL. Mibefradil: a new class of calcium-channel antagonists. Ann Pharmacother 1998;32:659-71.
- LEVINE TB, BERNINK PJ, CASPI A i sur. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. Circulation 2000;101:758-64.
- TRIGGLE DJ. Calcium channel antagonists: clinical uses – past, present and future. Biochem Pharmacol 2007;74:1-9.
- TRIGGLE DJ. L-type calcium channels. Curr Pharm Des 2006;12:443-57.
- VIOLA HM, MACDONALD WA, TANG H, HOOL LC. The L-type Ca(2+) channel as a therapeutic target in heart disease. Curr Med Chem 2009;16:3341-58.
- MANCIA G, De BACKER G, DOMINICZAK A i sur. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-87.
- CHEN N, ZHOU M, YANG M i sur. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2010;8:CD003654.
- GADDAM KK, OPARIL S. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: rationale for RAAS antagonist/CCB combination therapy. J Am Soc Hypertens 2009;3:52-68.
- VERDECCHIA P, REBOLDI G, ANGELI F i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. Hypertension 2005;46:386-92.
- DVIR D, BATTLE A. Conventional and Novel Drug Therapeutics to Relief Myocardial Ischemia. Cardiovasc Drugs Ther 2010 Jul 24. [Epub ahead of print].
- FOX K, GARCIA MA, ARDISSINO D i sur. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27:1341-81.

16. Van de WERF F, BAX J, BETRIU A i sur. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
17. BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, SCHEINMAN MM, ALIOT EM i sur. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 2003;108:1871-909.
18. BOTTO GL, BONINI W, BROFFONI T. Modulation of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: randomized, crossover study of the effects of slow-release formulations of gallopamil, diltiazem, or verapamil. *Clinical Cardiology* 1998;21:837-40.
19. CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY i sur. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 Aug 29. [Epub ahead of print]
20. DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G i sur. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Luka Zaputović, dr. med.
Klinika za internu medicinu Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Rijeci
KBC Rijeka
51000 Rijeka, T. Stržića 3
e-mail: lukaz@medri.hr

Primljeno / Received

13. 9. 2010.
September 13, 2010

Prihvaćeno / Accepted

18. 10. 2010.
October 18, 2010