
Asma y Nifedipina. Estudio comparativo del efecto profiláctico de la Nifedipina frente al Ketotifeno y placebo en Asma Alérgica Infantil

FERNANDO MONTOYA

Se presentan los resultados de un estudio doble ciego, al azar, que comparó los efectos de la Nifedipina, una dihidropiridina antagonista del calcio, de amplia utilización cardiovascular, con los del Ketotifeno y los de un placebo; cada uno de ellos fue administrado por vía oral cada 12 horas, durante 4 meses, a un grupo de 20 niños mayores de 5 años con asma alérgica de una evolución mínima de 2 años; el estudio se llevó a cabo en el Servicio de Alergias del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, Colombia, entre julio de 1984 y diciembre de 1986.

La Nifedipina produjo disminución de la frecuencia de las crisis en 17 pacientes (85%) y de su intensidad y duración en 16 (80%); en esta misma proporción (80%) se disminuyó el consumo de broncodilatadores; 18 pacientes (90%) informaron efectos benéficos de la Nifedipina y la mejoría, evaluada por el médico, se halló en 14 (70%).

No hubo con la Nifedipina modificaciones del pulso ni de la presión arterial ni, tampoco, de

14 pruebas de función pulmonar; los efectos secundarios fueron mínimos y autolimitados. Los resultados obtenidos con la Nifedipina fueron estadísticamente semejantes a los del Ketotifeno y, los de ambos, significativamente superiores a los logrados con el placebo ($p < 0.05$).

En conclusión: la Nifedipina podría ser una alternativa en el manejo del asma alérgica infantil leve o moderada, dado su comportamiento similar al del Ketotifeno que es de eficacia reconocida en este campo; en un futuro los antagonistas del calcio pueden llegar a ser el tratamiento de elección del paciente asmático si se logra sintetizar moléculas con mayor afinidad por las vías respiratorias y de efectos antagónicos superiores.

DR. FERNANDO MONTOYA. Profesor, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

PALABRAS CLAVES
PROFILAXIS
ASMA
ANTAGONISTAS DEL CALCIO
NIFEDIPINA
KETOTIFENO

INTRODUCCION

Para la profilaxis del asma se dispone en la actualidad de sustancias como el Cromoglicato disódico y el Ketotifeno, de comprobada efectividad, cuyo mecanismo de acción implica entre otros, un bloqueo a la entrada del calcio iónico extracelular, tanto a las células cebadas como al músculo liso bronquial y a las vías nerviosas intermediarias (1-5). Como antagonistas del calcio se conocen en clínica, desde hace varios años, diversos agentes de potente acción cardiovascular, pero son limitados los estudios sobre sus acciones en las vías respiratorias (6-11).

En el tracto respiratorio del humano se han efectuado algunas evaluaciones, *in vitro* e *in vivo*, con algunas dihidropiridinas, Verapamil y Diltiazem (12-14). No existen, sin embargo, experiencias a nivel mundial en el manejo del asma infantil con dichas sustancias (15).

Constituyó el objetivo de la presente investigación determinar el efecto preventivo y la tolerancia de la Nifedipina en el tratamiento de niños con asma alérgica de acuerdo a :

1. Respuesta clínica
2. Cambios en la función pulmonar
3. Efectos secundarios

MATERIALES Y METODOS

Pacientes: El estudio se efectuó sobre un total de 60 individuos de ambos sexos, entre 6 y 12 años de edad, con un mínimo de dos años de evolución de su enfermedad y que presentarían crisis leves a moderadas, no corticoide dependientes, con intervalos de 15 días o menos. Sólo se incluyeron casos de asma

alérgica definida por la coexistencia de otras enfermedades alérgicas (rinitis, conjuntivitis, eczema), por antecedentes alérgicos en los familiares y por tener resultados positivos en las pruebas de aeroalergenos. Los pacientes se seleccionaron de la Consulta Externa de Alergología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, en Medellín, Colombia, en las fechas comprendidas entre Julio de 1984 y Diciembre de 1986.

Los pacientes ingresaron al estudio después de la aprobación por parte de sus padres, previa explicación de los objetivos del trabajo.

Criterios para la exclusión de pacientes: se excluyeron del estudio:

- Asmáticos corticoide dependientes.
- Asmáticos graves o que requerían hospitalizaciones frecuentes.
- Asmáticos intrínsecos.

Tipo de estudio: doble ciego frente a Ketotifeno y placebo. El total de pacientes se repartió al azar en cualquiera de los tres grupos terapéuticos. Cada grupo quedó conformado por 20 individuos.

*Drogas: **

- Nifedipina, tabletas de 10 mg.
- Ketotifeno, tabletas de 1 mg.
- Placebo, tabletas de lactosa.

Las tabletas se dispensaron en frascos X 30, que se entregaban quincenalmente.

Dosis: se suministró una tableta vía oral cada 12 horas, al desayuno y comida, en dosis fija independiente de la edad y el peso del niño.

Calendario de evaluaciones: el paciente fue evaluado clínica y espirométricamente cada 15 días durante 4 meses.

Evaluación de la eficacia: la evaluación clínica incluyó la detección, en cada visita, de disnea, roncanancias, sibilancias y tos; dichos síntomas se graduaron en una escala de 0 a 3:

0 = Ausente. 1 = Leve. 2 = Moderado. 3 = Severo.

En cada visita se hicieron controles de presión sistodiastólica y de pulso, con el paciente sentado y de pie. Se consignaron además los cambios ocurridos durante la quincena anterior, en lo referente a intensidad, frecuencia y duración de las crisis, así como

Fueron suministradas por BAYER Pharma de Colombia

las variaciones en el consumo de broncodilatadores. En cada revisión el paciente hacía una evaluación subjetiva del efecto terapéutico logrado de acuerdo a: mejoría, ligera mejoría, fracaso o empeoramiento.

Las pruebas funcionales respiratorias se realizaron en un espirómetro computarizado* y se registraron 15 parámetros diferentes: (VC, FVC, FEV 1, FEV 1/VC, FEV 1/FVC, FEV 0.5, FEV 0.5/FVC, FEV 3, FEV 3/FVC, PEF, FEF 200-1200, FEF 25%-75%, FEF 75%-85%, FMFT, MVV IND). **

En cada determinación se anotó el mejor valor, de tres mediciones consecutivas.

Tolerancia: en cada revisión se hizo una anamnesis exhaustiva de efectos secundarios, con especial énfasis en síntomas como cefalea, rubor, sedación, sequedad bucal, vahídos y vértigo.

Al término de los cuatro meses de tratamiento se hizo una calificación global, tanto de la efectividad como de la tolerancia, en una escala de 0 a 3:

0 = mala. 1 = regular. 2 = buena. 3 = excelente.

Retiro de la evaluación: sólo se excluyeron los casos que no regresaron a los controles; estos casos se reemplazaron.

Análisis estadístico: las diferencias estadísticas de las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de exactitud de Fisher en las tablas de 2x2 y mediante la prueba de Chi cuadrado en las tablas de nxn; las diferencias entre las distintas variables continuas se analizaron con la T de student para grupos pareados y con análisis de varianza de una vía para grupos independientes; los análisis estadísticos se realizaron con el paquete EPISTAT en un computador IBM AT.

RESULTADOS

En la Tabla No. 1 se presentan las características generales de los 60 pacientes incluidos en este estudio; no se demuestran diferencias entre los tres grupos terapéuticos; el número de niños dobló el de las niñas; la edad promedio fué de 9 años; la evolu-

TABLA No.1

CARACTERISTICAS GENERALES DE 60 NIÑOS CON ASMA ALERGICA TRATADOS CON NIFEDIPINA, KETOTIFENO O PLACEBO

CARACTERISTICAS	MEDICACION		
	Nifedipina (20)	Ketotifeno (20)	Placebo
Sexo masculino			
	9.1	9.6	9.2
	5.7	5.1	6.0
	10.1	10.7	10.3
	12	11	12

ción, 5.6 años; las crisis se presentaron cada 10 días y predominaron los casos con crisis moderadas; en las Figuras Nos. 1 a 6 se aprecian los cambios obtenidos en cada uno de los grupos terapéuticos con respecto a la frecuencia, intensidad y duración de las crisis, así como los cambios en el consumo de broncodilatadores, la valoración efectuada por el paciente y los resultados definitivos; los hallazgos fueron positivos para Nifedipina en 70 a 90%, para Ketotifeno en 70 a 90% y para el placebo entre 30 y 50%; las diferencias entre Nifedipina y Ketotifeno no fueron significativas, pero sí entre éstos y el placebo ($p < 0.05$).

Ninguna de las sustancias administradas modificó el pulso o la presión arterial; no hubo modificaciones en los diferentes parámetros espirométricos, atribuibles a alguna de las drogas.

Se observaron efectos secundarios en dos de los casos tratados con Nifedipina, en uno tratado con

(Sprotrac II, de la firma Vitalograph EE. UU.)

VC: capacidad vital; FVC: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado al primer segundo; FEV1/VC: relación entre volumen espiratorio forzado al primer segundo y capacidad vital; FEV1/FVC: relación entre volumen espiratorio forzado al primer segundo y capacidad vital forzada; FEV 0.5: volumen espiratorio forzado al medio segundo; FEV 0.5/FVC: relación entre volumen espiratorio forzado al medio segundo y capacidad vital forzada; FEV 3: volumen espiratorio forzado al tercer segundo; FEV 3/FVC: relación entre volumen espiratorio forzado al tercer segundo y capacidad vital forzada; PEF: flujo espiratorio pico; FEF 200-1200: flujo espiratorio forzado del primer litro; FEF 25-75%: flujo espiratorio forzado entre 25 y 75%; FEF 75-85%: flujo espiratorio forzado entre 75-85%; FMFT: tiempo del flujo máximo forzado; MVV IND: volumen ventilatorio máximo indirecto.

placebo y en ninguno de los tratados con Ketotifeno; estos efectos fueron, sin embargo, leves y autolimitados (Tabla No 2).

FIGURA No. 1
REDUCCION EN LA FRECUENCIA DE LAS CRISIS.

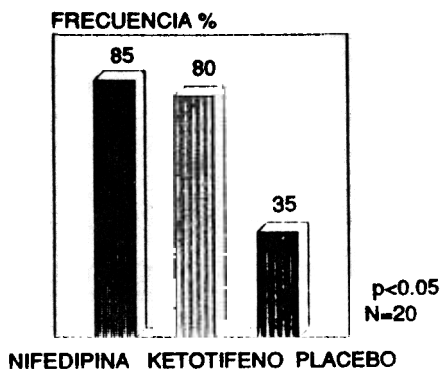


FIGURA No. 2
REDUCCION EN LA INTENSIDAD DE LAS CRISIS.

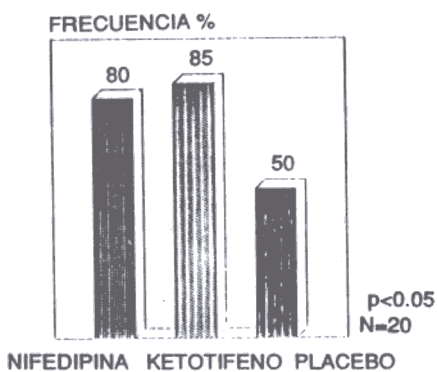


FIGURA No. 3
REDUCCION EN EL TIEMPO DE DURACION DE LAS CRISIS.

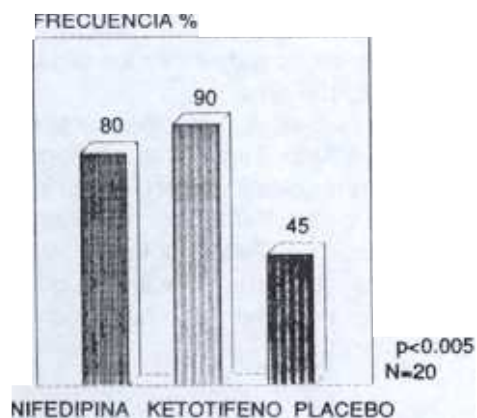


FIGURA No. 4
REDUCCION EN EL CONSUMO DE BRONCODILATADORES.

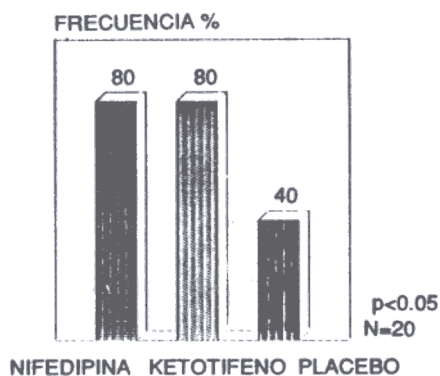


FIGURA No. 5
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO VALORADOS POR EL PACIENTE.

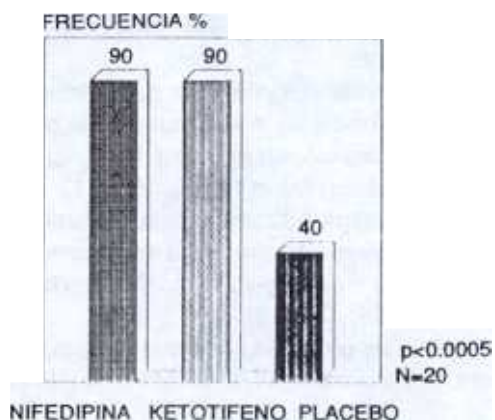
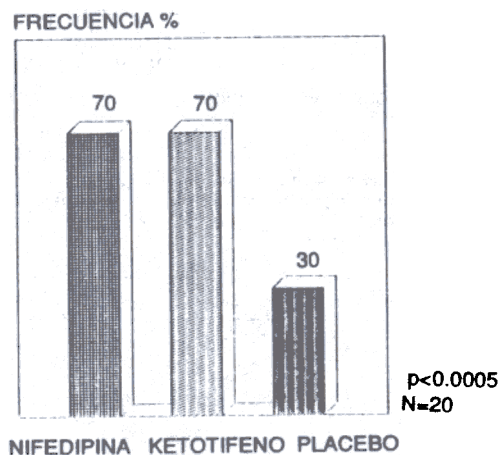


FIGURA No. 6
RESULTADOS GLOBALES DEL TRATAMIENTO.



DISCUSION

El presente estudio es el primero que evalúa una dihidropiridina, la Nifedipina, en asma alérgica infantil; se demuestra en forma estadísticamente significativa la capacidad que tiene esta sustancia de disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis asmáticas, así como el consumo de broncodilatadores; se destacan, además, su buena tolerancia y la casi total ausencia de efectos secundarios en el grupo infantil, a la dosis utilizada.

Estos resultados positivos encuentran soporte en los siguientes ensayos clínicos o experimentales realizados en humanos y permiten postular a los antagonistas del calcio como agentes terapéuticos de utilidad en el asma:

1. *In vitro* los antagonistas del calcio son capaces de inhibir parcialmente la degranulación de los mastocitos pulmonares humanos (Tabla No. 3)(16-17).

2. Efectos similares se han obtenido tanto *in vitro* como *in vivo* sobre basófilos humanos (Tablas Nos. 4 y 5) (18-22).

3. *In vitro* los antagonistas del calcio inhiben parcial o totalmente el efecto contráctil de diferentes agentes espasmógenos, sobre el músculo liso respiratorio humano (Tabla No. 6) (23-27)

4. La Nifedipina se demuestra superior al Verapamil en la prevención del asma experimental inducida por ejercicio o por agentes químicos o físicos (Tabla No. 7) (28-55).

5. Algunos estudios en asmáticos adultos han probado la capacidad broncodilatadora y la efectividad

TABLA No. 2

FRECUENCIA DE EFECTOS COLATERALES CON LOS DISTINTOS ESQUEMAS TERAPEUTICOS.

Efectos Colaterales	MEDICACION		
	Nifedipina (20)	Ketotifeno (20)	Placebo (20)
SOMNOLENCIA			
CEFALEA			
RUBOR	2	-	-
SEQUEDAD			

TABLA No. 3

MASTOCITOS PULMONARES HUMANOS Y ANTAGONISTAS DEL CALCIO. EFECTO *IN VITRO* A NIVELES TERAPEUTICOS

AGENTE	No ESTUDIOS	INHIBICION	
		PARCIAL	TOTAL

TABLA No. 4

ANTAGONISTAS DE CALCIO Y BASOFILOS HUMANOS. EFECTOS *IN VITRO* 1983-1985.

AGENTE	No ESTUDIOS	INHIBICION	
		PARCIAL	TOTAL
	1		1

TABLA No. 5

ANTAGONISTAS DEL CALCIO Y BASOFILOS HUMANOS. EFECTOS *IN VIVO* 1983.

AGENTE	No.estudios	Dosis mg-día	INHIBICION
NIFEDIPINA	1	20 X 4	X

clínica de los bloqueadores de los canales del calcio (Tabla No. 8) (56-60).

6. Se ha demostrado efecto sinérgico entre la Nifedipina y los Beta-2 agonistas; sin llegar a tener los antagonistas de calcio una acción tan intensa y rápida como la de los Beta-2 agonistas en sus efectos broncodilatadores (Tabla No. 9) (57,59,61-62).

Se puede afirmar, en conclusión, que la Nifedipina podría ser una alternativa en el manejo del asma

TABLA No. 6

ANTAGONISTAS DE CALCIO Y MUSCULO LISO RESPIRATORIO DEL HUMANO. 1981-1985.

MEDICAMENTO ENSAYADO	AGENTE ESPASMOGENO	No. ESTUDIOS	EFECTO PROTECTOR	
			PARCIAL	TOTAL
VERAPAMIL	HISTAMINA	1	-	1
NIFEDIPINA	HISTAMINA	2	-	2
	ACETILCOLINA		3	-
	LEUCOTRIENOS	1	1	-
	PROSTAGLANDINA	1	1	
	POTASIO			

TABLA No. 7

ESTUDIOS CONTROLADOS EN HUMANOS CON BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO EN ASMA EXPERIMENTAL. 1981-1985.

AGENTE	DOSIS-RUTA	No. ESTUDIOS	EFECTIVIDAD CLINICA	
			SI	NO
NIFEDIPINA	20-30 mg SL*-Oral	21	17	4
VERAPAMIL	2.4-5.0 mg Inhalado	11	7	4
VERAPAMIL	160 mg Oral	1	1	-
VERAPAMIL	S.D.** I.V			

Sublingual

* Sin dato

TABLA No. 8

ESTUDIOS CONTROLADOS EN HUMANOS CON NIFEDIPINA ORAL EN ASMATICOS ADULTOS. 1982-1986.

PAIS	No. CASOS	DOSIS-DIA mg	DURACION TRATAMIENTO	MEJORIA CLINICA	BRONCO- DILATACION
JAPON	8	10	1 Dosis	NE*	SI
GRECIA	11	30	4 Dosis	NO	SI
SUECIA	7	20	1 Dosis	NO	SI
EE.UU	10	20	1 Dosis	NO	SI
FRANCIA	11	60	21 Días	SI	NC

* No evaluada

TABLA No. 9

ESTUDIOS CONTROLADOS EN HUMANOS SOBRE EL EFECTO SINERGICO DE LA NIFEDIPINA ASOCIADA A BETA 2 AGONISTAS. 1982-1984.

PAIS	No.CASOS	DOSIS-RUTA	B 2 AGONISTA	SINERGISMO	
				SI	NO
JAPON	17	10mg-Oral	TERBUTALINA		X
SUECIA	7	20mg-Oral	TERBUTALINA	X	
GRAN BRETAÑA	10	20mg-Sublingual	SALBUTAMOL	X	
GRAN BRETAÑA	SD*	SD			

Sin dato

alérgica infantil, dada la respuesta similar a la del Ketotifeno, droga de reconocida eficacia en este campo; los antagonistas del calcio podrían constituirse, en un futuro, en el tratamiento de elección del paciente asmático, si se logra sintetizar derivados con gran afinidad por las vías respiratorias y de alto poder bloqueador de los canales del calcio.

SUMMARY

Between July 1984 and December 1986 a double blind randomized study was conducted at the Allergy Clinic of the Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia, in order to compare the effects of Nifedipine, Ketotifen and placebo on allergic asthma in children; each drug and the placebo were administered orally every 12 hours for a period of 4 months to a group of 20 children. The objective was to evaluate the usefulness of Nifedipine in the prophylactic management of allergic asthma in this population and to compare it with Ketotifen, a provenly efficacious drug, and placebo.

All patients were older than 5 years and had suffered the disease for more than 2 years. Nifedipine treated patients showed a reduction in the frequency of their asthmatic crisis (17 patients; 85%) and in their intensity and duration (16 patients; 80%); a similar reduction was

observed in the need for bronchodilators; 18 patients (90%) reported beneficial effects with this drug and medical evaluation confirmed improvement in 14 (70%).

These results resembled those obtained with Ketotifen and both were statistically superior to placebo ($p < 0.05$). Pulmonary function tests, pulse rate and blood pressure did not show any significant changes. Secondary effects were minimal and self-limited.

It is concluded that Nifedipine can be an alternative drug for the treatment of mild to moderate allergic asthma in children. If calcium antagonists with higher affinity for the respiratory tract and better blocking effects are synthesized they might become the elective therapeutic choice for these patients.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue auspiciada por el Centro de Investigaciones Médicas de la Universidad de Antioquia y la compañía BAYER Químicas Unidas de Colombia S.A. El autor agradece al doctor Oscar Cardeñosa, Director Médico de la compañía farmacéutica, su generosa colaboración.

BIBLIOGRAFIA

1. CRAPS L. La profilaxis del asma bronquial con Ketotifeno. Cinco años de investigación clínica. *Acta terapeutica* 1980; 6: 1-16.
2. CRAPS L, GREENWOOD C, RADIELOVIC P. Clinical investigation of agents with prophylactic anti-allergic effects in bronchial asthma. *Clin Allergy* 1978; 8: 373-382.
3. MATTSO K, POPPIUS H, AHONEN A. et al. Comparison of Ketotifen, disodium cromoglycate and placebo in the treatment of adult patients with extrinsic asthma. *Respiration* 1980; 39(suppl 1): 20-23.
4. PAUWELS R, LARONTH, VAN DER STRAETEN M. Comparison between Ketotifen and DSCG in bronchial challenge. *Clin Allergy* 1978; 8: 289-293.
5. TAYLOR B, FORD R. Ketotifen in childhood asthma: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Allergy* 1979; 9: 241-243.
6. BRAUNWALD E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N Engl J Med* 1982; 307: 1618-1627.
7. LEONARD R, TALBERT R. Calcium-channel blocking agents. *Clin Pharm* 1982; 1: 17-33.
8. MILLAR J A, BRAMLEY PM. Clinical pharmacology of calcium antagonists. *Meth Find Exptl Clin Pharmacol* 84; 6: 205-209
9. VAN ZWIETEN P A, TIMMERMANS PB. Calcium entry blockers: a review with an attempt at classification. *Eur Heart J* 1983; 4 (suppl c): 1-10.
10. VAIDYA A B, BHATT A D. Calcium antagonists: mechanisms of action and relevance to therapeutics. *JAPI* 1984; 32: 815-818.
11. STONE K, SCORDO K. Understanding the calcium channel blockers. *Heart Lung* 1982; 13: 563-573.
12. TOWNLEY R G. Role of calcium channel blocking agents in the treatment of allergic asthma. *J Asthma* 1984; 21: 427-442.
13. LOFDAHL C G, BARNES PJ. Calcium channel blockade and asthma-the current position. *Eur J Respir Dis* 1985; 67: 233-237.
14. SO S Y, LAM W K. Calcium channel blockers and asthma. *Lung* 1986; 164: 1-16.
15. NASPITZ C K. Use of calcium channel blocking agents in the management of childhood asthma. *J Asthma* 1984; 21: 451-460.
16. LEE V Y, HUGHES JM, SEALE J P, et al. Verapamil inhibits mediator release from human lung in vitro. *Thorax* 1982; 39: 576-578.
17. CERRINA J, HADJI L, MARCHE E, et al. Effect of the calcium antagonist nifedipine on histamine and SRS release from human lung tissue. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125 (suppl): 64.
18. BEDARD R M, BUSSE W W. Nifedipine inhibition of human basophil histamine release. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 70.
19. BEDARD R M, BUSSE W W. Inhibition of basophil histamine release by the calcium channel antagonist nifedipine in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: A9.
20. JENSEN C, STAHL P, NORN S. Inhibitory effect of calcium antagonists on histamine release from human leukocytes. *Allergy* 1983; 38: 233-237.
21. MIDDLETON E, DRZEWIEKE G, TRIGGLE D. Effects of smooth muscle calcium antagonists on human basophil histamine release. *Biochem Pharmacol* 1981; 30: 2867-2869.
22. TANIZAKI Y, KOMAGOE H, MORINAGA H, et al. The calcium antagonist, nifedipine, inhibits antigen-stimulated and anti-IgE-induced histamine release from basophil leukocytes of atopic asthmatics. *Acta Med. Okayama* 1985; 39: 247-251.
23. BUTCHERS P R, SKIDMORE I F, VARDEY C J, WHEELDON A, et al. Calcium antagonists in exercise induced asthma. *Br Med J* 1983; 282: 1792.
24. DRAZEN J M, FANTA C H, LACOUTURE P G. Effect of nifedipine on constriction of human tracheal strips in-vitro. *Br J Pharmacol* 1983; 78: 687-691.
25. HENDERSON A F, HEATON R W, DUNLOP L S, et al. Effects of nifedipine on antigen-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 549-553.
26. HORIO S, KOHROGI, H, ANDO M, et al. Preventive and reverse effects of nifedipine on human bronchoconstriction in vitro. *Arch. Int. Pharmacodyn* 1984; 267: 80-90.
27. KOHROGI H, HORIO S, ANDO M, et al. Nifedipine inhibits human bronchial smooth muscle contractions induced by leukotrienes C₄ and D₄, prostaglandin F_{2a}, and potassium. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 299-304.
28. BARNES P J, WILSON N M, BROWN M J. A calcium antagonist, nifedipine, modified exercise-induced asthma. *Thorax* 1981; 36: 726-730.
29. CERRINA J, DENJEAN A, ALEXANDER G, et al. Inhibition of exercise-induced asthma by a calcium antagonist, nifedipine. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 156-160.
30. CORRIS P A, NARIMAN S, GIBSON G T. Nifedipine in the prevention of asthma induced by exercise and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 991-992.
31. HENDERSON A F, HEATON R W, COSTELLO J F. Effect of nifedipine on bronchoconstriction induced by inhalation of cold air. *Thorax* 1983; 38: 512-515.
32. MALIK S, O'REILLY J, SUDLOW M F. Effects of sublingual nifedipine on inhaled histamine and methacholine induced bronchoconstriction in atopic subjects. *Thorax* 1982; 37: 230.
33. MATTHEWS J I, RICHEY H M, EWALD F W. Nifedipine does not alter methacholine-induced bronchial reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(suppl): 108.
34. MORICE R, GONZALEZ J M, BLOOM K, et al. Comparison of the effect of calcium channel blockers, nifedipine and verapamil, on non-specific airway reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127 (suppl): 83.

35. PATEL K R. The effect of calcium antagonist, nifedipine, in exercise induced asthma. *Clin Allergy* 1981; 11: 429-432.
36. PATEL K R, AL-SHAMMA M. Effect of nifedipine on histamine reactivity in asthma. *Br Med J* 1982; 289: 1916.
37. ROLLA G, BUCCA C, POLIZZI S. et al. Nifedipine inhibits deep inspiration-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Lancet* 1982; 1: 1305-1306.
38. WILLIAMS D O, BARNES P, VICKERS H, et al. Effects of nifedipine on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma. *Br Med J* 1981; 283: 348.
39. GONZALEZ J M, MORICE R C, BLOOM K, et al. Inhibition of airway reactivity by nifedipine in patients with coronary artery disease. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 155-157.
40. KNEUSSL M, BURGHUBER O, HARMUTH P, et al. Nifedipine protects acetylcholine-induced bronchoconstriction: the role of mediator release. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(suppl): 108.
41. WEINER P, KIVITY S, GREIF J, et al. The effect of nifedipine and disodium cromoglycate on exercise-induced bronchoconstriction. In: *Abstracts of the XI international Congress of Allergology and Clinical Immunology*. Macmillan Press, London, p. 243.
42. SOLWAY J, FANTA C H, COLLINS L, et al. Inhibition of bronchoconstriction during isocapnic hyperventilation of cold air by calcium channel blockers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(suppl): 92
43. SO SY, LAM W K, YU D Y. Effects of calcium antagonists on allergen-induced asthma. *Clin Allergy* 1982; 12: 595-600.
44. CRIMI N, PALERMO F, SORACE R, et al. Effect of calcium antagonist, nifedipine, in exercise-induced asthma. *Respiration* 1984; 45: 262-264.
45. CUSS F, BARNES P. The effect of inhaled nifedipine on bronchial reactivity to histamine in man. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 718-723.
46. MC INTYRE E, FITZGIBBON B, OTTO H, et al. Inhaled verapamil in histamine-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 375-381.
47. MIADONNA A, TEDESCHI A, LEGGIERI E et al. Effect of verapamil on allergen-induced asthma in patients with respiratory allergy. *Ann Allergy* 1983; 51: 201-204.
48. PATEL K R. The effect of verapamil on histamine and methacholine induced bronchoconstriction. *Clin Allergy* 1981; 11: 441-447.
49. PATEL K R. Sodium cromoglycate and verapamil alone and in combination in exercise-induced asthma. *Br Med J* 1983; 286: 606.
50. PATEL K R, AL-SHAMMA M R, KERR J W. The effect of inhaled verapamil on resting tone and reactivity to histamine or acetylcholine in normal or asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(suppl): 108.
51. WALTERS E H, BANKS J, FENNERTY A, et al. Effects of calcium channel blockers on histamine-induced bronchoconstriction in mild asthma. *Thorax* 1984; 39: 572-575.
52. PATEL K R. Calcium antagonists in exercise-induced asthma. *Br Med J* 1981; 282: 932-933.
53. RAFFERTY P, FERGUSON R J, TWEEDDALE P, et al. Effects of verapamil and sodium cromoglycate on bronchoconstriction induced by isocapnic hyperventilation. *Clin Allergy* 1985; 15: 531-534.
54. HARTMANN V, MAGNUSSEN H. Effect of diltiazem on histamine- and carbachol-induced bronchospasm in normal and asthmatic subjects. *Chest* 1985; 87: 174-179.
55. MAGNUSSEN H, HARTMANN V, REUSS G. Influence of diltiazem on bronchoconstriction induced by cold air breathing during exercise. *Thorax* 1984; 39: 579-582.
56. PATAKAS D, VLACHOJANNI E, TSARA V, et al. Nifedipine in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 269-273.
57. TOMIOKA S, TOCHIGI T, ARAI M, et al. The effect of calcium antagonists on bronchoconstriction in asthmatics. *Arerugi* 1982; 31: 1215-1221.
58. OZENNE G, MOORE N D, LEPREVOST A, et al. Nifedipine in chronic bronchial asthma. A randomized double-blind crossover trial against placebo. *Eur J Respir Dis* 1985; 67: 233-237.
59. SVEDMYR K, LOFDAHL C, SVEDMYR N. Nifedipine - a calcium channel blocker - in asthmatic patients. *Allergy* 1984; 39: 17-22.
60. SCHWARTZENSTEIN R M, FANTA C H. Oral nifedipine in chronic stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: A50.
61. LEVER A M, CORRIS P A, GIBSON G J. Nifedipine enhances the bronchodilator effect of salbutamol. *Thorax* 1984; 39: 576-578.
62. CUSS F M, MANNIX S E, BARNES P J. Nifedipine prolongs isoprenaline induced bronchodilation in normal subjects. *Clin Sci* 1984; 67: 62P.