

MEDICATIA ANTIHIPERTENSIVĂ

19.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Tensiunea arterială. Rezultă din interferența a trei grupe de factori. 1) Factori cardiaci: forța de contracție miocardică, frecvența cardiacă (ambele determinând debitul cardiac). 2) Factori vasculari: rezistența (în deosebi a arteriolelor); elasticitatea, capacitanța venoasă (venule postcapilare, influențează debitul cardiac). 3) Factori sanguini: volumul de sânge circulant; viscozitatea sângelui.

Reglarea tensiunii arteriale. Se realizează prin două grupe de mecanisme care acționează simultan, permanent, dar cu intensități diferite și variabile, în funcție de factori multipli, endogeni și exogeni. 1) *Mecanismul nervos* se bazează pe mai multe verigi: baroreceptori (presoreceptori) în sistemul arterial și la vărsarea venelor cave, a căror stimulare (prin distensia vaselor respective) determină scăderea TA; chemoreceptori, în glomusul carotidian și în cirja aortică, sensibili la hipoxie, creșterea CO_2 , scăderea pH și a căror stimulare produce creșterea TA, nervi vasomotori, simpatici, având la terminațiile lor sinapse alfa-adrenergice; activarea farmacoreceptorilor acestor sinapse determină vasoconstricție și creșterea TA; centri bulbari (presor și depresor); arii corticale. În regiunea neuroasă a TA pot interveni: reflexe proprioceptive, care determină tendința TA la scădere (stimularea baroreceptorilor) sau la creștere (stimularea chemoreceptorilor); reflexe exteroceptive, care determină tendința TA la creștere ca urmare a stimulării receptorilor din țesuturi somatice prin excitanți variati (mecanici, chimici, fizici); reflexe viscerale, traduse prin tendința TA de creștere la distensia unor organe (intestin, colecist, vezica urinară).

2) *Mecanismul umoral* se bazează pe substanțe endogene cu efecte vasoconstrictoare (catecolamine, angiotensină) sau vasodilatatoare (acefilcolină, histamină, kalidină, acizi organici). Sinteza și mai ales eliberarea acestor substanțe în formă activă (catecolamine, acefilcolină, histamină) sau formarea lor din precursori (angiotensină, kalidină) sunt influențate de numeroși factori interni și externi. Aceste substanțe intervin atât în

reglarea vasculară sistemică, influențând TA cit și în reglarea locală țesut.

În reglarea tensională un rol important revine sistemului renină-angiotensină-aldosteron (fig. 9). Renina, enzima proteolitică biosintetizată la nivelul aparatului juxtaglomerular renal, este eliberată sub influența unor factori diferiți, fiind crescută în sânge în numeroase situații: scăderea volumiei și depleția sodiului (hemoragii, pierderi de apă și electroliți, cetoacidoză diabetică, insuficiența suprarenală), scăderea fluxului sanguin renal, hipertensiune (renovasculară, malignă, unecri esențială), stări edematoase (insuf. cardiacă, ciroză cu ascită, sindrom nefrotic, edeme idiompatice), medicamente (diuretice, vasodilatatoare), sarcina normală. Renina

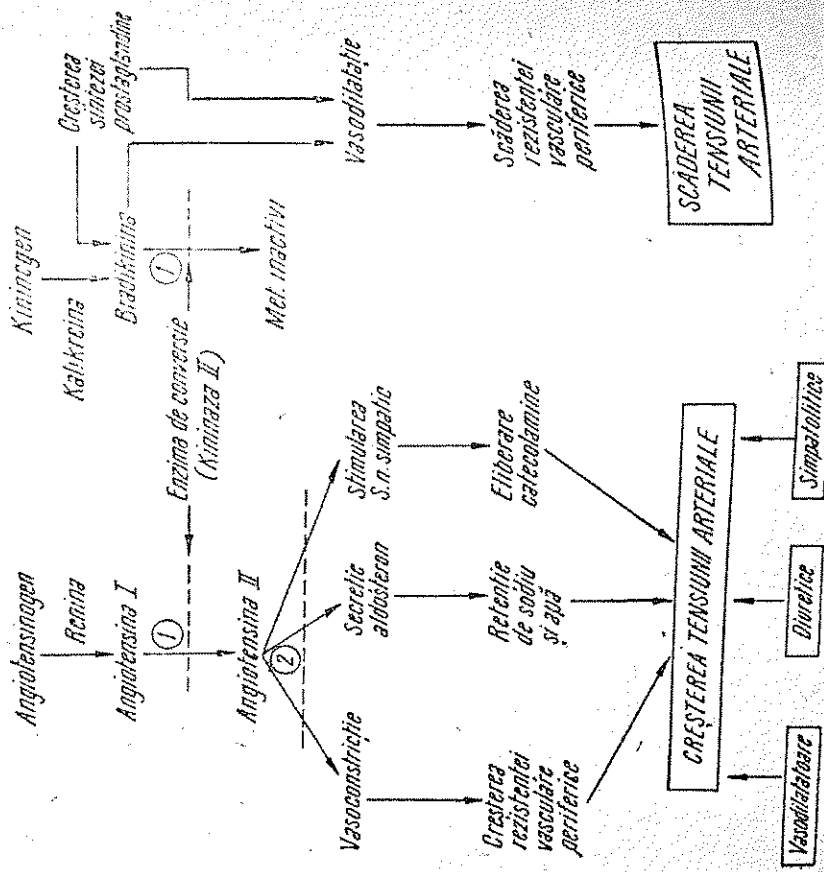


Fig. 9. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron și cel bradikininic și influențarea farmacologică. Locul acțiunii captoprilului-1- și saralazinel-2 (după Katzung, 1981, modificat).

acționează asupra angiotensinogenului (alfa-globulină sintetizată în ficat) cu formarea angiotensinei I, inactive. Aceasta, sub influența unei enzime de conversiune (sintetizată de ficat), trece în angiotensina II, octapeptid activ, care are efecte multiple. Este cel mai puternic vasoconstrictor;

mulează sinteza aldosteronului (responsabil de reabsorbție tubulară de sodiu și apă și de creșterea volemiei), modelează secreția de renină prin feedback negativ, stimulează eliberarea de catecolamine, îndeosebi adrenalină, influențează SNC contribuind la apariția unor componente centrale ale hipertensiunii, favorizează eliberarea de vasopresină și corticosteroidi. După unii autori (Woods, 1966; Weidman, 1977) nu există o relație bine stabilită între activitatea reninei și tensiunea arterială. Enzima de conversie (dipeptidil carboxipeptidaza, kininaza II) este o metaloenzimă cu zinc, prezentă pe suprafața luminală a celulelor endoteliale a tuturor vaselor sanguine, avînd rol cheie în homeostazia cardiovasculară. Conversia angiotensinei I (decapeptid) în angiotensină II are loc îndeosebi în plămîn, reacția care duce la pierderea a doi aminoacizi (His-Leu) fiind completă în timpul unei singure treceri prin plămîn.

Valorile normale ale tensiunii arteriale. Variază în cursul unui ciclu cardiac. Orientativ, tensiunea maximă (sistolică) este egală, la adulți, cu 100 mmHg + vîrstă în ani, pînă la 60 de ani (sau valori între 100—160 mmHg). Peste vîrsta de 60 ani valorile tensionale nu trebuie să depășească 160 mmHg. Tensiunea minimă (diastolică) este egală cu jumătate din cea maximă ± 20 mmHg, fără a depăși 90 mmHg (sau valori între 60—90 mmHg).

Hipertensiunea arterială. Este diagnosticată în general, la valori peste 160 mmHg sistolică și 95 mmHg diastolică. Hipertensiunea arterială poate fi clasificată după trei criterii. a) După etiologie poate fi esențială și secundară. În hipertensiunea arterială esențială se întîlnesc: tulburări în metabolismul catecolaminelor și retenție de sodiu în țesuturi, cu creșterea reactivității vasculare pentru vasoconstricție; tulburări neurosimpatice, hiperactivitatea sistemului vasomotor; implicații ale sistemului simpatic; glandelor endocrine (suprarenale, tiroidă), rinichilor. Hipertensiunea arterială secundară (5—15% din totalul cazurilor de hipertensiune) poate fi de origine renală, endocrină, în afecțiuni cardiovasculare, ale sistemului nervos, în disgravidie, datorită unor medicamente (anticonceptionale, corticosteroidi, carbenoxolon etc.). b) În funcție de afectarea unor organe, clasificarea stadială O.M.S. a hipertensiunii distinge trei stadii. 1) Creșteri tensionale cu valori moderate. Tulburări vasomotorii. Simptome subiective diverse. Ecg normală. Fără modificări organice. 2) Creșteri tensionale permanente, interesînd valorile sistolice și diastolice. Cel puțin un semn de afectare organică. Hipertrofia ventriculară stîngă (clinic, Rx, ecg, eco). Îngustare focală și generalizată a arterelor retinene (angiopatie hipertensivă). Proteiniurie și/sau creștere ușoară a creatininemiei. 3) Tensiunea arterială permanent ridicată. Arterioscleroză ireversibilă cu localizări principale coronare, cerebrale, renale (visceralizare) și simptome corespunzătoare. Insuficiență ventriculară stîngă. Hemoragii ale fundului de ochi, exudate retinene, edem papilar (retinopatie hipertensivă). c) După nivelul tensiunii. Hipertensiunea de hotar (< 160 — < 95 mmHg). Hipertensiunea arterială cu trei forme: ușoară sau limitată, minima între 90—105 mmHg (12—14 KPa) (Chronique OMS, 1983); moderată, minima 105—114 mmHg, severă, minima peste 115 mmHg. Hipertensiunea malignă (accelerată), minima peste 130 mmHg. Hipertensiunea labilă, cu creșteri intermitente. (A se vedea și clasificarea după Modell, cap. 19.4.)

19.2. BAZE FARMACODINAMICE

Scăderea valorilor tensiunii arteriale se poate realiza cu medicamente care se adresează verigilor patologice implicate în hipertensiune. Sunt active mai multe grupe. 1) *Inhibitoare ale sistemului nervos simpatic*, care acționează prin cinci mecanisme diferite (a se vedea mai jos). 2) *Relaxante ale mușchilor netezi vasculari* (vasodilatatoare): i) *prin acțiune directă* (hidralazine, diazoxid, nitroprusiat de sodiu, papaverină, minoxidil); ii) *prin inhibarea transportului calciu membranar (antagoniști ai calciului)*, cap. 21, nifedipina, verapamil, diltiazem, nitrendipin, nicardipin). 3) *Diuretice* (cap. 25). 4) Substanțe care *interferă cu sistemul renin-angiotensină*: i) *inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei I* (captopril, enalapril); ii) *antagoniști ai angiotensinei II* (saralazina). 5) Alte antihipertensive, în curs de investigare (carvedilol, ketanserin).

Inhibitoarele sistemului simpatic pot acționa: a) Predominant central (antihipertensive centrale) (clonidina, guanabenz, guanfacin, metildopa - cap. 3); b) *Neurosimpatic*, diminuând catecolaminele din terminațiile postganglionare simpatică (reserpina, guanetidina) (cap. 3), guanadrel; c) *Beta-adrenolitic*, scăzând debitul cardiac (propranolol, oxprenolol etc) (cap. 3). d) *Alfa-adrenolitic*, blocând receptorii alfa₁-adrenergici periferici și scăzând rezistența vasculară (prazosin, doxazosin, trimazosin) (cap. 3). e) *Ganglioplegic*, diminuând transmiterea influxului nervos în ganglionii simpatici și scăzând rezistența vasculară periferică (ganglioplegice cap. 7). *Antihipertensivele centrale* acționează pe hipotalamus, având efect stimu-

Tabela 19

Efecte cardiace și hemodinamice ale unor antihipertensive

	Debit cardiac	Rezistența vasculară periferică totală	Contractilitatea miocardului	Frecvența cardiacă
Diuretice	0	↑	0	0
Beta-adrenolitice	↑	↑↑	↑	↑
Simpatolitice	↑	0↑	0↑	↑
Vasodilatatoare	↑	↑	0↑	↑
Prazosin	0↑	↑	0	0

lant pe receptorii alfa₂, cu scăderea activității simpatică centrale și activarea vagală. Acest efect este antagonizat de blocantele receptorilor alfa-adrenergici centrali, ex. yohimbina, de antidepresive triciclice și de neuroleptice fenotiazinice (Eighozi și Grünfeld, 1982). *Beta-adrenoliticele* scad secreția de renină prin blocarea receptorilor beta-adrenergici din aparatul juxta-glomerular. Efectele antihipertensive sînt mai bune la bolnavi cu

activitate reninică plasmatică ridicată sau normală, în comparație cu cei care au activitatea reninică diminuată înainte de tratament.

Inhibitoarele sistemului simpatic din grupele a, b, d și e, de mai sus, acționează la nivele diferite, dar toate interferă cu mecanismele implicate în controlul reflex, fiziologic al tonusului vascular. Toate inhibitoarele simpatică produc, cu diferite intensități, scăderea rezistenței periferice vasculare, creșterea capacității și diminuarea întoarcerii venoase, scăderea debitului cardiac. Medicamentele menționate produc o accentuată *hipotensiune ortostatică*, datorită diminuării capacității de reglare reflexă a hemodinamicii, consecința blocării simpatică la diferite nivele. Hipotensiunea arterială produsă de aceste substanțe este accentuată în diferite stări care solicită un răspuns compensator simpatic și în care acesta lipsește sau este diminuat prin inhibiția medicamentoasă: la efort, la temperaturi ridicate, în cazul diminuării volemiei (diaree accentuată, transpirații abundente, hemoragie etc.). În timpul administrării inhibitoarelor sistemului simpatic se va avea în vedere tendința compensatoare a organismului, manifestată prin retenția de sodiu și apă, care diminuează efectul antihipertensiv al substanțelor respective. Această tendință se combate prin administrare de saluretice, care au și acțiune proprie antihipertensivă (potențare).

Vasodilatatoarele relaxează mușchii netezi vasculari, scad rezistența periferică și uneori cresc capacitanța venoasă.

Diureticele (a se vedea și cap. 25) pot fi grupate în trei categorii: cu *eficacitate medie* (tiazide, indapamid, fialimidine); cu *eficacitate mare* (furosemid, acid etacrinic, bumetanid); care *rețin potasiul* (spironolactona, amilorid, triamteren). *Mecanismul* acțiunii antihipertensive a diureticelor este atribuit: efectului saluretic (se știe că dieta saracă în sodiu duce la scăderea tensiunii arteriale) cu diminuarea sodiului din mușchii netezi vasculari și scăderea reactivității acestora la stimulii vasoconstrictori, scăderii volemiei (urmare efectului diuretic); unui efect propriu asupra tensiunii arteriale. Diureticele sînt utile în toate fazele și în toate formele de hipertensiune arterială. Se administrează singure sau asociate cu alte antihipertensive cărora le potențează acțiunea, înălturînd și acțiunea de retenție hidrosalină a inhibitoarelor sistemului simpatic și hidralazinelor. Furosamida nu pare a fi mai activă decît tiazidele dar poate fi eficientă la bolnavi la care tiazidele sînt inactice. Are o acțiune de durată mai mică și poate produce tulburări hidroelectrolitice. Se prescrie mai ales la bolnavi cu insuficiență renală. În hipertensiunea esențială, cînd alte diuretice nu pot fi utilizate, se poate prescrie spironolactona. În doze potrivite, efectul său antihipertensiv este asemănător cu al tiazidelor. Se va avea în vedere că substanța produce creșterea potasiemiei, puțin apărea hiperkaliemie în insuficiența renală.

Substanțele care *blochează producerea sau acțiunea angiotensinei* reduc rezistența vasculară renală și sistemică totală și volemia, scad tensiunea arterială, cresc debitul cardiac și debitul sanguin renal, diminuează presarcina și rezistența pulmonară, favorizează diureza și natriureza (fig. 9). Este util de subliniat că, în cadrul influențării farmacologice a sistemului renin-angiotensină, unele substanțe antihipertensive *scad secreția de renină*: beta-adrenolitice, clonidina, metildopa, reserpina, guanetidina. Asocierile de antihipertensive aparținînd unor grupe farmaco-

logice diferite realizează efecte de potențare, diminuarea sau înăbușarea mecanismelor compensatoare declanșate de medicamente, scăderea efectelor adverse. Astfel, asocierea inhibitorilor enzimici de conversie cu diuretice sau vasodilatatoare înăbușă creșterea reninei plasmatică și a angiotensinei II produsă compensator de acestea din urmă.

19.3. BAZE FARMACOTOXICOLOGICE

Inhibitorii sistemului nervos simpatic pot produce hipotensiune arterială, cu efecte negative variate: lipotimie, tulburări ischemice cerebrale sau coronariene, accentuarea insuficienței renale, insuficiență circulatorie acută. Inhibitorii sistemului simpatic pot determina diferite tulburări în sfera sexuală, mai ales greutate în ejaculare la bărbat și împiedicarea organismului la femeie. Procentul acestor tulburări ajunge la 75 cu metildopa, 53 cu clonidină, 100 cu asocierea celor două substanțe (Lipsom și colab., 1981). S-a semnalat însă prezența impotenței de grade diferite chiar la bărbai hipertensivi tratați cu medicamente (Bulpiș și colab., 1976). Uneori tulburările sexuale produse de un antihipertensiv la un bolnav, dispar prin schimbarea preparatului, chiar dacă al doilea preparat poate produce astfel de tulburări la alți bolnavi.

19.4. FARMACOTERAPIE

Speranța de viață este, în general, invers proporțională cu valorile tensiunii arteriale. Menținerea acestora aproape de nivelele normale prin medicația actuală, determină scăderea morbidității și mortalității la bolnavi care au tensiunea diastolică mai mare decât 105 mmHg. Farmacoterapia HTA se va înstăbui numai după precizarea diagnosticului. În acest scop sînt necesare mai multe examene consecutive.

În farmacoterapia hipertensiunii arteriale este obligatoriu să se facă *individualizarea schemelor terapeutice* ținîndu-se seama mai ales de existența unor tulburări asociate, astm bronșic, diabet, insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, aritmii cardiace, dislipidemie, tulburări vasculare periferice. Adesea nu este necesară scăderea bruscă a valorilor tensionale. Tratamentul este, de obicei, de durată, luni sau ani. Se urmăresc atent efectele adverse, la nevoie reducînd dozele sau renunțînd la o substanță. Dacă o substanță produce efecte adverse sau este inactivă se înlocuiește cu alte antihipertensive.

În farmacoterapia hipertensiunii arteriale este unanim acceptată, *ideea tratamentului în etape sau în trepte*, cu diferite variante (fig. 10). Durata fiecărei etape este de 4—6 săptămîni. Dacă în acest interval se realizează normalizarea valorilor tensionale se continuă cu schema respectivă. Dacă efectele sînt nesatisfăcătoare se trece la o altă etapă, mai complexă. Dacă monoterapia a fost ineficăce se poate încerca tot monoterapie cu un medicament din altă clasă. Se începe cu doze mici și se cresc gradat în limitele recomandate. *Că medicamente de primă alegere pentru etapa III (monoterapie) au fost inițial acceptate diureticele sau beta-adrenoliticele.* În general la tineri se preferă beta-adrenoliticele, la vîrstnici diureticele.

Fig. 10. Variante ale tratamentului hipertensiunii arteriale în etape (Vetter, 1985; Hertling, 1981).

Etapa	4	3	2	1	Varianța
Orice asociere eficașă	Guanelidină	Hidralazină sau Prazosin sau Nifedipină	Diuretice sau Diuretice Beta-adrenolitice	Beta-adrenolitice	1
	Guanelidină	Hidralazină sau Prazosin sau Nifedipină	Diuretice sau Diuretice Beta-adrenolitice	Diuretice sau Diuretice Beta-adrenolitice	2
	Guanelidină	Hidralazină sau Prazosin sau Nifedipină	Diuretice sau Diuretice Beta-adrenolitice	Diuretice sau Diuretice Beta-adrenolitice	3
	Guanelidină	Hidralazină sau Prazosin sau Nifedipină	Diuretice sau Diuretice Beta-adrenolitice	Diuretice sau Diuretice Beta-adrenolitice	4

În prezent există opinia că *monoterapia inițială* poate folosi oricare dintre substanțele altor clase (antagoniști ai calciului, inhibitori ai enzimelor de conversie, prazosin, clonidina) (Davy, 1986; Gross, 1984). Se consideră că monoterapia corectă poate controla valorile tensionale la 40—60% din tre hipertensivi (Gross, 1984). În etapa a doua se realizează asocierea a două medicamente, frecvent diuretic+beta-adrenolitic, având ca rezultat controlul tensiunii arteriale la 70—75% din bolnavi. Se poate folosi și asocierea beta-adrenolitic + nifedipină sau diuretic + captopril. Pentru etapa a treia se asociază trei medicamente, adăugându-se la precedentele un vasodilatator (hidralazina, prazosin, minoxidil), un simpaticolitic central (clonidina, metildopa), nifedipin sau captopril. Asocierea triplă permite controlul tensiunii arteriale la 85—90% din bolnavi. Adăugarea la schema terapeutică a celui de al doilea, al treilea, eventual al patrulea medicament trebuie să se facă ținând seama de boli asociate hipertensiunii, factori constituționali, personalitatea bolnavului. Când există un tonus simpatetic crescut se asociază un al doilea simpaticolitic. Dacă bolnavul este un cardiac, dacă a răspuns la beta-adrenolitic cu bradicardie evidentă, dacă presiunea diastolică a fost puțin influențată se adaugă un vasodilatator. În alegerea asociilor de antihipertensive este bine să se țină seama de indicațiile din fig. 11. În afara criteriilor menționate mai sus, în alcătuirea schemelor terapeutice se vor avea în vedere complianța, eficacitatea, lipsa efectelor adverse, costul medicamentelor.

În principiu, în hipertensiunea ușoară (maxima 140—180 mmHg, minima 90—115) prima etapă cuprinde un singur medicament. În hipertensiunea medie (maxima 181—230, minima 116—130 mmHg) prima etapă va avea două medicamente, iar în forma severă (maxima peste 230, minima peste 130 mmHg) trei medicamente (Modell, 1978).

Hipertensiunea sistolică la vârstnici (maxima peste 160 mmHg, minima sub 90 mmHg), factor de risc în complicații cardiovasculare (ictus apoplectic, hipertrofie ventriculară stângă, insuf. cardiacă), se tratează inițial cu diuretice tiazidice sau cu spironolactona (50 mg pe zi) + hidroclorotiazida (25 mg pe zi) (furosemida dacă există alterări renale). Ca alternativă nifedipina (indeosebi când există și o cardiopatie ischemică), clonidina și eventual metildopa, când există contraindicații pentru diuretice (gută, diabet, adenom de prostată, hipovolemie). Beta-adrenoliticile sînt contraindicate, avînd indicații în prezența anginei și tulburărilor de ritm și contraindicații în insuficiența cardiacă, boli pulmonare cronice obstructive, tulburări vasculare periferice (Rowe, 1983).

La bolnavi cu afecțiuni obstructive bronhice poate fi folosit orice antihipertensiv cu excepția beta-adrenoliticilor. Se preferă alfa-adrenoliticii și antagoniști de calciu. Medicamentele antiastmatice nu influențează valorile tensionale cu excepția corticosteroidilor care rețin sodiul și pot crește tensiunea.

La hipertensivi avînd concomitent o boală reumatismală (circa 10%) se încearcă utilizarea metodelor nefarmacologice. Pentru reumatism, greutății etc. Pentru hipertensiune reducerea sodiului, greutății etc. Se evită administrarea corticosteroidilor. Dacă este necesar un antiinflamator nesteroidian se evită indometacin (crește tensiunea cu oel puțin 10 mmHg) și se asociază un diuretic pentru a antagoniza retenția de lichid. La bolnavi cu gută nu se folosesc tiazide. La cei care primesc

Fig. 11. Asocieri între antihipertensive (Gross, 1984).

	Prazosin	Reserpina	Melildopa	Clonidina	Hidralazina	Verapamil	Nifedipin	Captopril	Minoxidil	Guanelidn
Beta-blocant	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Diuretic	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Beta-blocant	Nu	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Prazosin	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Reserpina	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Melildopa	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Clonidina	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Hidralazina	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Verapamil	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Nifedipin	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Captopril	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Minoxidil	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Guanelidn	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da

penicilamină sau săruri de aur nu se administrează inhibitori ai enzimei de conversie (potențarea efectelor adverse) (Chalmers, 1986).

La hipertensivi cu *fenomene depresive* se va avea în vedere că unele antihipertensive pot produce astfel de efecte (reserpina 2—20%, melindopa 4—7%, beta-adrenolitice, hidralazina, guanetidina). Corelații insuficiente există pentru clonidină, diuretice, prazosin (Frewin și Barrow, 1986). Importante sînt *interacțiunile* antihipertensive — antidepresive care trebuie evitate consultînd capitolul respectiv la fiecare dintre medicamentele prescrise.

În *hipertensiunea limită* inițial se indică numai măsuri generale nefarmacologice (restricția sării la 2—5 g zilnic, alimente bogate în potasiu, diminuare ponderală, suprimarea fumatului, reducerea colesterolului și a grăsimilor saturate, reducerea alcoolului, reglarea activității). Dacă după 4 săptămîni nu scade tensiunea diastolică sub 100 mmHg (13,3 kPa) se începe tratamentul medicamentos după schemele generale (OMS, 1983; WHO, 1986). La bolnavi de 35—64 ani cu hipertensiune limită tratamentul timp de 5½ ani cu bendroflumetiazidă sau cu propranolol a dus la minor scăderea globală a accidentelor cardiovasculare, reducerea accidentelor cerebrovasculare, lipsa de influențare a frecvenței tulburărilor coronare și a mortalității globale (Breckenridge, 1985). Rezultate asemănătoare s-au obținut cu hidroclorotiazidă și triamteren la bolnavi în etape de peste 60 ani (Amery și colab., 1985).

Dintre *antihipertensivele cu acțiune asupra sistemului simpatic* se folosesc electiv: metildopa în azotemie și în unele urgențe hipertensive, guanetidina în hipertensiunea severă, alfa-adrenolitice în feocromocitom și în cazul medicamentelor și alimentelor care interacționează cu IMAO, ganglioplegice în insuf. cardiacă, în urgențe hipertensive, în anevrismul disecant al aortei.

Beta-adrenoliticele sînt recomandabile ca antihipertensive mai ales la bolnavi care au și altă indicație pentru aceste medicamente (angor pectoris, tahicardie sinusală, aritmii supraventriculare, cardiopatie ischemică cronică, postinfarct, migrenă) și în asocieri cu hidralazina, pentru antagonizarea tahicardiei produse de aceasta și potențarea efectului antihipertensiv. Beta-adrenoliticele pot fi mai puțin active decît tiiazidele la vîrstnici și fumători. Este adesea posibilă administrarea unei singure doze zilnice. În formele medii de hipertensiune arterială beta-adrenoliticele pot fi folosite ca tratament inițial. Se va avea în vedere că dozele să fie cîte cîte treptat și strict individualizate, frecvența cardiacă să nu scadă sub 50/minut în repaus, valorile tensionale să fie de cel mult 140/90 mmHg. Administrate singure, în formele medii de hipertensiune esențială, beta-adrenoliticele scad semnificativ valorile tensionale dar reduc rareori tensiunea diastolică sub 100 mmHg. În general, eficacitatea lor este considerată egală sau puțin inferioară diureticelor. Alte forme de hipertensiune arterială care pot beneficia de beta-adrenolitice sînt hipertensiunea labilă la bolnavi tineri, cazurile cu valori crescute ale reninei plasmatică, bolnavi hipertensivi supuși hemodializei cronice. În tratamente de lungă durată beta-adrenoliticele scad incidența infarctului miocardic fatal sau nu fapt nedovedit pentru diuretice (Szekacz, 1987).

Alfa-adrenoliticele, îndeosebi prazosin, oferă unele avantaje față de beta-adrenolitice: lipsa efectelor nefavorabile asupra profilului lipidic, ne-

influențarea debitului cardiac, scăderea rezistenței periferice, absența unor efecte adverse în astrin, insuficiență cardiacă, bloc cardiac, insuficiență circulatorie periferică. Aceste ultime situații reprezintă *indicațiile de elecție* ale prazosinului ca antihipertensiv, la care se adaugă tineri care depun efort fizic mare, necesitînd un debit cardiac corespunzător.

Indicații de elecție ale *diureticelor* în hipertensiunea arterială sînt bolnavi vîrstnici, cazurile cu valori scăzute ale reninei plasmatică, cu boli vasculare periferice, boli pulmonare obstructive, cu insuficiență cardiacă congestivă. Toate tiiazidele au efecte similare. Doza de 50 mg pe zi de hidroclorotiazidă poate avea eficacitate mai bună decît 80 mg propranolol (Net Adm., 1982). Furosemida, cu durată scurtă de acțiune, trebuie rezervată în hipertensiunea severă la hipertensivi cu edeme refractare la tiiazide, la cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, ciroză. Diureticele se administrează într-o singură priză zilnică. Diureticele cu retenție de potasiu (spironolactonă, amilorid, triamteren) sînt indicate îndeosebi în aldosteronism primar sau secundar, la digitalizați, în hipokaliemii. Utilizarea lor necesită supravegherea potasemiei mai ales la diabetici, vîrstnici, insuf. renală, asocieri cu inhibitori ai enzimei de conversie. Asocierea tiiazidă-amilorid poate fi utilă pentru păstrarea unei balanțe normale a potasiului și magneziului (Hansson, 1986).

Vasodilatatoarele, îndeosebi hidralazina, tind să fie înlocuite de nifedipină, aceasta avînd ca avantaje lipsa tahicardiei reflexe, a tahifilariei și a sindromului lupoid. Apariția constantă a mecanismelor compensatoare reflexe face ca hidralazina să fie folosită de obicei în etapa a treia, asociată cu beta-adrenolitice și diuretice. Nifedipina este preferată la hipertensivi cu bloc cardiac, insuficiență cardiacă, sub beta-adrenolitice. În general, produsele care conțin *asocieri de antihipertensive* nu sînt recomandabile, mai ales cînd conțin substanțe care au particularități farmacinetice diferite. Astfel de produse pot fi folosite dacă conțin substanțe al căror raport de dozare este bine fundamentat.

Urgențele hipertensive cuprind encefalopatia hipertensivă, hemoragia intracraiană cu hipertensiune, edem pulmonar acut cu hipertensiune, hipertensiune malignă, hipertensiune severă după chirurgie vasculară. Este necesară reducerea valorilor hipertensiunii dar scăderea excesivă poate fi periculoasă. Se reduce tensiunea sistolică cu 25% și cea diastolică la 100 mmHg. Pentru tratamentul hipertensiunii acute severe tendința este să se folosească tot mai frecvent administrarea orală, mai ales cînd nu există encefalopatie și complicații cardiace. Se utilizează nifedipină (sau sibilinual) sau prazosin (Opie, 1984) sau clonidina sau captopril (Fergusson și colab., 1986). Pentru tratamentul parenteral al urgențelor hipertensive cel mai folosit este furosemid i.v. Alte recomandări utile (Modell, 1978) (primul este indicat medicamentul de elecție, apoi alternative succesive, în paranteză contraindicații). Encefalopatia hipertensivă: diazoxid, nitroprusiat, pentolinu (reserpina, metildopa). Edem pulmonar acut: nitroprusiat, pentolinu, diazoxid (propranolol). Hemoragie intracraiană: nitroprusiat, trimetazan, hidralazina (reserpina, metildopa, diazoxid). Eclampsie, glomerulonefrită acută: diazoxid, nitroprusiat, hidralazina (pentolinu). Hipertensiune postoperatorie: metildopa, reserpina sau hidralazina, diazoxid sau nitroprusiat (pentolinu). Insuf. coronariană acută: ni-

troprusiat, metildopa sau reserpină, trimetafan (hidralazina, diazoxid) Feocromocitom: fentolamina, nitroprusiat, metildopa (toate celelalte).

Antihipertensivele și metabolismul lipidic. Este o problemă mult discutată (Weidmann și colab., 1985). Se consideră că, cel puțin parțial, incapacitatea antihipertensivelor de a reduce incidența deceselor prin accidente coronariene se datorează efectului de favorizare a unui „profil arterial” al lipidelor plasmatic și lipoproteinelor. După alți autori nu se poate face o astfel de corelație (Lasser și colab., 1984). Acest factor de risc, agravat de antihipertensive, diminuează cu cel puțin 25—50% pentru clortalidol și cu 100% pentru metildopa (MacMahon, 1984), beneficiul privind diminuarea riscului de accidente coronariene realizat de ele prin scăderea hipertensiunii. Tiazidele și diureticele de ansă cresc colesterolul total, LDL cu rol aterogen și trigliceridele (ultimalele cu 20% HDL (cu rol antiaterogen) nu sunt influențate. Beta-adrenoliticele scad HDL cu 10% și cresc trigliceridele cu 25%. Asocierea tiazide + beta-adrenolitice scade HDL și crește trigliceridele, dar nu se produce creșterea colesterolului total și LDL. Reserpina și hidralazina nu influențează metabolismul lipidic. Prazosin crește HDL. Asocierea cu beta-adrenolitice mășine scăderea HDL produsă de acestea. Blocanții de calciu par a nu influența metabolismul lipidic. Din punctul de vedere al efectelor asupra metabolismului lipidic sint preferate ca antihipertensive vasodilatatoare și alfa-adrenoliticele.

19.5. FARMACOEPIDEMILOGIE

Contraindicații relative. Pentru saluretice și diuretice cu retenție de potasiu: azotemie (nu pentru furosemid și ac. etacrinic), hipokaliemie, hiponatremie. Pentru antihipertensive cu ac. etacrinic), hipokaliemie, hiponatremie. Pentru antihipertensive cu ac. etacrinic), hipokaliemie, hiponatremie. Pentru reserpina-stări depresive, ulcer gastroduodenal; metildopa-boli heplegice-hipertrofia prostatei, ileus, insuf. acută coronariană și cerebrală. Beta-adrenoliticele la astmatici și în boli pulmonare obstructive.

Precauții. La trecerea din poziția în decubit la ortostatism valorile tensiunii arteriale sint menținute în limite normale prin mecanism reflex vasoconstrictor periferic simpatic. Când acest reflex nu poate interveni prompt apare hipotensiunea ortostatică (posturală), manifestată prin amețeli, grețuri, sincopă. Frecvent, simptomele apar imediat după trecerea în ortostatism. Rareori, în 1—2 minute. Hipotensiunea ortostatică poate apărea frecvent în cursul tratamentului cu numeroase medicamente (antihipertensive, psihotrope-fenotiazine, antidepresive triciclice, IMAO, tranchilizante-, morfinomimetice, barbiturice, antiparkinsoniene-levodopa, bromopriptina), care influențează reflexul menționat. În unele situații, susceptibilitatea la hipotensiune ortostatică, în timpul administrării medicamentelor menționate, este crescută. Dintre aceste situații menționăm: distonii neurovegetative, diabet, vîrstă avansată, debilitate, cure de slăbire, în hiposodată. Pentru diminuarea sau prevenirea hipertensiunii ortostatice, în timpul tratamentului cu substanțele menționate, bolnavii vor trece lent în ortostatism, eventual oprindu-se cîteva momente în poziție șezînd.

Medicamentele incriminate vor fi administrate în doze mai mici. Dacă se decide oprirea administrării lor, aceasta nu se va face brusc ci gradat. La întreruperea bruscă a administrării unor antihipertensive (beta-adrenolitice, clonidina, metildopa, betanidina) poate apărea un „sindrom de abstenență”, cu hipertensiune, anxietate, cefalee, tremurături, palpitații, tahicardie, transpirații. Fenomenele cedează la reluarea administrării substanțelor respective (Hart și Anderson, 1981). Sindromul de abstenență la clonidină apare mai ales după doze mari. El este suprimat de morfină (Thoolen și colab., 1981), de alfa și beta-adrenolitice.

19.6. INTERACȚIUNI

Efectul antihipertensivelor poate fi diminuat de: *simpatomimetice, anorexigene, corticosteroizi, antiinflamatoare nesteroidiene* (fenilbutazonă, piroxicam, naproxen, mai puțin sulindac) (Wong și colab., 1986). Accentuează efectul hipotensiv: *anestezice generale, hipnotice, tranchilizante, neuroleptice, saluretice, vasodilatatoare periferice.*

19.7. CLONIDINA

Sin. Clonidinum (DCI), Clonidina^T, Haemiton^N, Catapresan^R, Catapres^R, Clonphazolin^R.

P. fiz.-chim. Se folosesc clonidina bază (Clonidina^T), clorhidratul de clonidină (Haemiton^N), tosilatul de clonidină (Haemiton retard^R).

P. farm. Absorbție bună digestivă. Biodisponibilitate 78%. Excreție renală, cea mai mare parte în 8—16 ore, completă în 24—32 ore. Excreția substanței active nebiotransformate 45—65%. T_{1/2} 8—12 ore.

P. farm. Efect hipotensiv, pe tensiunea sistolică și pe cea diastolică, mai intens în ortostatism și la hipertensivi decît în clinostatism și la normali. Pentru clonidina bază și clorhidrat lătența, după administrare orală, este de 30—60 de minute, intensitatea maximă după 1—2 ore, durată efectului maxim 1—3 ore și a unei acțiuni treptat mai reduse, timp de 8—10 ore. Acțiunea hipotensivă este rezultatul: bradicardiei, cu scăderea debitului cardiac; deprimării tonusului simpatic vasoconstrictor, cu relaxarea vaselor de capacitantă și diminuarea minimă a rezistenței vasculare. Reduce moderat filtrarea glomerulară și reține sodiul, ceea ce contribuie la instalarea toleranței. Acest ultim efect este antagonizat de saluretice. În administrarea repetată, filtrarea glomerulară tinde spre normal, ca și debitul cardiac. Tosilatul de clonidină are efectul maxim după 2—4 ore, valorile tensionale menținindu-se scăzute evident timp de 8—10 ore. Poziția clonidinei este similară cu metildopa (Mroczek și colab., 1972).

P. farm. SNC: somnolență, astenie, amețeli. Ap. digestiv: hiposalivație, constipație, hiporexie, grețuri. Ap. cardiovascular: bradicardie, hipotensiune ortostatică. Alte efecte adverse: diminuarea bruscă poate determina, în administrarea mai mult timp, întreruperea bruscă poate determina, în 24—48 ore, creșterea tensiunii arteriale la valorile inițiale sau mai mari. Clinic, pot apărea fenomene ușoare (insomnie, cefalee) sau mai grave (transpirații, agitație, hipertensiune mare, greu de controlat, uneori cu evoluție

fatală). Pentru a evita acest fenomen (rebound) se vor diminua treptat dozele. Valorile mari hipertensive (dacă apar) se vor trata cu tolazolină.

FARMACOTERAPIE

Hipertensiunea arterială esențială în toate fazele, mai ales forme ușoare și moderate. Hipertensiunea secundară. În aplicații locale, în glaucom primar cronic, îndeosebi la bolnavi cu alergii la alte medicamente antiinflamatoare, cu tulburări vizuale în timpul miopizării, bolnavi hipertensivi cu glaucom, tineri cu glaucom care se adaptează greu situației lor (Debrains și Gersch, 1978). Preconizată în tratamentul sindromului de abstință la morfomimetice, 5 μg/kg. Efecte bune, uneori, în migrenă.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cind. Sarcină, asociere cu guanetidină, ganglioplegice, alcool etilic, hipnotice. Conducători auto. Colirul este contraindicat la hipertensivi. Precauții. Insuficiența renală (se va doza ureea și creatinina sanguină, la intervale potrivite), scleroza cerebrală, insuf. hepatică, scleroza coronariană, leziuni organice grave cardiovasculare cu decompensare și bradicardie evidentă.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Clonidina^T: flacon cu 50 comprimate de 0,1 mg clonidină bază; flacon cu 30 comprimate de 0,3 mg. Haemiton^N (Veb Dresden, RDC): flacon cu 50 comprimate de 0,075 mg clonidină clorhidrică, flacon cu 30 comprimate de 0,3 mg; fiole de 1 ml cu 0,1 mg clonidină clorhidrică. Mod de admin., posologie. Tratamentul de rutină se face pe cale orală. Clonidina bază și clorhidrat. Inițial se administrează 50—75 μg de 2 ori pe zi. În funcție de efect, doza se poate mări treptat, la interval de câteva zile, până la 300—400 μg/zi. În unele cazuri este necesar a se ajunge până la 1 200 μg/zi, doză greu suportată, în general. În crizele de hipertensiune arterială se va injecta intramuscular 150—300 μg de 2—3 ori pe zi, continuându-se cu administrarea orală. I.v. numai după diluare cu 10 ml ser fiziologic și injectat lent (5—10 minute), bolnavul fiind culcat. Clonidina tosilat, 300 μg diminuează (o dată pe zi), eventual încă 150—300 μg ser hipertensiv de câteva zile după o singură aplicare, dar cu iritații cutanate. În glaucom instilații în sacul conjunctival de 2—3 ori pe zi a unui colir 0,25% sau 0,125%. Dacă tensiunea arterială sistemică scade și produsul nu este suportat după colirul 0,25% se trece la cel 0,125%. În migrenă 50 μg de 2—3 ori/zi, 2—4—6 luni.

INTERACȚIUNI

Accentuează efectul hipotensiv al clonidinei: anestezice generale, nitroglicerină (și tulburări psihice), ac. etacrinic, furosemid, guanetidina, diuretice triclitice (se folosesc ca alternative antihipertensive al clonidinei: antidepresive diuretice, uneori metildopa), simpatomimetice, tolazolina. Clonidina diminuează efectul levodopei, semnele de hipoglicemie la asociere cu sulfonamide sau fenformin. Cu beta-adrenolitice poate produce hipertensiune paradoxală. Alte interacțiuni cu procainamida, reserpina

INELUENTAREA TESTELOR DE LABORATOR

În plasmă scade renina (D). În ser crește bilirubina și BSP (T, hepatotoxicitate, rar), CFK (T, trecător), creatinina (T, circa 0,1 mg/100 ml), fosfataz alcalină, GOT, GPT (T, rar), sodiul (T), ureea (T), la începutul tratamentului, somatotropina. Testul Coombs indirect pozitiv (T). În urină crește PAH (clearance, D, redus la hipertensivi). Scad aldosteronul (T), catecolaminele și ac. vanilmandelic (D). În salivă crește potasiul și scade volumul (T).

19.8. ALTE ANTIHIPERTENSIVE SIMPATOLITICE CENTRALE

Guanabenzum, guanabenz, sin Wytenzin^R. Efecte utile și adverse similare clonidinei. Oral 8—32 mg pe zi, în 2 prize.

Guanfacitrum, guanfacin, sin. Estulic^R, Tenex^R. Derivat de fenilacetilguanidină, apropiat structural de clonidină. Absorbție completă digestivă, maximă la 60—90 minute. Biodisponibilitate 100%. Legat 60% de proteine plasmatiche. Excreție renală 85% neschimbată 24%. T 1/2 18 ore (i.v.), 21 ore (oral). Acționează central, stimulând receptorii adrenergici alfa₂, cu reducerea tonusului simpatic, scăderea rezistenței periferice și tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Stimulează și alfa-adrenoreceptorii presinaptici periferici, inhibind transmisia simpatică. Efectul antihipertensiv este maxim după câteva ore și durează circa 24 ore. Scade puțin frecvența cardiacă și crește volumul-bătăie, neinfluențând debitul cardiac. Mecanismele de reglare a tensiunii arteriale nu sînt influențate în repaus sau în efort. Nu influențează funcțiile renale, nu reține sodiul și apa, nu crește excreția potasiului. Filtrarea glomerulară este constantă chiar și în insuficiența renală. Scade renina plasmatică. Nu are efect asupra parametrilor funcționali pulmonari și nu influențează efectul bronhodilatator al salbutamolului (Weaver și Brummeien, 1983). Nu influențează metabolismul glucidic. Ca efecte adverse produce hiposalivație, sedare, constipație, diminuarea apetitului, greșuri, impotență. Este activ în toate formele de hipertensiune, fiind util la bolnavi cu boli obstructive pulmonare cronice și la diabetici. Administrare orală 1—3 mg/zi (0,5—5 mg), într-o singură priză, seara, după masă. În cazuri refractare se asociază cu un diuretic, beta-adrenolitic (accentuează bradicardia) sau vasodilatator. Precauții în bloc A.V., insuficiență renală severă, insuficiență circulatorie cerebrală, cardiopatie ischemică, conducători auto. Interacțiuni cu antidepresive triciclice (mai redus decât clonidina), simpatomimetice, guanetidina, clonidina, sedative, alcool. Poate fi asociată cu digitale, anti-diabetice, anti-anginoase, anticoagulante, analgezice, bronhodilatatoare (Scholtysik și colab., 1980).

19.9. HIDRAZINOFALAZINE (Hidralazine)

Substanțe utilizate: Hydralazinum (DCI) (hidrazino-1-ftalazina, hidralazina, Apressol^R); Dihydratzinam (DCI) (dihidrazino-1,4-ftalazina, Hipopressol^R, Nepresol^R, Depresan^R, Apressin^R).

P. fcim. Absorbție bună orală și parenterală. Biotransformare prin acțulare în ficat. S-a descris existența a două tipuri de inactivatori, lenți și rapizi (ultimii în proporție mai mică). Biodisponibilitate 25%. Eliminarea renală, netransformată și sub formă conjugată. $T_{1/2}$ 2—4 ore. Efectele vasculare durează mai mult decât menținerea concentrațiilor active sanguine, sugerând o legare de țesutul vascular.

P. fdim. Produc hipotensiune, mai ales diastolică (de 15—30 mmHg la 35—40% din bolnavii tratați). În administrare orală unică latența este de 1—2 ore și durata acțiunii antihipertensive de 6—8 ore. După administrare intravenoasă latența este de circa 30 de minute iar pentru calea intravenoasă de circa 15 minute. În aceste cazuri durata dozei unice este de 3—5 ore. În cazul administrării repetate efectul maxim se instalează după 10—14 zile. Acțiunea este consecința efectului direct asupra mușchilor netezi arteriolari, cu vasodilatație și scăderea rezistenței vasculare. Hidralazina crește debitul cardiac, frecvența cardiacă, scad puțin sau chiar cresc uneori fluxul sanguin visceral (mai ales la nivelul rinichilor). Cresc activitatea reninică a plasmelor și tonusul simpatic. În timpul tratamentului cu hidralazine se poate instala toleranța ca urmare a mecanismelor reflexe declanșate de efectul hipotensiv. Pentru înlăturarea acestor consecințe este utilă asocierea cu propranolol și saluretice. Cresc amplitudinea și frecvența mișcărilor respiratorii, scad colesterolul seric (cu cel puțin 250 mg/litru, ducând între o lună și mai mulți ani de la întreruperea administrării).

P. ftoz. SNC și periferic: cefalee, hiperexcitabilitate, anxietate, fenomene depresive, parestezii (la 8—15% din bolnavi, prin acțiune antiinimică B₁); cînd apar aceste efecte se asociază cu B₆). Ap. cardio-vascular: tahicardie, palpitații, hipotensiune ortostatică, accentuarea fenomenelor de cardiopatie ischemică preexistente, edeme. Ap. digestiv: grețuri, hiposialvație, vomă. Ap. excretor: disurie, edeme. Alte: reacții alergice, colagenoză cu aspect de P.C.E. sau L.E.D., reversibile. Ultimele apar la doze de peste 300 mg/zi, administrate mult timp, îndeosebi la inactivatorii lenți. Incidența 7% după 3 ani (12% la femei, 3% la bărbați) (Breckenridge, 1964).

FARMACOTERAPIE

Hipertensiune arterială în toate fazele. Indicații de elecție în azotemie, toxemia gravidică, glomerulonefrita acută.

FARMACOFIDEMIOLOGIE

Cind. Cardiopatie ischemică, tahicardie, miocardită. *Precauții.* Insuficiența cardiacă, insuficiența renală (cu reducerea dozei, întrucât substanțele se elimină parțial nemetabolizate), ateroscleroza cerebrală.

FARMACOGRAFIE

Prep. farm. ind. *Hippopresol*[®], flacon cu 50 drajeuri 0,025 g dihidrazinofitalazină. *Hipazin*[®] (sin. Adelphan[®]), compr. cu 0,1 mg reserpină și 0,01 g dihidrazinofitalazină flacon cu 50 compr.

Mod de admin., posol. Calea obișnuită este cea orală. Inițial se administrează 12,5 mg (1/2 drajeu *Hippopresol*[®]) de 2—3 ori pe zi, crescându-se treptat, în funcție de efectul obținut. Se poate ajunge pînă la 300 mg/zi.

dar nu trebuie uitat că incidența și severitatea efectelor adverse crește proporțional cu doza. Cu doze sub 200 mg/zi posibilitatea apariției fenomenelor L.E.D. este minimă. Se vor prefera doze mici de hidralazine, care vor fi potentate cu alte medicamente (cap. 19.4). Se preferă asocierea cu propranololul care diminuează tahicardia reflexă și tendința la creștere a debitului cardiac. Hidralazinele se administrează intramuscular (10—50 mg) sau intravenos (10—20 mg), în crizele de hipertensiune arterială, fiind preferate în cazurile de sarcină patologică și glomerulonefrita acută.

INTERACȚIUNI

Accentuează efectul antihipertensiv al hidralazinei: *beta-adrenolitice*, *osmestaze generice*, diazoxid (hipotensiune severă), diuretice. *Diminuă* efectul antihipertensiv al hidralazinei: antidepresive triciclice, amfetamina, IMAO. Hidralazina scade efectul *digoxinei* (crește eliminarea ei renală) și accentuează efectul presor al *noradrenalinei*.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Singe. Scad hematocritul, hemoglobina, nr. eritrocite, nr. leucocite, nr. trombocite (T). Testul pentru celule L.E. poate deveni pozitiv (T). *Ser.* Hidralazina poate crește bilirubina, fosfataza alcalină, transaminazele (prin efect toxic hepatic), ac. uric (L, la 1 mmol/l, metoda Henry), gama-globulinele (T). Poate produce test Coombs pentru anticorpi antinucleari și r. Wasserman, pozitive. Urină. Poate produce glicozurie, cresc catecolaminele (L, metode fluorometrice, exclusiv met. Crout), hemoglobina și proteine (T), 17-oxicorticosteroidi (L, met. Glenn-Nelson).

19.10. DIAZOXID

Sin. Diazoridum (DCI), Hyperstat[®], Mutabase[®], Proglycem[®].

P. fiz.-chim. Structură de benzotiazină. Cristale sau pulbere albă sau alb-gălbuie. Este foarte puțin solubil în apă. Solubil în soluții alcaline concentrate și în dimetilformamidă.

P. fcim. Absorbție orală. Legare în mari proporții de proteinele plasmatiche. Traversază bariera hematoencefalică, trece în circulația fetală și în laptele matern. Eliminarea renală, prin filtrare glomerulară.

P. fdim. Deși este o tiazidă, nu are efect diuretic ci reține sodiul și apă, determinînd edeme după administrare repetată; acțiunea este antagonizată de tiazidele diuretice. Diminuă eliberarea insulinei din pancreas și utilizarea glucozei, determinînd creșterea glicemiei. Efectul este antagonizat de hipoglicemizante sulfoniluree și de insulină. Oral, latența hipoglicemiei este o oră, durată 8 ore. Injecat repede i.v. produce relaxarea mușchilor netezi, îndeosebi din arteriole, probabil prin efect antagonist față de calciu. Rezultatul este scăderea tensiunii sistolice și diastolice, cu creșterea reflexă a frecvenței și debitului cardiac. Hipotensiunea se menține 4—6 ore. Acțiunea hipotensivă apare și după administrarea orală dar latența și durată sînt mai lungi. Efect relaxant și pe miometru (normal și gravid), tub digestiv, uretere. Acțiune slabă pe vene, vase coronare și cerebrale. Crește activitatea reninei plasmatiche.

P. floz. Fenomene de insuficiență circulatorie coronară sau cerebrală în cazul scăderii brutale a tensiunii arteriale, mai ales la bolnavi cu astmă de tuburări. (Hipertensiunea accentuată se tratează cu α -adrenomimetici). Retenție hidrosalină (se tratează cu saluretice). Hiperglicemie, accentuată la asocierea cu diuretice tiazidice. Accentuarea acțiunii altor antihipertensive, în asociere. În travaliu, oprește contracțiile uterine (poate fi necesar un ocitocic). Alte efecte adverse: cetoacidoză, comă hiperosmolară, hipercoză, trombopenie, leucopenie, hiperuricemie, aritmii, diplopie. Efecte adverse sînt accentuate în insuficiența renală. Soluția este alcalină poate produce durere pe traiecul venei.

FARMACOTERAPIE

În administrare i.v. se folosește, cu efecte bune, mai ales în tratamentul de urgență al hipertensiunii arteriale, în crize hipertensive din decompensările cardiace acute, encefalopatia hipertensivă acută, glomerulonefrita acută, preclampsie și eclampsie. Poate fi util pentru tratamentul temporar al hipertensiunii grave nemodificată de alte medicamente. Se poate folosi pentru a realiza o hipotensiune controlată în vederea unei arteriografii sau unei biopsii renale. Se folosește la adulți cu hipoglicemie prin hiperinsulinism (tumori de celule β -Langerhans), preoperator sau la inoperabili și la copii netratabili chirurgical.

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Cind. Alergia la tiazide. Hipertensiunea datorită unei malformații (dilatata aortică), sînt arterio-venos). *Precauții.* În sarcină, numai cu incăuții exprese. Dacă este administrat la femei care alăptează se va întrupe alăptarea în timpul tratamentului cu diazoxid.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Hypersta[®] (Schering Essex, USA), fiole de 20 ml cu 15 mg diazoxid pe ml.

Mod de administr., posol. Exclusiv i.v. La adulți și copii doza pentru odată este 5 mg/kg. Se injectează rapid în cel mult 30 secunde, soluția nediluată, bolnavul fiind culcat. La bolnavi cu insuficiență circulatorie cerebrală sau coronariană injectarea se face în 2—5 minute. Acțiunea maximă apare în primele 5 minute după injecție. Dacă efectul nu este satisfăcător injecția se repetă după 30 minute. La nevoie se pot administra de 4 ori pe zi câte 300 mg (20 ml sol.), în total 1.200 mg/zi. În hipoglicemie 3—8 mg/kg/zi în 2—3 prize egale.

INTERACȚIUNI

Diazoxid produce hipotensiune severă prin efect aditiv cu beta-adrenergice, anestezice generale, hidralazină. Alfa-adrenoliticele diminuează efectul hipoglicemiant (antagonism) și îl accentuează pe cel hipotensiv (aditiv). Anticoagulanțele orale sînt potențate de diazoxid. Diazoxid scade efectul anticongestiv al furosemidului, rezultînd și o scădere a efectului hipoglicemiant. Diazoxid crește efectele hiperglicemice și hipernicemice ale furosemidului diuretice. Alte interacțiuni cu ac. etacrinic, furosemid, guanetidina, hipoglicemiant, metildopa, fenotiazine, procainamida, reserpina.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

În singe diazoxid crește glucoza și acidul uric. În urină produce glicozurie.

19.11. NITROPRUSIAT DE SODIU

Sin. *Natrium nitrosylpentacyanoferrat-dihydrat*, Nitroprussit-Natrium-Dihydrat, Niprideⁿ
P. fiz.-chim. Cristale rubinii, sol. apă (1:2,5). În soluție se descompune repede. Este mai stabil în sol. acide. Sol. apoase au pH 4,5—5.
P. fcm. Biotransformare în cianat care este apoi metabolizat de ficat la tiocianat.

P. fdm. Hipotensiv prin acțiune directă pe mușchii netezi arteriolari și venele. Efect de scurtă durată. Tensiunea arterială scade imediat după începerea perfuziei și revine de obicei la scurt timp de la terminarea acesteia.

P. floz. Grețuri, vome, anorexie, palpitații, neliniște, contracții fibrilare musculare, astenie, transpirații, hipotiroide, dureri retrosternale sau abdominale. Supradozarea poate produce colaps.

FARMACOTERAPIE

Crize de hipertensiune arterială, encefalopatie hipertensivă, hipertensiune în insuficiența ventriculară stîngă cu edem pulmonar, șoc cardiogen în infarctul de miocard (cînd există o presiune de umplere crescută a ventriculului stîng și un debit cardiac scăzut), feocromocitom, glomerulonefrita acută. Util pentru controlul tensiunii arteriale în timpul anesteziei generale. Adesea este necesară continuarea tratamentului cu antihipertensive orale. Acestea trebuie administrate înainte de sfîrșitul perfuziei cu nitroprusiat.

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Cind. Hipertensiune compensatorie (de ex. în șunt arteriovenos sau coarctată de aortă). Gravide. Copii.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Niprideⁿ (Roche, Elveția), fiole cu 50 mg nitroprusiat de sodiu pulbere și fiole cu 2 ml sol. glucoză 5%.

Mod. de administr., posol. Conținutul unei fiole se dizolvă în 2 ml sol. glucoză 5%. Soluția obținută se diluează apoi cu 250, 500 sau 1.000 ml sol. glucoză 5%, pentru a obține diluțiile necesare perfuziei. Soluția se prepară imediat înaintea administrării și se injectează în cel mult 4 ore. În mod normal este slab colorată în brun. Nu se amestecă cu nici o altă substanță. La bolnavi care nu au primit alt hipotensiv se administrează inițial 0,5—1,5 μ g/kg/minut. Doza pe minut și pe kg este în medie de 3 μ g (0,5—8 μ g). Cu această doză tensiunea arterială scade cu 30—40% față de valorile inițiale și se menține la acest nivel în timpul perfuziei. Perfuzia se continuă pînă cînd antihipertensivele orale pot controla satisfăcător valorile tensiunale.

INTERACȚIUNI

Nitroprusiatul scade efectul digoxinei (crește eliminarea renală).

19.12. MINOXIDIL

Minoxidilum (DCI), sin. Lomiten[®]. Absorbție digestivă 90%. Pic plasmatic după o oră. T_{1/2} 4 ore. Biotransformare aproape completă în ficat, excreție urinară. Vasodilatator prin efect direct pe mușchii netezi arteriali. Reflex cresc frecvența cardiacă și debitul cardiac. Antihipertensiv de rezervă pentru cazurile refractare la alte medicamente. Produce retenție severă de apă, uneori cu hidropericard, edeme generalizate, hepatomegalie, stază pulmonară. Hipertrozie (la 80% din cei tratați, reversibilă în câteva luni), tahicardie, agravarea anginei, înăsprirea trăsăturilor feței, creșterea creatininei și ureei, tulburări gastro-intestinale, exantem. Inițial 5 mg. Întrținere în medie 10—40 mg pe zi, rareori până la 100 mg pe zi. Se asociază totdeauna cu un diuretic, uneori și cu un beta-adrenolitic. Doze mai mici în insuficiența renală. Contraindicat în hipertensiune pulmonară asociată cu stenoza mitrală, infarct miocardic recent.

19.13. CAPTOPRIL

Sin. *Captoprilum* (DCI), Capoten[®], Lopirin[®], Acepril[®], Tensobon[®], Tensiomint[®].

P. fiz.-chim. Derivat de prolină. Pulbere cristalină, albă, solubilă în apă.

P. fcin. Absorbție bună și rapidă după administrarea orală, picul plasmatic la circa o oră. Biodisponibilitate 70% pe nemincate și 30—40% după masă. Legare de proteine 25—30%. Excreție urinară 95% în 24 ore din care 40—50% nemodificat. T_{1/2} 2—3 ore. Eliminarea diminuată în insuficiență renală. Nu traversează bariera hematoencefalică. În lapte realizează 1/4 din concentrația sanguină.

P. fcin. Inhibă specific enzima (peptidil dipeptidază) (ACE) de conversie a angiotensinei I (inactivă) în angiotensina II (activă). Prin această crește renina plasmatică (feedback negativ) și scade secreția de aldosteron, cu accentuarea eliminării sodiului și apei. Intrucit ACE este identică cu bradikininaza, captopril inhibă degradarea bradikininei crescând concentrația ei în ser, efectul vasodilatator adăugându-se la cele deja descrise. În plus captopril scade vasoconstricția indusă de noradrenalină prin stimularea alfa-receptorilor postsinaptici (De Jonge și colab., 1981). Se produce scăderea rezistenței arteriale periferice la hipertensivi, cu creșterea sau neinfluențarea debitului cardiac. Crește debitul sanguin renal dar influențarea rezistenței arteriale periferice la hipertensivi, cu creșterea tensiunii arteriale este nemodificată. După administrare orală scăderea tensiunii arteriale apare la 30 minute, atinge intensitatea maximă la 60—90 minute, durează 4—6 ore și poate fi accentuată la repetarea dozelor, cu efect crescând câteva săptămâni. Efectul este aditiv cu tiiazidele nu și cu beta-adrenoliticele. Scăderea tensiunii are aceleași valori în cilno-

stotatism, este mai accentuată la persoane cu nivele înalte ale reninei plasmatic, dar se manifestă și la normali și la hipertensivi cu renină scăzută. Efecte ortostatice și tahicardie apar numai la bolnavi cu hipovolemie. În insuficiența cardiacă scade rezistența periferică, pre- și post-sarcina, crește debitul cardiac și capacitatea de efort.

P. ftox. Rinichi: proteinurie (circa 0,7%), la doze peste 150 mg pe zi și mai ales la cei cu boli de collagen, insuficiență renală (mai ales la asocieri cu diuretice), poliurie, oligurie (1—2%). Sînge: neutropenie, agranulocitoză, anemie, trombocitopenie, pancitopenie. Ap. circulator: hipotensiune (mai ales în asocieri cu diuretice sau cu hipovolemie și la prima administrare), tahicardie, palpitații, precordialgii (1%), angină pectorală, infarct miocardic, sindrom Raynaud, insuficiență cardiacă (fiecare la circa 2—3%). Piele: raș, prurit, eozinofilie (4—7%), angioedem al feței (1%), eritem sau paloare (2—5%). Diverse: febră, artralgii, disgeuzie (2—4%), itație gastrică, dureri abdominale, grețuri, vomă, diaree, anorexie, constipație, ulcer, icter colestatic, stomatită, amefeli, cefalee, astenie, insomnie, dispnee, tuse, alopecie, parestezii, hiperkaliemie (în asocieri cu potasiu sau diuretice care rețin potasiul).

FARMACOTERAPIE

Hipertensiune arterială. Ca terapie inițială, în forme ușoare și moderate de hipertensiune arterială, la persoane cu funcțiile renale normale. Utilizat singur captopril scade tensiunea cu 10—15 mmHg la 60% din hipertensivi (Johnston, 1984). Nu pare mai activ decît tiiazidele, dar ar fi mai bine tolerat (Croog și colab., 1986), nefluențind SNC și vegetativ, capacitatea de efort, funcțiile sexuale și reflexe. La cei cu suferințe renale, indeosebi cu boli de collagen, numai dacă nu suportă alte antihipertensive singure sau asociate. Asocieri preferențială cu tiazide, realizînd controlul tensiunii la 85% din bolnavi. Preferat la hipertensivi cu astm, bronhopatii obstructive, diabet insulino-dependent, boli vasculare periferice, la care beta-adrenoliticele sînt contraindicate. În hipertensiunea malignă (inițial doze sub 6,25 mg), renovasculară, stadiul final al insuficienței renale.

Insuficiența cardiacă. La cazurile care nu au răspuns corespunzător tratamentului cu diuretice și digitale, asociindu-se acestora cu avantajul de a potența natriureza și a preveni hiperaldosteronismul și hipokaliemia. În tratamentul de lungă durată este mai bine tolerat decît enalapril, ultimul producînd mai frecvent stări hipotensive, cu compromiterea circulației cerebrale și renale și creșterea potasemiei (Packer și colab., 1986).

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Stenoza arterei renale bilaterale sau unei artere renale pe rîchii unic (mai ales în asocieri cu diuretice determină hipotensiune severă și insuficiență renală). *Precauții.* Insuficiență renală, insuficiență cardiacă, stenoze valvulare, anestezie, sarcină, alăptare, copil. La bolnavii aflați sub tratament cu diuretice sau cu beta-adrenolitice este bine să se întreprindă acestea cu 24—48 ore înainte de însuțirea tratamentului cu

captopril. Diureticele și beta-adrenolicele pot fi adăugate ulterior, dacă este necesar. Captopril nu se asociază cu supliment de potasiu și diuretice care economisesc potasiul îndeosebi la bolnavi cu suferințe renale.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Capoten^R, compr. de 25 și 50 mg.

Mod de admin., posol. Oral. În hipertensiune inițial 6,25—25 mg de 2—3 ori pe zi. Dacă după 2—3 săptămâni efectele nu sînt satisfăcătoare se crește la 50 mg de 2—3 ori pe zi. Unii autori recomandă pînă la 450 mg pe zi, în 2—3 prize. În mod curent este bine să nu se depășească 150 mg pe zi, în 2—3 prize. Înainte de a crește doza peste 50 mg de 3 ori pe zi se recomandă restricția sodiului. Dacă după 1—2 săptămîni nu se obțin rezultate bune se adaugă o tiazădă, o priză zilnică de hidroclorotiazidă 25 mg. Aceasta poate fi crescută la 1—2 săptămîni pînă la nivelele ei curente. Circa 50% din hipertensivii tratați cu captopril necesită asocierea unui diuretic. La bolnavi hipertensivi cu depleție de sodiu și volum, cu diuretice, cu hipertensiune renovasculară sau malignă, sub simpatolice, cu renină crescută se dau doze mai mici (inițial 3 mg) și creșterea lor se face mai lent. În insuficiența renală se ajustează intervalul dintre doze astfel: clearance creatinină (ml/min/1,73 m²) 75, interval 8 ore; 75—35 interval 12—24 ore; 34—20 interval 24—48 ore; 19—8 interval 48—72 ore; 7—5 interval 3—4,5 zile (Johnston, 1984). În insuficiența cardiacă inițială 6,25—12,5—25 mg de 3 ori pe zi, crescînd, la nevoie, la 50 mg de 3 ori pe zi.

INTERACȚIUNI

Efectele captoprilului sînt crescute de diuretice (hipotensiune), diuretice care rețin potasiul (hiperpotasemie), vasodilatatoare, simpatolitice, cimetidina (neuropatii severe), anestezice generale (hipotensiune). Săd efectele captoprilului, antiinflamatoarele nesteroidiene.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

În sînge cresc colesterolul, potasiul, este pozitiv testul Coombs direct, scade albumina. În urină cresc proteinele.

19.14. ENALAPRIL

Sin. Enalaprilum (DCI), Renitec^R, Vasotec^R. Derivat de alanină și prolină. Bine absorbit din tubul digestiv, fără a fi influențat de alimente. Pic sanguin la 1—3 ore. Excreție urinară, nemodificat. T_{1/2} 11 ore. Este un prodrug, estilester, care este deesterificat în ficat rezultînd enalaprilat, substanța activă. Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei cu intensitate (2—4 ore) și durată de acțiune (24 ore) mai lungi decît ale captoprilului. Indicat în hipertensiunea esențială, hipertensiunea renovasculară insuficientă cardiacă. Într-un studiu dublu-orb enalapril (pînă la 40 mg/zi) a fost la fel sau mai eficient și bine tolerat la bolnavi cu hipertensiune ușoară sau medie, producînd efecte adverse în procent comparabil cu hi-

droclorotiazida (pînă la 50 mg/zi) și mai reduse decît atenololul (pînă la 100 mg/zi) (Helgeland, 1986). În insuficiența cardiacă severă a avut efecte pe termen scurt și lung comparabile cu captopril (Sharpe și colab., 1984). Efecte adverse: cefalee, amețeli, astenie (2—3%) hipotensiune (mai ales după prima doză, la bolnavi cu depleție de sodiu și volum), sincopă, grețuri, diaree, crampe musculare, erupții, tuse, edem angioneurotic, proteinurie, agenzie, leucopenie.

Administrație orală, inițial 5 mg într-o priză. Întreținere 5—40 mg pe zi, în 1—2 prize. Doze mai mici în insuficiența renală (Kelly și colab., 1986), cardiacă, la asociere cu diuretice. Doza maximă zilnică 80 mg. Precauții în hipotensiune, insuficiență renală, anestezie, sarcină, lactație, copii. Enalapril favorizează hiperpotasemia la asociere cu potasiul și diuretice care rețin potasiul.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

În sînge cresc ureea, creatinina, GOT, GPT, scad hemoglobina, hematocrit, trombocite, leucocite.

19.15. SARALAZINA

Sin. Saralasinum (DCI), Saralasin acetat, Sarenin^R Octapeptid, diferit de angiotensină prin aminoacizii terminali. Inactivă oral. Acțiune hipotensivă de scurtă durată. Antagonizează efectul presor al angiotensinei. Indicat în hipertensiunea arterială severă și în scop explorator, pentru identificarea cazurilor de hipertensiune produse de angiotensină. Interes terapeutic redus. Administrare i.v. în perfuzie, 10—20 μg/kg/min.

19.16. DIURETICE FOLOSITE CA ANTIHIPERTENSIVE

Hidroclorotiazida (cap. 25). 25—50 mg pe zi, în 1—2 prize. Benztiiazida (Exna^R). 50—200 mg pe zi, în 2—4 prize. Hidroflumetiazida (Saluron^R). 25—100 mg pe zi, în 1—2 prize. Bendroflumetiazida (Naturetin^R). 2,5—20 mg pe zi, într-o priză. Ciclotiazida (Anhydron^R). 1—6 mg pe zi, în 1—3 prize. Meticlofiazida (Enduron^R). 2,5—5 mg pe zi, într-o priză. Triclometiazida (Naqua^R). 2—4 mg pe zi, într-o priză. Politiazida (Renese^R). clometiazida (Naqua^R). 2—4 mg pe zi, într-o priză. Quinetazona (Hydromox^R). 50—200 mg pe zi, în 1—2 prize. Clortalidon (cap. 25), Hygroton^R. 25—50 mg pe zi, într-o priză. Metolazon (Zaroxolyn^R). 2,5—5 mg pe zi, într-o priză. Spironolona (Midamor^R). 5—10 mg într-o priză. Triamteren (Dyrenium^R). 50—200 mg pe zi, în 2 prize. Furosemida (cap. 25). 80—320 mg pe zi, în 2—3 prize. Bumetanida (Bumex^R). 0,5—10 mg pe zi, în 2—3 prize. Clopamida (5 mg) în asociere cu dihidroergocristina (0,5 mg) și reserpina (0,1 mg) în produsul Brinerdiner. În forme ușoare și medii un drajeu pe zi, în cele grave 2—3 pe zi.

19.17. BETA-ADRENOLITICE FOLOSITE CA ANTIHIPERTENSIVE

Acebutolol (Sectral[®]). 400—1 200 mg pe zi, în 1—2 prize. Atenolol (Tenormin[®]). 50—100 mg pe zi într-o priză. Propranolol (Vezi cap. 3). Inițial 40—160 mg în 2 prize, întreținere 120—320 mg în 2 prize. Alprenolol. Doze pînă la 400—600 mg/zi. Pindolol. 10—40 mg pe zi în 2 prize. Labetolol (Trandate[®], Normodyne[®]). 200—1 200 mg în 2 prize. Metoprolol (Lopressor[®]). Inițial 50 mg în 1—2 prize, întreținere 100—200 mg în 1—2 prize. Nadolol (Corgard[®]). Inițial 20 mg într-o priză, întreținere 80—160 mg într-o priză. Timolol (Blocadren[®]). 10—20 mg în 2 prize.

19.18. ALTE ANTIHIPERTENSIVE

Carvedilol are mecanism dublu de acțiune, beta-adrenolitic și vasodilatator. Scade tensiunea sistolică și diastolică, diminuează puțin debitul cardiac, nu modifică rezistența periferică totală și fluxul sanguin în aorte. Efecte antihipertensive comparabile cu propranololul (Hansson, 1986).

Ketanserin. *Sin. Ketanserinum (DCI)* este antagonist al serotoninei. Reprezintă o nouă clasă de substanțe, realizate ca urmare a cunoașterii rolului serotoninei în reglarea tonusului mușchilor netezi arteriolari. Servitona crește acest tonus prin trei mecanisme, efect direct pe receptori serotoninici de la suprafața celulelor musculare netede, efect indirect simpatomimetic prin favorizarea eliberării noradrenalinei la terminațiile sinaptice și prin potențarea răspunsului contractil al mușchului neted la noradrenalină. Ketanserin blochează specific receptorii serotoninici și are efect pe receptorii alfa₁. Este antihipertensiv și ameliorează claudicația intermitentă (Hansson, 1986).

Bibliografie

- ALEXANDRE J. M. și colab. — Rev. Prat., 1973, 23, 651. AMERY A. și colab. — Lancet, 1985, 1, 1349. BRECKENRIDGE A. — Brit. Med. J., 1985, 291, 89. BRECKENRIDGE A. — Brit. Med. J., 1984, 289, 859. BULPITT C. J. și colab. — Br. Heart J., 1976, 38, 121. CAMBRIDGE D. și colab. — Br. J. Pharmacol., 1977, 59, 514. CHALMERS J. — Austral. Prescr., 1986, 9, 41. Chronique O.M.S., 1983, 37, 37. CROOGE S. B. și colab. — N. Engl. J. Med., 1986, 314, 1 557. DAVEY M. J. — Br. J. Clin. Pharmacol., 1986, 21, 55. De JOONGE A. și colab. — Eur. J. Pharmacol., 1981, 74, 35. DEUFRAINS A., GERSCH G. — Medicamentum, 1978, 47, 20. ELGHOLZI J. L., GHONFI D. J. P. — Ther., 1982, 37, 163. FERGUSON R. K. și colab. — J.A.M.A., 1986, 255, 1 607. FREWIN D. B., BARROW C. G. — Austral. Prescr., 1986, 9, 42. GHERA-SIM L., DOROBANTU MARIA — Med. Int., 1986, 38, 240. GROSS F. — Triamb[®], 1984, 24, 139. HANSSON L. — Drug Treatment of Hypertension, Excerpta Medica Amsterdam, 1986. HART G., ANDERSON R. — Arch. Intern. Med., 1981, 141, 194. HELGELAND A. și colab. — Lancet, 1986, 1, 19. HERTLING I. — Dr. Med., 574. J. Clin. Pharmacol., 1986, 21, 63. LASSER N. L. și colab. — Am. J. Med., 1984, 76, 94. LIPSON L. G. și colab. — J. Cardiovasc. Med., 1981, april, suppl. spec. 3. MacMAHON S. W. — Austral. Prescr., 1985, 8, 42. MROCEK W. J. și colab. —

- Am. J. Cardiol., 1972, 29, 712. OPIE L. H. — Lancet, 1984, 3, 496. PACKER M. și colab. — N. Engl. J. Med., 1986, 315, 14. RIPKA O. — Medicamentum, 1973, 26, 13. ROWE J. W. — N. Engl. J. Med., 1983, 309, 1246. SHARPE D. N. și colab. — Circulation, 1984, 70, 271. SCHMIDT P. K. H. și colab. — Medicamentum, 1984, 70, 2. SCHOLTYSIK G. și colab. — in Seriabine A., Pharmacology of Antihypertensive Drugs, Raven Press, New York, 1980, p. 79—98. SZEKACS B. și colab. — Ther-hung[®], 1987, 35, 115. THOOLEN M. J. M. C. și colab. — Eur. J. Pharmacol., 1981, 71, 351. Veterans Administration, J.A.M.A., 1982, 248, 2004. WHO/I.S.H. Meeting, J. Hypertension, 1986, 4, 385. VETTER W. — Le traitement de l'hypertension arterielle, Sandoz, Bale, 1985. WEAVER A. M. J., BRUMMELEN P. — Brit. J. Clin. Pharmacol., 1983, 15, 521. WEIDMANN P. și colab. — Am. J. Med., 1977, 62, 209. WEIDMANN P. și colab. — J. Hypertension, 1983, 3, 297. WONG D. și colab. — Lancet, 1986, 2, 384. WOOLS J. W. și colab. — N. Engl. J. Med., 1976, 294, 137. ZACHARIAS J. F. și colab. — Amer. Heart. J., 1972, 83, 755.

