

Evaluación clínica de un nuevo bloqueante cálcico: dithiantetraóxido (RO 11-1781) en el tratamiento de las arritmias cardíacas

I. M. V. DIAZ
H. POMES IPARRAGUIRRE
J. T. GONZALEZ ZUELGARAY
V. A. SINISI
A. R. LAPUENTE
R. A. POSSE
Centro Nacional de Arritmias Cardíacas,
Servicio de Cardiología,
Hospital Mariano R. Castex,
San Martín,
Buenos Aires.

Fue evaluada la acción antiarrítmica del RO 11-1781, droga perteneciente a la clase de los antagonistas del calcio, que bloquea el ingreso del mismo a través de los canales lentos de la membrana. Se estudiaron 8 pacientes admitidos en la Unidad Coronaria con diagnóstico de ataque coronario agudo. Arritmias supraventriculares (taquicardia auricular, fibrilación y aleteo auriculares) de frecuencia superior a los 120 latidos por minuto fueron encontradas en 5 pacientes; 3 pacientes tenían arritmias ventriculares (grados II a IVa de la clasificación de Lown y Graboys). La dosis del RO 11-1781 fue de 1 mg/kg de peso en bolo endovenoso, continuando con una infusión de 50 µg/kg/minuto durante 4 horas. Fue utilizado un sistema de monitoreo electrocardiográfico continuo de 30 horas con computación digital. La tensión arterial fue medida en forma horaria y se efectuó muestreo humoral inmediatamente antes y después del tratamiento. De las 5 arritmias supraventriculares, 3 revirtieron a ritmo sinusal antes de los 30 minutos del comienzo del estudio; las dos restantes después de las 10 horas. Uno de los pacientes tuvo bloqueo A-V transitorio tipo Mobitz 1, llegando a la disociación A-V. En los casos de arritmias ventriculares se observó: en un paciente, reducción de los latidos ectópicos del 90,4%; en otro, del 9,09%, y en el tercero, del 88,2% dentro de las primeras 20 horas; en todos la arritmia reapareció con las mismas características del comienzo después de las 24 horas. Un paciente refirió náuseas. En seis pacientes se observó hipotensión arterial leve a moderada que no requirió tratamiento. Los datos de laboratorio no presentaron anomalías.

Es bien conocida la existencia de una serie de sustancias que interfieren sobre el acoplamiento electromecánico del músculo por medio de un efecto antagonista del calcio. La característica común de las sustancias que pertenecen a este grupo es la de inhibir el pasaje transmembranal del ión calcio por los llamados canales lentos de la membrana celular sin interferir en forma apreciable sobre el flujo de entrada del ión sodio y el flujo de salida del ión potasio, responsables del potencial de acción en la membrana celular.^{1,2}

El RO 11-1781 (dithiantetraóxido), sustancia blanca, cristalina e inodora con sabor algo amargo y con un peso molecular de 592.157 está estructuralmente ligada al verapamil y ambas drogas son antagonistas del calcio (Fig. 1).

Estudios realizados con el verapamil han demostrado que el mismo no afecta la velocidad de despolarización (dv/dt) de las fibras auriculares, ventriculares y de Purkinje.^{1,3,4}

El verapamil causa una marcada reducción de la velocidad de conducción y un pronunciado aumento de la refractariedad del nódulo A-V.^{5,6,7,8,9,10}

Esta droga ha sido usada satisfactoriamente en el tratamiento de pacientes con taquicardia paroxística supraventricular y en la reducción de la frecuencia cardíaca en el flutter y en la fibrilación auricular.^{11,12,13}

Se ha comprobado que la nifedipina, otra droga con efectos antagonistas cálcicos, aumenta el intervalo PR en el corazón de rata aislado, efecto que se potencia con una baja concentración celular de calcio.¹⁴

Sin embargo, en perros la nifedipina no aumenta la refractariedad ni el tiempo de conducción A-V.¹⁵

Ekelund y Atterhög no encontraron en ninguno de sus pacientes cambios inducidos por la nifedipina en el tiempo de conducción A-V en reposo.¹⁶

Ha sido propuesto que la ausencia virtual de efectos perjudiciales sobre el nodo A-V de la nifedipina en un amplio rango de dosis, puede ser atribuido a su mayor preferencia por la musculatura vascular lisa.¹⁵

Algunos estudios han sido publicados mostrando que los antagonistas del calcio tienen una influencia positiva sobre los pacientes con insuficiencia coronaria y angina de pecho juzgado por el grado de reducción del ST en el electrocardiograma, número de ataques anginosos, consumo de nitroglicerina y capacidad de trabajo físico.^{17,18,19,20}

Los pacientes con angina variante de Prinzmetal constituyen un grupo especial donde los síntomas anginosos son inducidos por un espasmo en los vasos coronarios.²¹ Es interesante notar que la nifedipina tiene en ellos un excelente efecto sintomático.^{21,23}

Los antagonistas cálcicos también han sido usados como agentes antiarrítmicos. En animales de experimentación el verapamil ha demostrado ser eficaz contra arritmias inducidas experimentalmente.^{24,25}

Parenteralmente administrado, el verapamil ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la crisis hipertensiva.²⁶

Experiencias en perros han mostrado que la nifedipina y el verapamil tienen un efecto "cardioprotector" en infarto de miocardio inducido experimentalmente.^{27,28}

Estudios experimentales y clínicos previos han permitido observar diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes entre el RO 11-1781 y el verapamil. A diferencia de esta última droga, el dithiantetraóxido posee pocas propiedades inotrópicas y cronotrópicas y menos efectos hipotensivos.^{29,30,31,32,33,34,35}

Dado que muchas arritmias presentes en los procesos coronarios agudos pueden ser producidas por una activación patológica de los canales lentos en las fibras de Purkinje, los antagonistas del calcio pueden representar el tratamiento ideal para las mismas.³⁶

MATERIAL Y METODOS

Con el objeto de evaluar la acción antiarrítmica del RO 11-1781, se estudiaron 8 pacientes (7 hombres y una mujer) menores de 65 años de edad, internados en la Unidad Coronaria del Hospital Castex. De todos ellos fue obtenido el consentimiento respectivo; los mismos fueron ingresados con diagnóstico de ataque coronario agudo (Tabla 1).

La dosis de la droga utilizada fue de 1 mg/kg de peso en bolo endovenoso lento, seguido de una infusión de 50 µg/kg/minuto durante 4 horas (Tabla 2).

Fueron tratados 5 pacientes con arritmias supraventriculares de frecuencia superior a los 120 latidos por minuto (fibrilación, taquicardia y aleteo auriculares) y 3 pacientes con extrasístoles ventriculares grados II a IVa de la clasificación de Lown y Graboyes (Tabla 3).

Para el análisis de los eventos, utilizamos un grabador analógico en cinta electromagnética (Meditape A-R) de cuatro canales, que permite almacenar el registro electrocardiográfico continuo y reproducirlo en un osciloscopio en tiempo comprimido para el análisis de las arritmias por el observador. Las arritmias detectadas por el sistema son procesadas mediante computación

Tabla 1
Diagnóstico de los pacientes ingresados al plan de estudio

Diagnóstico clínico	Nº de pacientes
Infarto agudo de miocardio	2
Síndrome intermedio	2
Isquemia aguda persistente	4
Total	8

digital. Un electrocardiógrafo de cuatro canales está conectado en serie al sistema y permite graficar cualquier parte de la grabación que se desee analizar.

Fue realizado monitoreo continuo durante un período de 6 horas previas a la institución de la terapéutica con el objeto de apreciar la estabilidad de la arritmia y el grado de variabilidad espontánea de la misma.

Las cifras tensionales fueron registradas antes de la administración de la droga y luego de inyectada la misma a los 5, 10, 15, 30 y 60 minutos, después en forma horaria hasta la cuarta hora y posteriormente a la hora 8, 12 y 24.

Inmediatamente antes y después del tratamiento se efectuaron análisis humorales (hemograma, hepatograma, eritrosedimentación, uremia, creatinemia, CPK, proteínas sanguíneas y urinarias).

RESULTADOS

De los 5 pacientes con arritmias supraventriculares, 3 revirtieron a ritmo sinusal antes de los 30 minutos del comienzo del estudio; las dos restantes, después de las 10 horas.

El primero de los pacientes era portador de un infarto agudo de miocardio complicado con trastornos de la conducción intraventricular del estímulo (bloqueo completo de la rama derecha más hemibloqueo anterior izquierdo); el mismo tenía colocado un marcapaso transitorio. En la Unidad Coronaria hace un episodio de fibrilación auricular paroxística que determina el ingreso del paciente al plan de estudio. A los 8 minutos del bolo endovenoso del RO 11-1781 revierte a ritmo sinusal, persistiendo con extra-

Tabla 2
Dosificación del RO 11-1781 para el tratamiento de las arritmias cardíacas

RO 11-1781 en arritmias agudas (Dosaje de acuerdo al peso del paciente)
1. Inyección EV lenta de 1 mg/kg de peso, seguido de
2. Infusión de 50 µg/kg/min durante 4 horas en una solución de dextrosa al 5%
Velocidad de goteo: 30 gotas por minuto
Volumen total de infusión: 400 ml

sístoles supraventriculares y reentrando en dos oportunidades en fibrilación auricular por pocos minutos dentro de la primera hora. Permanece luego con ritmo sinusal sin extrasístoles completando la grabación.

El caso número 2 es el de un paciente con taquicardia supraventricular con conducción aberrante con una frecuencia aproximada de 210 latidos por minuto que revierte a ritmo sinusal a los 8 minutos del comienzo del bolo. En tres oportunidades reaparece la arritmia, revirtiendo siempre a ritmo sinusal y permaneciendo así hasta el final del estudio.

El caso número 3 es un paciente con taquicardia paroxística supraventricular que a los 25 minutos del bolo endovenoso, y luego de una extrasístole ventricular con índice de acoplamiento mayor de 1 y pausa compensadora completa, revierte a ritmo sinusal con intervalo PR largo.

A las 2 horas del bolo aparece bloqueo A-V

Tabla 3

	Arritmias ventriculares	Arritmias supraventriculares
	Grados II a IVa de la clasificación de Lown y Graboys, 1977	- Fibrilación auricular - Taquicardia auricular - Aleteo auricular
Nº de pacientes	3	5

Tabla 4

Caso No	Arritmias	Tratamientos previos	Modificaciones del ritmo		Tiempo de latencia clínica	Duración de efectos	Complicaciones
			Reversión de la arritmia	% de re- ducción de la arritmia			
1	Fibrilación auricular	—	R. sinusal 8 min bolo EV		8 min	24 hs	Hipotensión leve
2	Taquicardia supraventricular c/conducción aberrante	—	R. sinusal 8 min bolo EV		8 min	24 hs	Hipotensión leve a moderada
3	Taquicardia paroxística supraventricular	—	R. sinusal 25 min bolo EV		25 min	24 hs	Náuseas Bloqueo A-V de 2º grado tipo Mobitz I Disociación A-V
4	Fibrilación auricular	—	R. sinusal 13 hs 46'		5 min (revers. 13 hs. 46')	24 hs	Hipotensión moderada
5	Aleteo auricular	—	R. sinusal 12 hs. 23'		4 min (revers. 12 hs. 23')	24 hs	Hipotensión moderada
6	E.V. grado IVa (Lown y Graboys)	—		90,4 %	60 min	24 hs	—
7	E.V. grado II (Lown y Graboys)	—		9,09%	30 min	24 hs	Hipotensión leve a moderada
8	E.V. grados III y IV (Lown y Graboys) + Aleteo auricular	Digoxina Amiodarona Disopiramida	F. auricular 20 hs. 54' R. sinusal 38 hs. 40'	88,2%	60 min	> 24 hs	Hipotensión leve

de segundo grado tipo Wenckebach llegando a la disociación auriculoventricular. Al finalizar el goteo con dithiantetraóxido desaparecen los trastornos de conducción, continuando con ritmo sinusal (Fig. 2).

El caso número 4 es un paciente con fibrilación atrial que a los 5 minutos de iniciado el goteo aumenta el grado de bloqueo auriculoventricular. La arritmia revierte a ritmo sinusal a las 13 horas y 46 minutos.

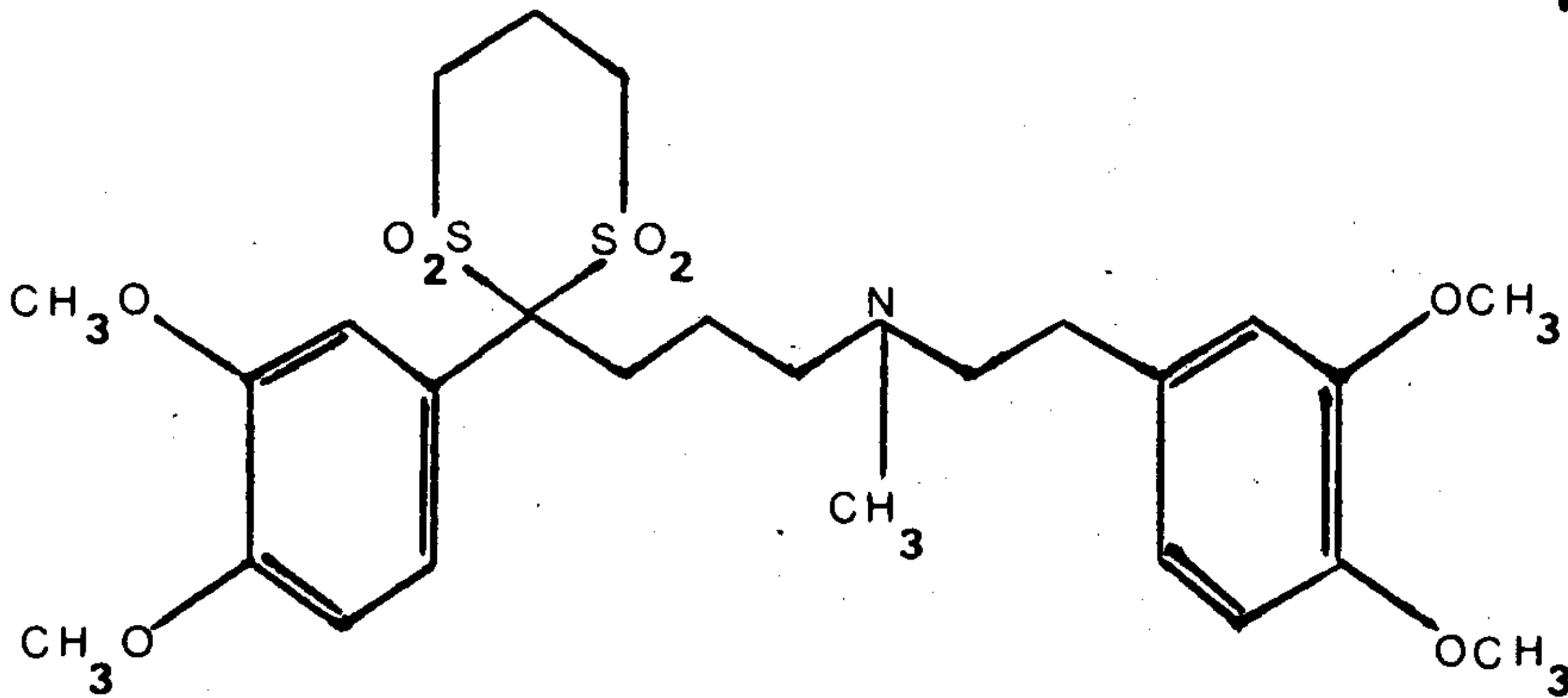
El caso número 5 es un enfermo con aleteo auricular con bloqueo A-V 2:1 fijo que a los

4 minutos del bolo endovenoso de RO 11-1781 aumenta el grado de bloqueo A-V. A las 12 horas y 23 minutos pasa a ritmo sinusal.

El caso número 6 es un paciente con extrasístoles ventriculares grado IVa (Lown y Graboys). Se observó disminución gradual de las extrasístoles ventriculares a partir del fin de la primera hora del goteo, observándose a la hora y 20 minutos una reducción del 90,4% (Fig. 3).

El caso número 7 es el de un hombre que había padecido un infarto agudo de miocardio complicado con bloqueo A-V de tercer grado en

RO 11-1781



• HCL

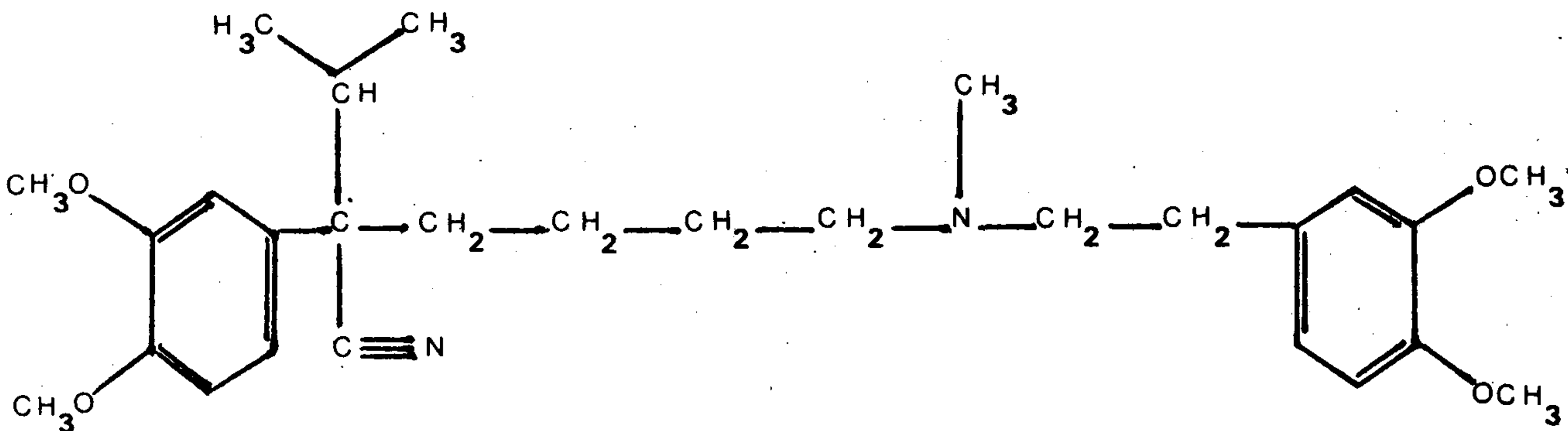
Verapamil

Fig. 1. RO 11-1781 (dithiantetraóxido) y verapamil. Estructura química de ambas drogas.

el año 1976; desde ese entonces tenía implantado un marcapaso definitivo. La reducción promedio de la arritmia fue del 9,09%.

El siguiente y último caso se refiere a un paciente cuyo ritmo de base desde hacía varios meses era el de un aleteo auricular resistente a la medicación antiarrítmica habitual. Se presenta a la consulta con extrasístoles ventriculares grados III y IVa de la clasificación. El porcentaje de reducción de las extrasístoles ventriculares fue del 88,2% antes de las primeras 20 horas.

Como hecho llamativo, a las 20 horas y 54 minutos el aleteo auricular pasa a fibrilación auricular y a las 38 horas y 40 minutos la fibrilación auricular pasa a ritmo sinusal sin otra medicación concomitante.

En todos los pacientes con arritmias ventricu-

lares, la misma reapareció con las mismas características del comienzo después de las 24 horas.

Como efectos colaterales atribuibles a la droga en estudio se constató: hipotensión arterial leve a moderada que no requirió tratamiento.

Un paciente refirió náuseas que desaparecieron luego de la administración de una ampolla de metoclopramida intramuscular.

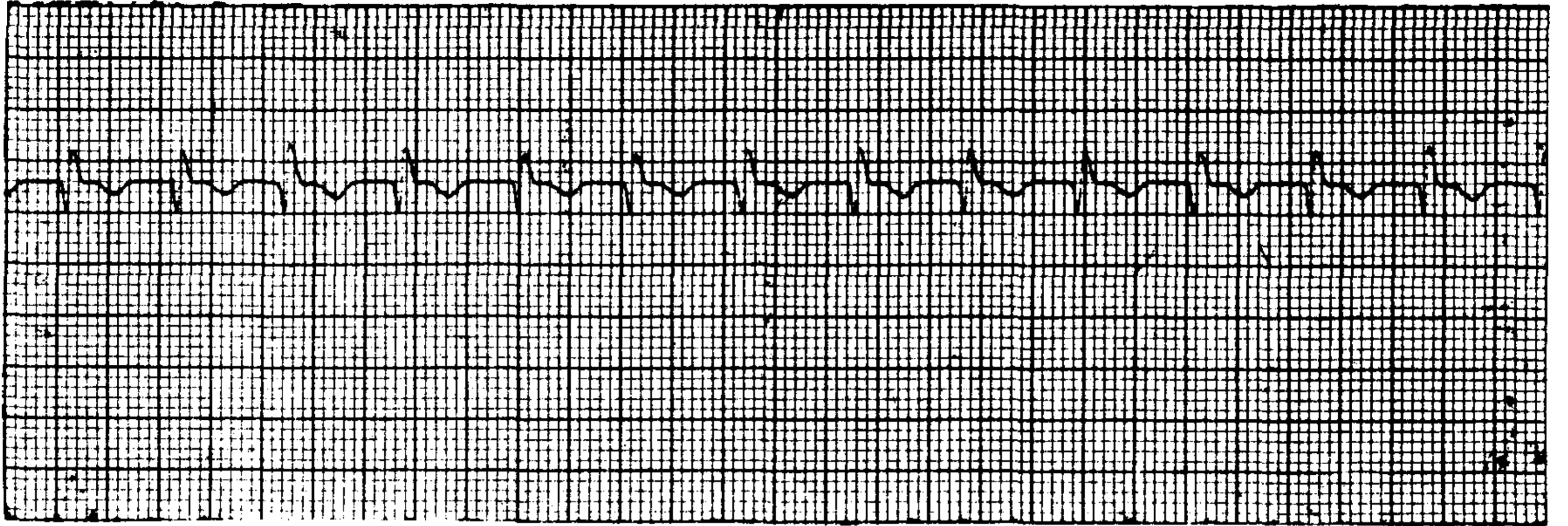
No fueron observadas anomalías en los valores de laboratorio investigados (Tabla 4).

DISCUSION

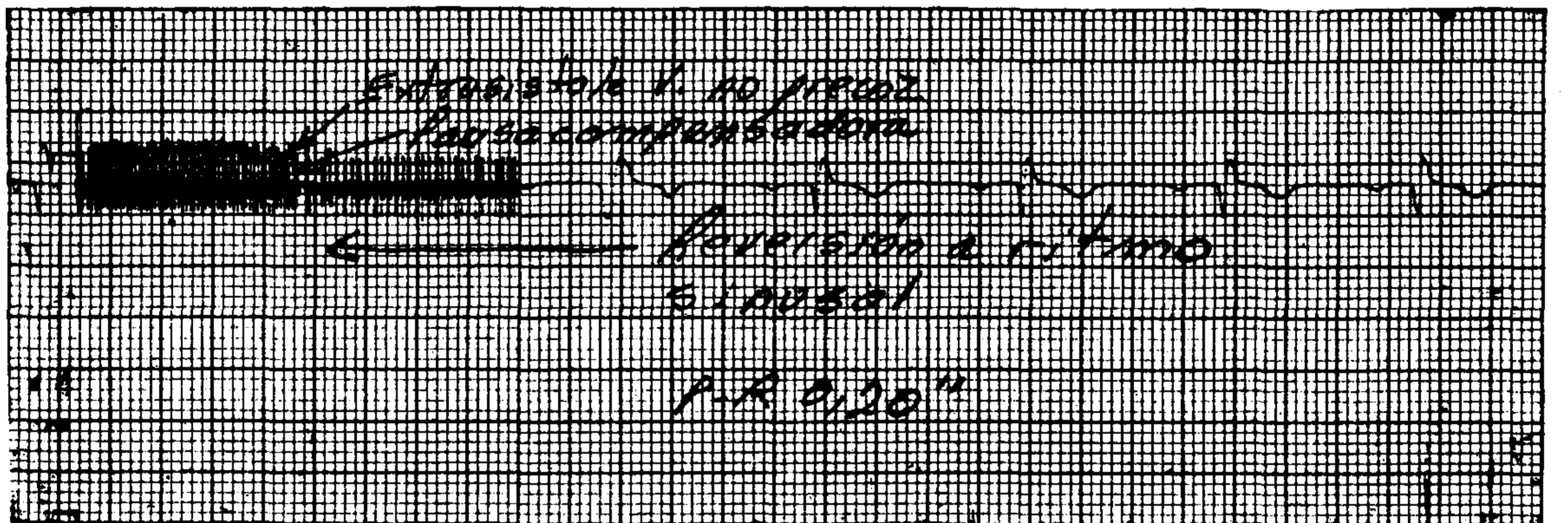
En los últimos años han sido sintetizados e introducidos en la práctica clínica numerosos fármacos que tienen como característica común la de actuar a nivel de la membrana celular antagonizando el flujo de los iones calcio. Estas sustan-

M.N.

A



B



C

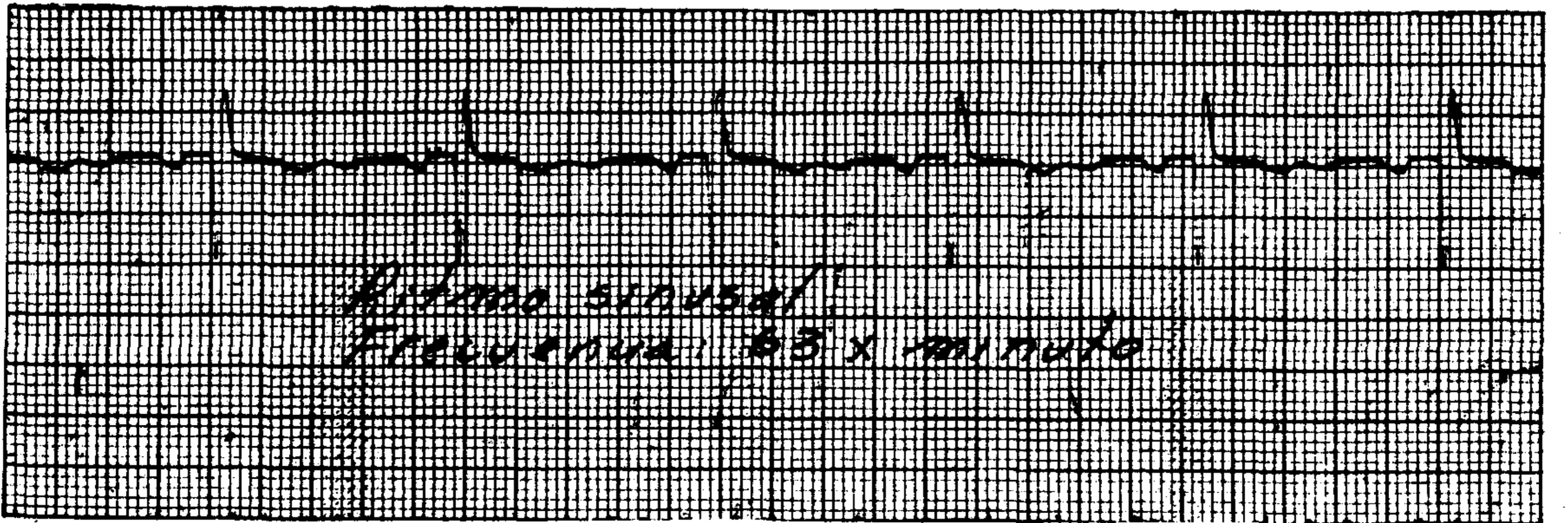
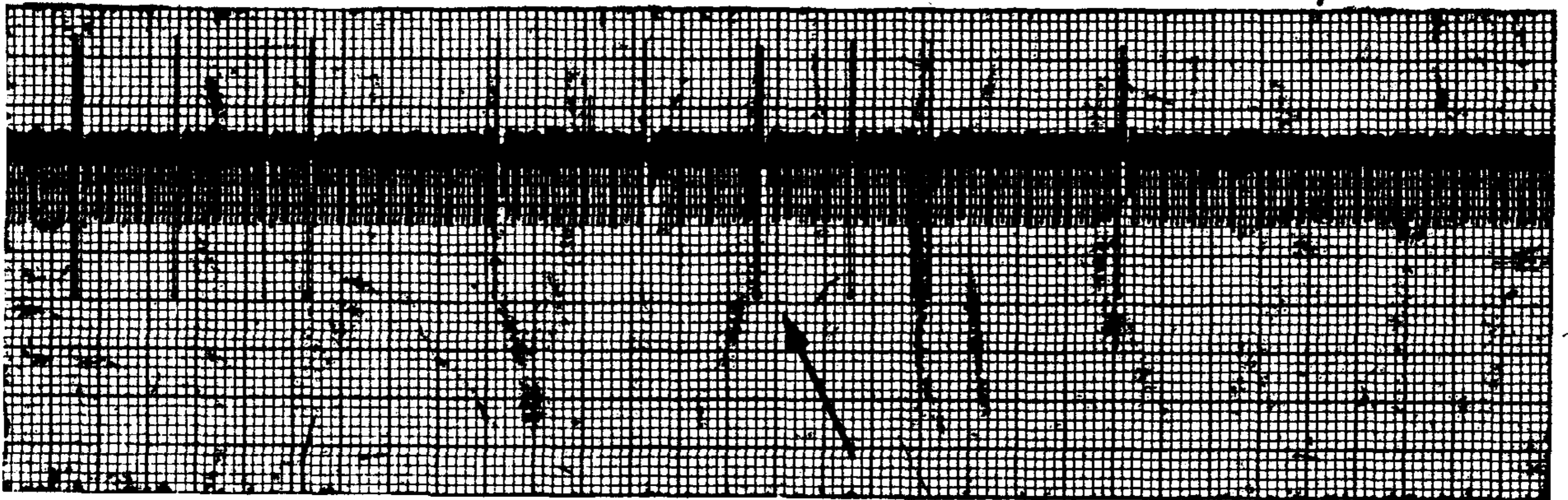


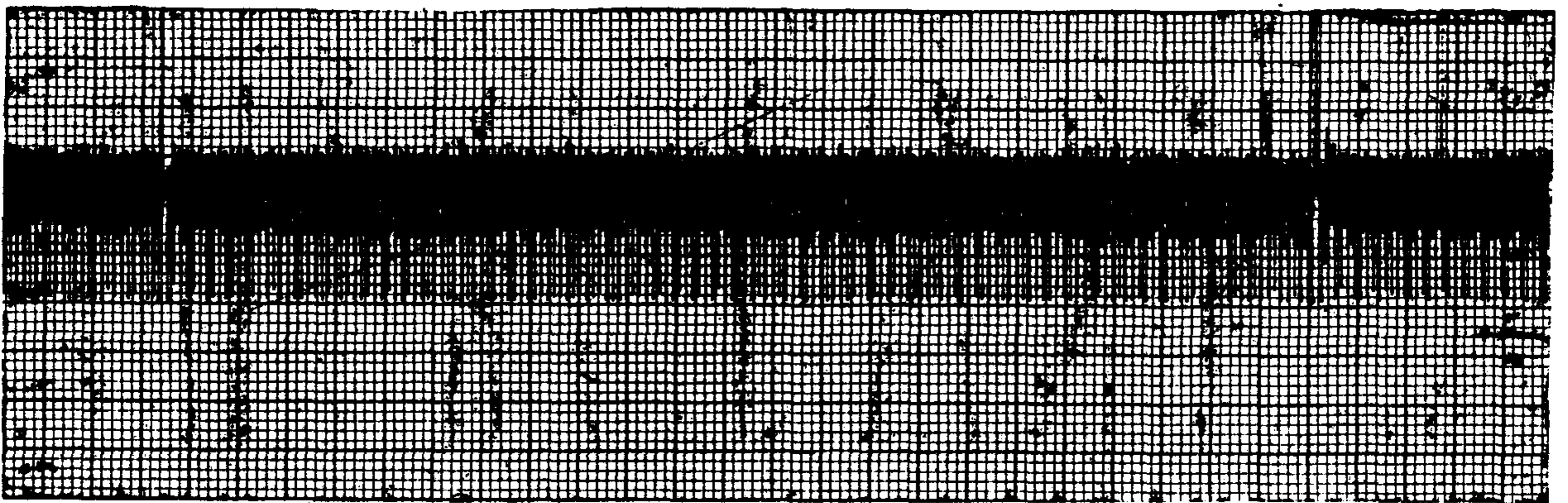
Fig. 2. Taquicardia paroxística supraventricular. Reversión a ritmo sinusal luego de una extrasístole ventricular con pausa compensadora completa.

M. C

50 mm/min



A



B

Fig. 3. Registro en tendencia a una velocidad de 50 mm/minuto. Las líneas de mayor longitud representan extrasístoles ventriculares. En el panel inferior, marcada reducción de la arritmia.

cias han sido denominadas "calcio-antagonistas".

El descubrimiento de los antagonistas del calcio es una piedra fundamental en la moderna ciencia cardiovascular, comparable al descubrimiento de las drogas β bloqueantes adrenérgicas.

El RO 11-1781 (dithiantetraóxido), sustancia estructuralmente ligada al verapamil, pero a diferencia de este último fármaco, con menos efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos, es una droga perteneciente también al rubro de los antagonistas del calcio, es decir, se trata de un compuesto inhibidor de la influencia de los iones calcio sobre el proceso excitación-contracción de la membrana celular.^{29, 30, 31, 32, 33, 34, 35}

No han sido descriptos para el RO 11-1781

efectos bloqueantes o estimulantes sobre los β o α receptores adrenérgicos ni tampoco actividad anticolinérgica, antihistamínica ni anti-serotonínica. No se conocen para el mismo efectos analgésicos, sedantes, anticonvulsivantes u otras acciones farmacológicas sobre el sistema nervioso central o sobre el sistema muscular; tampoco se mencionan efectos remarcables sobre el plasma y los electrolitos urinarios.³⁶

Según Cocco y colaboradores los efectos electrofisiológicos del dithiantetraóxido consisten en un significativo enlentecimiento del intervalo A-H. En su estudio el RO 11-1781 no afectó el tiempo de recuperación de la longitud del ciclo sinusal ni el período refractario efectivo

de la aurícula.³⁷ Resultados similares fueron obtenidos por Gmeiner y colaboradores.^{38,39}

Además, con respecto al sistema His-Purkinje no fueron observados cambios en el intervalo H-V después de la administración del RO 11-1781.³⁷

Con el objeto de establecer las propiedades antiarrítmicas de la nueva droga calcio antagonista (RO 11-1781), fue administrada la misma por vía endovenosa en la dosis de 1 mg/kg en bolo endovenoso seguido de una infusión de 50 µg/kg/minuto durante 4 horas a 8 pacientes ingresados en la Unidad Coronaria con diagnóstico de ataque coronario agudo.

Cinco pacientes eran portadores de arritmias supraventriculares con una frecuencia superior a los 120 latidos por minuto (taquicardia auricular, fibrilación y aleteo auriculares); 3 de ellas reversionen a ritmo sinusal antes de los 30 minutos del comienzo del estudio, las dos restantes después de las 10 horas.

En los casos de arritmias ventriculares (3 pacientes) se observó: en uno de ellos, reducción de los latidos ectópicos del 90,4%; en otro, del 9,09%, y en el tercero, del 88,2%, dentro de las primeras 20 horas. En todos ellos la arritmia reapareció con las mismas características del comienzo después de las 24 horas.

Ha sido demostrado que el RO 11-1781 tiene una vida media plasmática de 2 a 3 horas. Del 20 al 40% de la droga dada por vía endovenosa es eliminada con la orina y del 55 al 80% con las heces.

La corta vida media plasmática del RO 11-1781 está relacionada con el rápido metabolismo hepático y la excreción de los metabolitos dentro de la bilis. La corta vida media de los compuestos no determina que la duración de la acción del preparado sea corta. Por ejemplo, si el RO 11-1781 se ligara por un tiempo más largo a los receptores o sitios de enlace, los cuales median la función antagonista del calcio, la presencia del dithiantetraóxido en el plasma y la duración de la acción pueden ser disociados. Esto explicaría los casos de reversión y/o reducción tardía de las arritmias observados en el presente estudio.

Como efectos colaterales de la droga ensayada se observó: en un paciente, bloqueo A-V

de segundo grado transitorio tipo Mobitz 1, llegando a la disociación A-V; otro paciente refirió náuseas que cedieron tras medicación sintomática y en 6 se observó hipotensión arterial leve a moderada que no requirió tratamiento.

CLINICAL EVALUATION OF A NEW CALCIUM ANTAGONIST: DITHIANTETRAOXIDO (RO 11-1781) IN THE TREATMENT OF THE CARDIAC ARRHYTHMIAS

The antiarrhythmic action of RO 11-1781, a drug belonging to the class of calcium antagonist which blocks the entrance of the same through the slow channels of the membrane, was evaluated. Eight patients, interned in the Coronary Unit with a diagnosis of acute coronary attack, were studied. Five of the patients were found to have supraventricular arrhythmias (auricular tachycardia, fibrillation and auricular flutter) of a frequency superior to 120 beats per minute; the other 3 had ventricular arrhythmias (grades II to IVa of the Lown and Graboy's classification). The dosage of RO 11-1781 was of 1 mg/kg administered intravenously, continuing with an infusion of 50 µg/kg/minute during 4 hours. A continuous electrocardiographic monitoring system of 30 hours with digital computation was used. The blood pressure was measured hourly and a humoral analysis was made immediately before and after the treatment. Of the 5 supraventricular arrhythmias, 3 passed to a sinus rhythm before 30 minutes had elapsed since the beginning of the study, the remaining 2 after 10 hours. One of the patients had a A-V transitory block of the Mobitz 1 type, arriving at the dissociation A-V. In the cases of ventricular arrhythmias the following observations were noted: one patient had a 90.4% reduction of the ectopic beats, another a reduction of 9.09% and a third of 88.2% within the first 20 hours; in all the cases the arrhythmia reappeared with the same characteristics as in the beginning after 24 hours. One patient suffered from nausea. In 6 patients a slight to moderate decrease of the blood pressure was observed which didn't require treatment. The laboratory data didn't present any abnormalities.

BIBLIOGRAFIA

1. 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*: Harris P, Opie LH (eds): Calcium and the heart, p 135. Academic Press, London and New York, 1971.
2. Fleckenstein A, Tritthart H, Doring H, Byon K: BAY a 1040-ein hochaktiver Ca⁺⁺-antagonistischer Inhibitor der elektro-mechanischen Koppelungsprozesse im Warmblüter-Myokard. *Arzneim-Forsch* 22: 22, 1972.
3. Sing B, Vaughan Williams E: A fourth class of antidysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular intercellular potentials, and on other features of cardiac function. *Cardiovasc Res* 6: 109, 1972.
4. Cranefield P, Aronson R, Wit A: A effect of verapamil on the normal action potential and on a calcium-dependent slow response of canine cardiac Purkinje fibers. *Circulation Res* 34: 204, 1974.
5. Bender F, Zimmerhof K: Wenchebachsche Periode als Zeichen der Überdosierung eines Mittels mit sympathikolytischer Herzwirkung. *Med Welt* 1: 1585, 1967.
6. Neuss H, Schlepper M: Der Einfluss von Verapamil auf die atrioventrikuläre Überleitung. Lokalisation des Wirkungsortes mit His-Bündel Elektrogrammen. *Verh dtsch Ges Kreisf Forsch* 37: 433, 1971.
7. Husaini M, Kvasnicka J, Rydén L, Holmberg S: Action of verapamil on sinus node, atrioventricular, and intraventricular conduction. *Brit Heart J* 35: 734, 1973.
8. Roy P, Spurrell R, Sowton E: The effect of verapamil on the cardiac conduction system in man. *Postgrad Med J* 50: 270, 1974.
9. Zipes D, Fischer J: Effects of agents which inhibits the slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog. *Circulation Res* 34: 184, 1974.
10. Landmark K, Amlie J: A study of the verapamil-induced changes in conductivity and refractoriness and monophasic action potentials of the dog heart in situ. *Eur J Cardiol* 414: 419, 1976.
11. Bender F: Isoptin zur Behandlung der tachykarden Form des Vorhofflatterns. *Med Klin* 62: 634, 1967.
12. Schamroth L: Immediate effects of intravenous verapamil on atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 5: 419, 1971.
13. Schamroth L, Krikler D, Garrett C: Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Brit Med J* 1: 660, 1972.
14. Refsum H, Landmark K: The effects of nifedipine on the effective refractory period and excitability of the isolated rat atrium at different calcium levels and frequencies of stimulation. *Acta Pharmacol et Toxicol* 39: 353, 1976.
15. Taira N, Motomura S, Narimatsu A, Iijima T: Experimental pharmacological investigations of effects of nifedipine on atrioventricular conduction in comparison with those of other coronary vasodilators. *In*: Lochner W, Braasch W, Kroneberg G (eds): 2nd International Adalat Symposium, p 40. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg and New York, 1975.
16. Ekelund L, Atterhög J: Adalat and beta blockers; the mechanism studied with two series of work tests in two groups of patients with angina pectoris. *In*: Lochner W, Braasch W, Kroneberg G (eds): 2nd International Adalat Symposium, p 169. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg and New York, 1975.
17. Hashimoto K, Kimura E, Kobayashi T (eds): 1st International Nifedipine "Adalat" Symposium: New Therapy of Ischemic Heart Disease. University of Tokyo Press, Tokyo, 1975.
18. Lochner W, Braasch W, Kroneberg G (eds): 2nd International Adalat Symposium: New Therapy of Ischemic Heart Disease. Springer-Verlag, Berlin, 1975.
19. Domingos Jatene A, Lichtlen P (eds): 3rd International Adalat Symposium: New Therapy of Ischemic Heart Disease. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976.
20. Ekelund L, Orö L: Antianginal efficiency of nifedipine (Adalat) with and without a betablocker, studied with exercise tests. A subacute study. Submitted to publication 1978.
21. Oliva P, Potts D, Pluss R: Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina: Documentation by coronary arteriography. *N Engl J Med* 288: 745, 1973.
22. Endo M, Kanda I, Hosoda S, Hayashi H, Hirosawa K, Kouno S: Prinzmetal's variant form of angina pectoris. Re-evaluation of mechanisms. *Circulation* 52: 33, 1975.
23. Hosoda S, Kimura E: Efficacy of nifedipine in the variant form of angina pectoris. *In*: Jatene A, Lichtlen P (eds): 3rd International Adalat Symposium, p 195. Excerpta Medica, Amsterdam and Oxford, 1976.
24. Schmid J, Hanna C: A comparison of the antiarrhythmic actions of two synthetic compounds, Iproveratril and MJ 1999, with Quinidine and Pronethalol. *J Pharmacol Exp Ther* 156: 331, 1967.
25. Singh B, Vaughan Williams E: A fourth class of anti-dysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular intracellular potentials, and on other features of cardiac functions. *Cardiovasc Res* 6: 109, 1972.
26. Esser W, Herms W, Wetzels E: Die Wirkung verschiedener Koronardilatierender Pharmaka auf die Nierenfunktion. Ed B Watschinger, Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, p 593, 1969.
27. Henry P: Protection of ischemic myocardium by nifedipine. 3rd International Adalat Symposium, p 55. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976.
28. Smith H, Singh B, Nisbet H, Norris R: Effects of verapamil on infarct size following experimental coronary occlusion. *Cardiovasc Res* 9: 569, 1975.
29. Bischoff KO, Hager W, Flohr E, Heredia D: Die Beeinflussung systolischer und elektrokardiographischer Zeiteintervalle herzgesunder Patienten durch den Kalziumantagonisten RO 11-1781. *Z Kardiol* 67: 268, 1978.
30. Cocco G, Strozzi C: Cardiovascular effects of a new calcium antagonist (RO 11-1781) in the atrial fibrillation. *Bol Chim Farm* 11: 660, 1978.
31. Dolder M, Kohler B, Frank J, Zuppinger K, Althaus U, Gurtner HP: Experimentelle Koronarligatur beim Schwein: Verkleinerung des Myokardinfarktes sowie hämodynamische und metabolische Veränderungen durch den Calcium-Antagonisten RO 11-1781. *Schweiz Med Wochenschr* 108: 1732, 1978.
32. Eigenmann R, Gerold M, Haeusler G: Cardiovascular effects of calcium antagonists in chronically instrumented dogs. *Experientia* 34: 923, 1978.
33. Frank J, Dolder M, Gertsch M, Althaus U, Gurtner HP: Ventrikuläre Rhythmusstörungen im akuten Stadium des experimentellen Myokardinfarktes beim Schwein: Einfluss des β -Blockers Pindolol und des Calcium-Antagonisten RO 11-1781. *Schweiz Med Wochenschr* 108: 1740, 1978.
34. Raberger G, Schuetz W, Zimper M: Differences in regional and overall myocardial metabolism in the canine heart with stenosis of the circumflex coronary artery under the influence of a calciumantagonistic drug. Paper presented at

- "Herbsttagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft". Venice, Italy, June 25-26, 1977.
35. Thorens S, Haeusler G: Effects of some vasodilators on cafluxes in vascular smooth muscle. *Experientia* 34: 930, 1978.
 36. Cocco G: Rapport Nr.B-87700. Calciumantagonist RO 11-1781. Clinical Data Sheet, June, 1976.
 37. Cocco G, Strozzi C, Chu D: Human electropharmacology of the calcium antagonist dimeditiapramine (RO 11-1781) in coronary patients. *Clin Cardiol* 2: 212, 1979.
 38. Gmeiner R, NG CK, Gstoettner M, Schwenninger C: Die Wirkung eines neuen Kalzium-Antagonisten (RO 11-1781) bei supraventrikulären paroxysmalen Tachykardien. *Adv Clin Pharmacol* 16: 81, 1978.
 39. Gmeiner R, Simma H, NG CK, Dienstl F, Knapp E: The effect of RO 11-1781, a calcium antagonist, on atrioventricular conduction. *Z Kardiol* 66: 238, 1977.