

# ČASOVNI POTEK RESNIH NEŽELENIH UČINKOV VERAPAMILA

## TIME COURSE OF SERIOUS ADVERSE EFFECTS OF VERAPAMIL

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za socialno farmacijo,  
Aškerčeva cesta 7, SI-1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: Igor.Locatelli@ffa.uni-lj.si  
T.: +386 1 47 69 670

### POVZETEK

Resni neželeni učinki zdravil na srčno-žilnem sistemu so pogost vzrok za hospitalizacijo. V ZDA je verapamil izmed teh zdravil povezan z največ smrtnimi primeri. Resni neželeni učinki verapamila se kažejo kot znatno znižan krvni tlak, bradikardija, AV blok višje stopnje in srčno popuščanje ter so odvisni od plazemskih koncentracij verapamila. Farmakokinetične lastnosti verapamila zaznamujejo obsežen predsistemski metabolizem, nelinearna farmakokinetika in stereoselektivni metabolizem. Čas pojava resnih neželenih učinkov po aplikaciji verapamila je odvisen od farmacevtske oblike verapamila. Pri zastrupitvah z verapamilom je čas trajanja resnih neželenih učinkov precej podaljšan in lahko traja več dni.

### KLJUČNE BESEDE:

*neželeni učinki, farmakokinetika, farmakodinamika, verapamil*

### ABSTRACT

Serious adverse effects of cardiovascular drugs are common cause of hospitalization. In the USA verapamil poisoning is associated with the most deaths among the cardiovascular drugs. Serious adverse effects of verapamil are shown as substantial decrease in blood pressure, bradycardia, serious AV block, and heart failure. These effects are related to verapamil plasma concentrations. Pharmacokinetic properties of verapamil involve extensive presystemic metabolism, nonlinear pharmacokinetics, and stereoselective metabolism. The onset time of serious adverse effects depends on verapamil formulation. In case of verapamil intoxication the duration of serious adverse effects can be considerably extended and persist for several days.

### KEYWORDS:

*Serious adverse effects, pharmacokinetics, pharmacodynamics, verapamil*



# 1 UVOD

Na osnovi kliničnih raziskav, s katerimi se proučuje učinkovitost zdravil, in z uporabo farmakokinetično – farmakodinamičnega (FK-FD) modeliranja je mogoče dokaj zanesljivo ovrednotiti časovni potek učinka določenega zdravila. Po drugi strani pa so podatki o pojavnosti neželenih učinkov stohastične narave, saj se v kliničnih raziskavah neželenih učinkov ne povzroča namerno, razen morda pri raziskavah na živalih. Podatke o neželenih učinkih se pridobiva na osnovi poročanja oziroma na osnovi raziskav poročila primerov ali serije primerov. Če neželeni učinek nastopi v nekem daljšem časovnem zamiku po aplikaciji določenega zdravila, se postavi vprašanje ali je poročani neželeni dogodek sploh posledica jemanja tega zdravila, ali ni morda posledica poslabšanja bolezni. Vzročnost med pojavom neželenega dogodka in aplikacijo zdravila je veliko lažje dokazati pri zdravilih, ki imajo poznan natančen mehanizem delovanja in pri katerih je neželeni učinek posledica pretiranega terapevtskega učinka (npr. pojav hipotenzije pri zdravilih za zdravljenje hipertenzije).

Resni neželeni učinki zdravil na srčno-žilnem sistemu so najpogostejši vzrok za napatitev v urgentne internistične ambulante v Ljubljani (1). Po podatkih Registra zastrupitev v R Sloveniji je med letoma 2001 in 2005 5,4% vseh zastrupitev nastalo zaradi jemanja zdravil za bolezni srca in ožilja (2). Po podatkih iz nacionalne baze podatkov za zastrupitve (NPDS), ki jih zbira ameriško združenje centrov za zastrupitve, pa so bila zdravila za bolezni srca in ožilja uporabljena tudi pri zastrupitvah, ki so se končala s smrtjo. Od 1689 zastrupitev z zdravili, ki so se končala s smrtjo, so bila v letu 2011 zdravila za srce in ožilje prisotna pri 128 (7,6%) zastrupitvah, izmed teh je bil verapamil najpogosteje uporabljen (3). V tem prispevku bodo izpostavljene farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti verapamila, ki so pomembne pri razumevanju časovnega poteka pojava resnih neželenih učinkov verapamila.

# 2 INDIKACIJE IN ODMERJANJE VERAPAMILA

Verapamil je indiciran za zdravljenje angine pectoris, nekaterih motenj v frekvenci srčnega utripa (profilaksa paroksizmalne nadprekatne tahikardije, migetanje in plapolanje preddvorov - atrijska fibrilacija in undulacija) in arterijske hipertenzije. Priporočeni peroralni dnevni odmerek verapamila je 240 mg, razpon je od 120 do 480 mg dnevno. Verapamil v kombinaciji s trandolaprilom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem pa se uporablja za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Najpogosteje se ga uporablja peroralno, na voljo je v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem ter v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem. Pri aplikaciji tablet s takojšnjim sproščanjem je potrebno dnevni odmerek razdeliti na 3 enake dele (shema jemanja na 8 ur), medtem ko je pri aplikaciji tablet s podaljšanim sproščanjem običajno dovolj enkrat dnevni režim odmerjanja. Pri slednjem je možno dvakrat dnevno jemanje, pri čemer je nujen 12 urni razmik med zaporednima odmerkoma.

Verapamil se pri zdravljenju zgoraj navedenih motenj v frekvenci srčnega utripa lahko aplicira tudi intravensko (4), prvi odmerek je od 2,5 do 5 mg v 2 minutni infuziji, drugi odmerek (cca 10 minut po prvem) pa od 5 do 10 mg verapamila, nato lahko sledi neprekinjena infuzija od 5 do 10 mg na uro. Največji skupni odmerek je 30 mg (4) oz. 100 mg (5).

# 3 FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI VERAPAMILA

Po ATC klasifikaciji spada verapamil med selektivne zaviralce kalcijevih kanalčkov z direktnim delovanjem na prevodni sistem srca; v to skupino spada še diltiazem, medtem ko so dihidropiridini (npr. amlodipin, nifedipin, lacidipin in ostali) uvrščeni v skupino selektivnih zaviralcev kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile. Z zaviranjem kalcijevih kanalčkov tipa L se zmanjša vdor kalcija skozi celično membrano gladkih in srčnih mišičnih celic ter celic prevodnega sistema srca, kar povzroči sprostitvev koronarnih in perifernih žil, zmanjšanje kontraktilnosti miokarda (negativni inotropni učinek) in hitrosti prevajanja

v preddvorno-preklatnemu vozlu (negativni dromotropni učinek) (6,7). Za razliko od dihidropiridinov imata verapamil in diltiazem manj izraženo jakost vazodilatatornega učinka, ter bolj izražen vpliv na prevodni sistem srca (7-9). Pri tem verapamil deluje predvsem tako, da upočasnjuje preddvorno-preklatno prevajanje (atrio-ventrikularno kondukcijo), medtem ko ima na ritmovnik (sinusni voz) zgolj majhen vpliv, razen v primeru motenj v ritmovniku, ko lahko verapamil povzroči sinuatrijski (SA) blok (6,7). Negativni inotropni učinek verapamila, ki se kaže v poskusih in vitro, je in vivo v določeni meri izničen zaradi zvečanega simpatikotonusa, ki je posledica periferne vazodilatacije (8).

Učinek verapamila na prevodni sistem srca, ki se kaže kot upočasnjeno preddvorno-preklatno prevajanje, se v klinični sliki vidi kot podaljšan PR interval v elektrokardiogramu (EKG). Podaljšanje PR intervala je odvisno od koncentracije verapamila oziroma njegovega odmerka (6). V primeru prevelikega odmerjanja verapamila pride do preddvorno-preklatnega bloka (atrio-ventrikularni AV blok). AV blok prve stopnje je definiran kot podaljšanje PR intervala, ki traja dlje kot 0,2 s. Te motnje se ne občuti.

Verapamil je optično aktivna spojina in se aplicira v obliki racemne zmesi ((+/-)- ali (R/S)-verapamil). V literaturi obstajajo različna poimenovanja glede optične aktivnosti verapamila, velja pa, da so oznake L-verapamil, (-)-verapamil in S-verapamil sinonimi. Tako S-verapamil kot R-verapamil podaljšujeta PR interval, pri čemer je učinek S-verapamila približno 20-krat večji (10).

### 3.1 RESNI NEŽELENI UČINKI VERAPAMILA

Resni neželeni učinki (RNU) so posledica prevelikega negativnega inotropnega, dromotropnega in kronotropnega delovanja verapamila ter vazodilatacije, kar se klinično kaže kot znatno znižan krvni tlak, bradikardija, AV blok višje stopnje in srčno popuščanje (4,5). Posledično se lahko razvije kardiovaskularni šok in zastoj srca. Zaradi zaviranja kalcijevih kanalčkov v membrani beta celic trebušne slinavke in posledičnega zmanjšanja sproščanja inzulina, se lahko pojavi tudi hiperglikemija (4).

Ukrepi ob pojavu resnih neželenih učinkov zajemajo aplikacijo naslednjih antidotov; intravenska (IV) aplikacija kalcijevih ionov (kalcijev klorid ali kalcijev glukonat v primeru acidoze), IV aplikacija simpatikomimetikov (noradrenalin, adrenalin, dopamin), IV aplikacija hitro delujočega inzulina

(hiperinsulinemična-euglikemična terapija) in/ali IV aplikacija emulzije lipidov. Obenem je potrebno spremljati plazemske koncentracije elektrolitov in glukoze. Atropin je antidot pri pojavu bradikardije. V primeru peroralnega zaužitja verapamila je priporočljivo izpiranje želodca in črevesja ter aplikacija aktivnega oglja. (4,5).

## 4 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI VERAPAMILA

Verapamil se dobro absorbira (več kot 90% odmerka), vendar je zaradi intenzivnega predsistemskega metabolizma njegova biološka uporabnost precej majhna (obseg absorpcije je 20%) in variabilna (7). Čas do maksimalne koncentracije je od 1 do 2 uri po peroralni aplikaciji. Absorpcija verapamila je le v manjši meri odvisna od prenašalcev, npr. P-glikoproteina, ki skrbi za izločanje ksenobiotikov iz membranskih celic (enterocitov, hepatocitov in ostalih) (11). Čeprav je verapamil inhibitor aktivnosti P-glikoproteina, se po daljšem jemanju verapamila ta učinek zmanjša (12). Vezava na plazemske proteine je 90% in je neodvisna od plazemske koncentracije verapamila (7). Volumen porazdelitve verapamila je velik, v raziskavah z intravensko apliciranim verapamilom je povprečni volumen porazdelitve znašal od 113 do 418 L (7). Volumen porazdelitve je še večji pri ljudeh s srčno-žilnimi, ledvičnimi in jetrnimi obolenji. Povprečna terminalna razpolovna doba verapamila po enkratni intravenski ali peroralni aplikaciji oblike s hitrim sproščanjem je med 1,8 in 5,3 uri (7).

Metabolizem je glavna eliminacijska pot verapamila. Približno 70% verapamila se izloči skozi ledvico v obliki metabolitov, zgolj 3-4% se ga skozi ledvico izloči v nespremenjeni obliki (7). Plazemski očistek verapamila, ocenjen pri enkratni intravenski aplikaciji na zdravih ljudeh, je med 30 in 95 L/h (7). Verapamil ima veliko jetrno ekstrakcijsko razmerje (13). Glavni encim, ki sodeluje pri metabolizmu verapamila, je citokrom P450 (CYP) 3A4, pomembno vlogo imata še encima CYP3A5 in CYP2C8 (14). Verapamil je tudi inhibitor encimov iz družine CYP3A, torej inhibira tudi svoj metabolizem (12). Norverapamil je glavni metabolit verapamila in vivo, ki je prav tako optično aktiven in se nadalje presnavlja z encimom CYP3A4 (14). Norverapamil je tudi edini metabolit verapamila, ki ima farmakološki učinek. V raziskavah na živalih so pokazali, da norverapamil izkazuje približno 20% učinka verapamila na srčno-žilni sistem (7).

Verapamil v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem omogoča zmanjšanje pogostosti jemanja iz trikrat na enkrat na dan. Čas do maksimalne koncentracije je daljši in znaša od 4 do 8 ur po aplikaciji (7), obseg absorpcije pa je primerljiv z obliko s hitrim sproščanjem. Pri enkratni aplikaciji je terminalna razpolovna doba verapamila večja pri oblikah s podaljšanim sproščanjem, povprečna vrednost je med 5,3 in 9,6 urami (7). To je posledica počasne absorpcije verapamila, ki je lahko počasnejša od njegove eliminacije (t.i. flip-flop situacija). Razvitih je bilo več oblik s prirejenim sproščanjem verapamila, zato se v literaturi podatki o terminalni razpolovni dobi oblik s prirejenim sproščanjem razlikujejo.

#### 4.1 STEREOSELEKTIVNA FARMAKOKINETIKA

Razlike v farmakokinetičnih lastnostih (-) in (+)-verapamila se kažejo pri vseh farmakokinetičnih procesih. Vežava na plazemske proteine (-)-verapamila je manjša (88%) v primerjavi z (+)-verapamilom (94%) (15). Po enkratni intravenski aplikaciji pa je njegov volumen porazdelitve terminalne faze dvakrat večji (7,9 L/kg v primerjavi 3,7 L/kg za (+)-verapamil) (7,16).

Pri metabolizmu verapamila so pri obeh enantiomerih udeleženi isti izoencimi (14). Vsi enantiomeri verapamila in norverapamila so ireverzibilni inhibitorji izoencima CYP3A4, jakost njihovega inhibiranja je mogoče razvrstiti v naslednji vrstni red; S-norverapamil > S-verapamil > R-norverapamil > R-verapamil. S-enantiomeri so močnejši inhibitorji kot R-enantiomeri, norverapamil je močnejši inhibitor kot verapamil (17). Zaradi različne encimske kinetike je metabolizem verapamila enantioselektiven. Plazemski očistek (CL) (-)-verapamila je dvakrat večji od (+)-verapamila, 85 napram 48 L/h, ocenjeno po enkratni intravenski aplikaciji (16). Zato so po intravenski aplikaciji racemnega verapamila plazemske koncentracije S-verapamila približno 2-krat manjše od R-verapamila. Zaradi intenzivnejšega systemskega metabolizma S-verapamila ter manjšega obsega absorpcije (dvakrat večji predsystemski metabolizem), je navidezni plazemski očistek (CL/F) po peroralni aplikaciji S-verapamila približno 5-krat večji kot pri R-verapamilu. Po peroralni aplikaciji racemnega verapamila pa so plazemske koncentracije S-verapamila približno 5-krat manjše od R-verapamila. Razmerje med S- in R-verapamilom je manjše pri peroralni aplikaciji kot pri intravenski aplikaciji racemnega verapamila. Ker ima S-verapamil močnejši farmakološki učinek, bo učinek »celokupnega« verapamila večji po intravenski aplikaciji

in v primerjavi s peroralno aplikacijo, čeprav bi površina pod krivuljo (AUC) plazemske koncentracije »celokupnega« verapamila bila primerljiva pri obeh aplikacijah (7). Po drugi strani pa sta terminalni razpolovni dobi (-) in (+)-verapamila, ocenjeni po intravenski aplikaciji, zelo podobni, saj se enantiomera razlikujeta tudi v volumnu porazdelitve (7).

#### 4.2 NELINEARNA FARMAKOKINETIKA

Pri večkratni aplikaciji peroralne oblike s hitrim sproščanjem verapamila so opazili povečan obseg absorpcije verapamila, približno 2-krat večjo razpolovno dobo terminalne faze in zmanjšan navidezni plazemski očistek (CL/F) (6,7), kar kaže na nelinearno, od odmerka odvisno, farmakokinetiko verapamila. Ta učinek je manj izražen pri večkratni intravenski aplikaciji verapamila (18), zato je samoinhibicija predsystemskega metabolizma najpomembnejši razlog za nelinearno povezavo med AUC in odmerkom verapamila. Na osnovi kliničnih raziskav z zelo majhnimi odmerki učinkovin (ang. clinical microdosing studies) je mogoče kvantitativno opredeliti nelinearno povezavo med AUC in odmerkom. V raziskavi, v kateri so prostovoljcem peroralno aplicirali raztopino z 0,1, 3, 16 ali 80 mg verapamila, so ugotovili, da je razmerje med AUC verapamila in odmerkom pri 80 mg odmerku 2,3-krat večje kot pri najmanjšem odmerku ter samo za 1,25-krat večje kot pri 16 mg odmerku (19). V terapevtskih odmerkih verapamila je torej ta vpliv zelo majhen in nima bistvenega kliničnega pomena (18), zato odmerka verapamila tekom dolgotrajnega jemanja ni potrebno zmanjševati.

## 5 POVEZAVA FK-FD

Plazemske koncentracije verapamila so poskušali povezati z dvema učinkoma; znižanjem krvnega tlaka ter podaljšanjem PR intervala. Različne ugotovitve so se pokazale glede teh povezav, v nekaterih raziskavah so uspeli dokazati direktno povezavo med znižanjem krvnega tlaka in plazemskimi koncentracijami verapamila, pri drugih pa ne (6,7). Možen razlog za nekonsistentnost rezultatov je nelinearna in stereoselektivna farmakokinetika verapamila, kar je razlog za razliko v farmakokinetičnih parametrih, ki jih ocenimo iz plazemskega koncentracijskega profila po aplikaciji enega odmerka verapamila v primerjavi s koncentracijami v stacionarnem stanju. Iz tega vidika so

koncentracije v stacionarnem stanju tiste, ki bolje korelirajo z učinkom. Zaradi tega pa tudi zaradi večje dostopnosti se v praksi bolj spremlja klinični izid zdravljenja z verapamilom (krvni tlak) kot pa njegove plazemske koncentracije (6,7).

Raziskave, ki so bile narejene v povezavi s podaljšanjem PR intervala, so vključevale tudi FK-FD modeliranje (20, 21). V raziskavi John s sod. (20) so primerjali povezanost (korelacijo) med logaritmom plazemskih koncentracij verapamila in podaljšanjem PR intervala pri dveh različnih aplikacijah; sublingvalni in peroralni. Ugotovili so, da je pri sublingvalni aplikaciji učinek na PR interval večji, pa tudi povezanost med učinkom in plazemskimi koncentracijami je bila boljša v primerjavi s peroralno aplikacijo. Ugotovitev je moč razložiti na osnovi enantioselektivnega predsystemskega metabolizma, ki je pri sublingvalni aplikaciji manj izrazit, in večje biološke uporabnosti verapamila pri tej aplikaciji. V raziskavi Schwartz s sod. (21) so primerjali dva FK-FD modela za napoved podaljšanja PR intervala po enkratnem IV odmerku verapamila. V model je bil zgrajen na osnovi direktne linearne povezave med učinkom in plazemskimi koncentracijami verapamila. Drugi model pa je vključeval posredno povezavo med plazemskimi koncentracijami in učinkom verapamila z uporabo t.i. prostora učinka (ang. effect compartment). Maksimalni učinek namreč nastopi s časovnim zamikom glede na čas maksimalne plazemske koncentracije pri enkratnem odmerku. V tem primeru lahko na grafu, ki prikazuje odvisnost učinka od plazemskih koncentracij, opazimo pojav histerezne zanke, ki poteka v obratni smeri urinega kazalca. Na drugi strani so koncentracije v prostoru učinka, ki je s FK prostorom povezan s konstanto prvega reda, direktno povezane z učinkom. Na grafu, ki prikazuje odvisnost učinka od koncentracij v prostoru učinka, ne opazimo histerezne zanke. Na ta način se zmanjša zamik med plazemskimi koncentracijami in maksimalnim učinkom, kar omogoča boljšo ocenitev parametrov FD modela. V omenjeni raziskavi so avtorji pokazali, da lahko z uporabo FK-FD modela, ki vključuje prostor učinka bolje napovemo učinek verapamila v primerjavi z modelom z direktno linearno povezano med učinkom in plazemskimi koncentracijami.

## 5.1 VPLIV SOČASNIH SPREMENLJIVK NA UČINEK

Starost je eden najpogostejših dejavnikov, ki vplivajo na farmakokinetične lastnosti učinkovin (22) in posledično lahko tudi na učinek zdravila. V primerjavi z mlajšimi lju-

dmi bi starejši v povprečju potrebovali za 26% manjše odmerke verapamila (23). Poleg starosti ima tudi spol pomemben vpliv na farmakokinetične lastnosti verapamila. Ženske imajo na membranah jetrnih celic manj P-gp prenašalcev in zvečan metabolizem, ki ga katalizira CYP3A4. Oboje prispeva k večjemu plazemskemu očistku verapamila pri zdravih ženskah v primerjavi z moškimi. Ni še dokazov ali ima večji plazemski očistek verapamila pri ženskah tudi klinično pomemben vpliv (24). Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter, je plazemski očistek verapamila zmanjšan, zato je potrebno odmerjanje verapamila zmanjšati (5,7). Okvara ledvic nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti verapamila, zato prilagajanje odmerka ni potrebno (5,7).

### ALI STE VEDELI?

Pri zastrupitvah z verapamilom so lahko resni neželeni učinki prisotni še nekaj dni po zaužitju.

## 6 ZASTRUPITVE Z VERAPAMILOM

Za razliko od terapevtskih odmerkov bo v primeru zastrupitev z verapamilom neproporcionalno zvečanje AUC glede na zaužiti odmerki verapamila pomembno vplivalo na višino plazemskih koncentracij verapamila. Razpolovna doba terminalne faze je v primeru zaužitja prevelikih odmerkov izrazito povečana (15 - 18 ur) pri oblikah s hitrim sproščanjem (25, 26). Poleg tega bo samoinhibicija systemskega metabolizma bolj vplivala na obseg absorpcije S-verapamila, zato je razmerje v plazemskih koncentracijah med S in R-verapamilom večje v primerjavi z razmerjem plazemskih koncentracij med S- in R-verapamilom pri terapevtskih odmerkih (26). To pomeni še dodatno nevarnost, saj ima S-verapamil večji farmakološki učinek. Resni neželeni učinki se bodo v primeru prevelikega zaužitja verapamila v obliki tablet s hitrim sproščanjem pojavili 2 - 3 ure po zaužitju (27). Zaradi povečane razpolovne dobe terminalne faze bodo plazemske koncentracije verapamila še nekaj časa povišane (2-3 dni, odvisno od zaužitega odmerka) (26). V tem času bo pacient še vedno v smrtni nevarnosti, saj bodo resni neželeni učinki še vedno prisotni.

Pri zaužitju prevelikih odmerkov verapamila v obliki tablet s prirejenim sproščanjem se bodo RNU pojavili kasneje; običajno po 4-5 urah po zaužitju, čeprav lahko čas od

zaužitja do pojava neželenih učinkov traja tudi več kot 16 ur (27). Obenem pa bodo RNU prisotni dlje časa. V primeru zastrupitev z verapamilom v obliki tablet s prirejenim sproščanjem so poročali o smrtnih primerih, pri katerih sta pacienta zaradi neželenih učinkov umrla 44 oziroma celo 58 ur po zaužitju (27). Višje plazemske koncentracije verapamila so povezane z večjim tveganjem za smrt zaradi RNU (28). Kljub temu pa je napoved glede izida intervencije pri pojavu RNU verapamila zelo negotova.

## 7 ZAKLJUČEK

Resni neželeni učinki verapamila so posledica prevelikega negativnega ionotropnega, dromotropnega in kronotropnega delovanja verapamila ter vazodilatacije, kar se klinično kaže kot znatno znižan krvni tlak, bradikardija, AV blok višje stopnje in srčno popuščanje. Pojavnost RNU je odvisna od plazemskih koncentracij verapamila. Ob zaužitju prevelikih količin tablet so farmakokinetične lastnosti verapamila drugačne kot v primeru terapevtskih odmerkov, saj je povezava med odmerkom in plazemskimi koncentracijami verapamila nelinearna. V primeru zastrupitev z verapamilom se terminalna razpolovna doba podaljša, kar je razlog, zakaj resni neželeni učinki trajajo dlje, kot je npr. čas enega odmernega intervala.

## 8 LITERATURA

1. Brvar M. Kaj je neželen učinek, napaka in zastrupitev z zdravilom. Zbornik prispevkov 1. Slovenskega srečanja o klinični farmakologiji: Varna uporaba zdravil. Ljubljana, 2013.
2. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. Zdrav Vestn 2008; 77: 39-45.
3. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR et al. 2011 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS):29th Annual Report. Clin Toxicol 2012; 50: 911-1164.
4. Lexicomp Online database. Verapamil monograph (Lexi-Drugs). Dostopano 2.4.2013.
5. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Lekoptin. www.cbz.si, Dostopano 2.4.2013.
6. McInnes GT. Clinical Pharmacology of verapamil. Br J Clin Pract Suppl 1988; 60: 3-8.
7. McTavish D, Sorkin EM. Verapamil An Updated Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Hypertension. Drugs 1989; 38(1): 19-76.
8. Sica DA. Calcium channel blocker class heterogeneity: select aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics J Clin Hypertens (Greenwich). 2005; 7(4 Suppl 1): 21-6.
9. Sylvain R. Vascular Effects of Calcium Channel Antagonists: New Evidence. Drugs 2005; 65 Suppl. 2: 1-10.
10. Busse D, Templin S, Mikus G, et al. Cardiovascular effects of (R)- and (S)-verapamil and racemic verapamil in humans: a placebo-controlled study. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62(8): 613-9.
11. Engman H, Tannergren C, Artursson P, Lennernäs H. Enantioselective transport and CYP3A4-mediated metabolism of R/S-verapamil in Caco-2 cell monolayers. Eur J Pharm Sci. 2003; 19(1): 57-65.
12. Lemma GL, Wang Z, Hamman MA et al. The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. Clin Pharmacol Ther. 2006; 79(3): 218-30.
13. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2002; 71(3): 115-21.
14. Tracy TS, Korzekwa KR, Gonzalez FJ, Wainer IW. Cytochrome P450 isoforms involved in metabolism of the enantiomers of verapamil and norverapamil. Br J Clin Pharmacol. 1999; 47(5): 545-52.
15. Mehvar R, Brocks DR, Vakily M. Impact of stereoselectivity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic drugs. Clin Pharmacokinet. 2002; 41(8): 533-58.
16. Eichelbaum M, Mikus G, Vogelgesang B. Pharmacokinetics of (+), (-) and (+/-)-verapamil after intravenous administration. Br J Clin Pharmacol. 1984; 17(4): 453-8.
17. Wang YH, Jones DR, Hall SD. Prediction of cytochrome P450 3A inhibition by verapamil enantiomers and their metabolites. Drug Metab Dispos. 2004; 32(2): 259-66.
18. Busse D, Fromm MF, Mörike K. Disposition and pharmacologic effects of R/S-verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: an investigation comparing single and multiple dosing. Clin Pharmacol Ther. 2001; 69(5): 324-32.
19. Maeda K, Takano J, Ikeda Y et al. Nonlinear pharmacokinetics of oral quinidine and verapamil in healthy subjects: a clinical microdosing study. Clin Pharmacol Ther. 2011; 90(2): 263-70.
20. John DN, Fort S, Lewis MJ, Luscombe DK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil following sublingual and oral administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1992; 33(6): 623-7.
21. Schwartz JB, Verotta D, Sheiner LB. Pharmacodynamic modeling of verapamil effects under steady-state and nonsteady-state conditions. J Pharmacol Exp Ther. 1989; 251(3): 1032-8.
22. Vovk T. Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili. Farm Vest. 2010; 61(4): 221-226.
23. Deneer VH, van Hemel NM. Is antiarrhythmic treatment in the elderly different? A review of the specific changes. Drugs Aging. 2011; 28(8): 617-33.
24. Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. Handb Exp Pharmacol. 2012; (214): 211-36.
25. Buckley NA, Dawson AH, Reith DA. Controlled release drugs in overdose. Clinical considerations. Drug Saf. 1995; 12(1): 73-84.
26. Wilimowska J, Piekoszewski W, Krzyanowska-Kierpeka E, Florek E. Monitoring of verapamil enantiomers concentration in overdose. Clin Toxicol (Phila). 2006; 44(2): 169-71.
27. Buckley CD, Aronson JK. Prolonged half-life of verapamil in a case of overdose: implications for therapy. Br J Clin Pharmacol. 1995; 39(6): 680-3.
28. Hofer CA, Smith JK, Tenholder MF. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. Am J Med. 1993; 95(4): 431-8.