

11237

Zey
180



*Universidad Nacional
Autónoma de México*

*Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado*

**NIVELES DE LA RENINA PLASMÁTICA
EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON
URGENCIA HIPERTENSIVA TRATADO
CON NIFEDIPINA Y PROPRANOLOL**

T E S I S

*Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA*

p r e s e n t a

SERGIO VALENCIA SOTO

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	<u>Página</u>
1.- OBJETIVO	1
2.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
4.- HIPOTESIS	6
5.- PROGRAMA DE TRABAJO	7
6.- MATERIAL Y METODOS	8
7.- TECNICAS	10
8.- RESULTADOS	11
9.- GRAFICAS	12
10.- DISCUSION	14
11.- CONCLUSIONES	16
12.- BIBLIOGRAFIA	22

OBJETIVO

DEMOSTRAR QUE LOS NIVELES DE RENINA PLASMÁTICA NO SE MODIFICAN --
DURANTE LAS URGENCIAS HIPERTENSIVAS TRATADAS CON NIFEDIPINA, --
EN PACIENTES QUE EN FORMA COMBINADA RECIBEN PROPRANOLOL.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La hipertensión arterial se considera en la actualidad, como un problema de salud pública en el mundo. El interés por la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento es amplio y de acuerdo a estudios realizados en poblaciones pediátricas con esta patología, determinaron que la hipertensión arterial de origen secundario se presenta hasta en un 80 % (1-6).

La causa de hipertensión arterial en la edad pediátrica se considera secundaria a patología renal hasta en el 80 % de los casos. El mecanismo de producción es complejo y participan diversos factores: físicos, químicos, hormonales y anatómicos; destaca de manera importante el sistema renina-angiotensina-aldosterona, catecolaminas, prostaglandinas, agua y sodio, que regulan el volumen circulante y las resistencias vasculares periféricas, el desequilibrio de estos factores origina hipertensión arterial (5-10).

Pacientes con hipertensión arterial pueden presentar actividad de renina plasmática elevada o normal. Esto es más ostensible en el adulto en relación a la que se observa en el paciente pediátrico sobre todo si se considera secundaria a insuficiencia renal crónica, en forma invariable la renina se encuentra elevada lo suficiente para incrementar la presión arterial mediante activación de angiotensina I a angiotensina II y aldosterona, hormona que actúa a nivel vascular con aumento de las resistencias vasculares periféricas, retención de sodio y agua con incremento del volumen circulante. Además el daño renal incide la --

síntesis de sustancias vasodilatadoras como las prostaglandinas renales y la calicreína renal, lo que perpetúa la vasoconstricción (11,12).

Existen medicamentos que estimulan la producción de renina entre los que destacan diuréticos (tiazidas y espirinolactona), hidralazina, diazóxido y nitroprusiato de sodio.

Otros disminuyen la renina plasmática principalmente los beta-bloqueadores y el α metil dopa (13,14).

Para el tratamiento de la hipertensión arterial existen medicamentos que actúan mediante dos mecanismos; los que disminuyen el gasto cardíaco y los que reducen las resistencias vasculares periféricas.

Los que se utilizan para el control de las urgencias hipertensivas son los medicamentos del segundo grupo, cuyas características son el rápido inicio de acción como el nitroprusiato de sodio y el diazóxido, con la desventaja de administrarse exclusivamente por vía parenteral (15).

En la última década el uso de medicamentos vasodilatadores, cuyo mecanismo de acción está a nivel de bloqueo del canal del calcio, utilizados para el control de la presión arterial en pacientes que presentan urgencias hipertensivas, proporciona resultados favorables como lo demuestran diversos autores la mayor parte de ellos en adultos y solo uno de ellos en pacientes pediátricos. La nifedipina corresponde a este grupo de medicamentos, es un potente vasodilatador coronario y por su acción en las resistencias periféricas es útil agente hipotensor (16-19).

A nivel renal su acción más sobresaliente se manifiesta sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con aumento de los niveles de renina plasmática una hora después de la administración de nifedipina efecto que permanece por dos horas aproximadamente (20-24). Otros efectos que se reportan son elevación de los niveles de angiotensina I y angiotensina II, sin que se traduzca en aumento de los niveles de aldosterona que se atribuyen a la acción antagonista del medicamento sobre el calcio en relación a la necesidad de la corteza de este elemento para secretar aldosterona (25).

Este exceso en la elevación de los niveles de renina plasmática se inhibe al asociarse a medicamentos beta bloqueadores;

De esto se concluye que su acción conjunta con otros medicamentos antihipertensivos, proporciona resultados alentadores en el manejo de la hipertensión arterial (25-26).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mayor conocimiento que se tiene en relación a los aspectos fisiopatológicos de la Hipertensión Arterial, ofrece una amplia variedad terapéutica.

En el paciente pediátrico con Hipertensión Arterial el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona participa en forma importante, por lo que es indispensable incluir en el tratamiento medicamentos que disminuyen los niveles de renina plasmática, como los beta-bloqueadores.

Este tipo de pacientes con frecuencia presentan Urgencia hipertensiva y el control de éstas se realiza mediante la administración de vasodilatadores como: el nitroprusiato de sodio y recientemente nifedipina, este último condiciona elevación de los niveles de renina plasmática, efecto que puede ser bloqueado por el propranolol.

El interés del presente trabajo es el de conocer si existen modificaciones en los niveles de renina plasmática en el paciente pediátrico con Urgencia Hipertensiva, cuyo control se realiza con nifedipina y bajo efecto betabloqueador con propranolol.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA.

Los niveles de renina plasmática se elevan durante el tratamiento con nifedipina en el paciente con Urgencia Hipertensiva que recibe propranolol.

HIPOTESIS ALTERNA.

Los niveles de renina plasmática en el paciente con Urgencia Hipertensiva que recibe propranolol, no se eleva durante el tratamiento con nifedipina.

N = PA = R

N ≠ PA = R

PROGRAMA DE TRABAJO.

El presente trabajo se llevará a cabo en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza - del Instituto Mexicano del Seguro Social, bajo los siguientes criterios;

CRITERIOS DE INCLUSION.

Formarán parte del estudio todos aquellos pacientes pediátricos con Hipertensión Arterial Primaria o Secundaria, que reciben en su tratamiento propranolol, que desarrollen Urgencia Hipertensiva, en sus modalidades de crisis hipertensiva con cifras de presión arterial diastólica de 120 mm Hg ó más y/o Encefalopatía Hipertensiva, independientemente de las cifras de presión arterial diastólica que frecuentemente rebasa los 100 mm Hg y no presentan alteraciones en el estado de conciencia que dificulte la vía oral.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

No se integran al estudio aquellos pacientes con Urgencia Hipertensiva, en quienes esté contraindicado utilizar la vía oral para la administración de la nifedipina y el control se realice con nitroprusiato de sodio y no reciben propranolol.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

No se tomarán en cuenta para el análisis estadístico, aquellos pacientes que recibieron nifedipina con control adecuado de la presión arterial, pero no fue posible obtener la segunda muestra de sangre venosa para la determinación de la renina.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL.

El presente trabajo se llevó a cabo en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, se incluyeron 13 pacientes con el diagnóstico de Hipertensión Arterial Secundaria a Insuficiencia Renal Crónica en Fase Terminal, de los cuales -- 10 se encontraron en programa de diálisis peritoneal intermitente y 3 en programa de hemodiálisis, el control de la presión arterial se llevó a cabo mediante la administración de -- uno ó más medicamentos antihipertensivos entre los cuales el -- propranolol estuvo presente invariablemente.

El criterio de inclusión fue el de que estos pacientes desarrollaran ó ingresaran con Urgencia Hipertensiva en cualquiera de sus dos modalidades:

- I.- Crisis Hipertensiva con cifras de presión arterial diastólica de 120 mm Hg ó más.
- II.- Encefalopatía Hipertensiva independientemente de las cifras de presión arterial diastólica.

METODO.

Una vez realizado el diagnóstico de Crisis Hipertensiva mediante esfigmomanometría con cifras mayores de 120 mm Hg ó más y -- Encefalopatía Hipertensiva cuyas manifestaciones clínicas fueron desde náuseas, vómitos en proyectil, cefaleas, alteraciones en el estado de conciencia, crisis convulsivas, etc., inda

pendientemente de las cifras de presión diastólica que presentaban.

Todos los pacientes estaban sujetos a una dieta hiposódica — menor de 0,5 gr y la toma de la presión arterial fué con el paciente en posición supina.

A cada paciente se le extrajo 5 ml de sangre venosa para la determinación de la actividad de la renina plasmática como muestra basal e inmediatamente se le administró nifedipina — por vía sublingual a dosis que varió de 250 a 500 mcg/kg, — (10 mg como dosis total en promedio). Se llevó monitores de los signos vitales con toma de la presión arterial cada 15 minutos, finalmente 1 hora después se procedió a extraer nuevamente 5 ml de sangre venosa para la segunda muestra y determinar la actividad de la renina plasmática.

T E C N I C A

Una vez tomada la muestra con el paciente en posición supina, esta fué colocada en tubos de ensayo previamente refrigerados y con anticoagulante (EDTA).

Las muestras se mantuvieron en hielo hasta ser centrifugadas y posteriormente el plasma permaneció en refrigeración hasta su procedimiento.

Las muestras se procesaron en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, -- mediante la técnica de radioinmunoensayo con Quit de Renina de la Casa CIS y contador de pozo para radiaciones gamma marca Beckman.

Se determinó cuantitativamente la actividad de la renina plasmática por radioinmunoensayo de la angiotensina I generada que se basa en el procedimiento de unión competitiva.

RESULTADOS

Se estudiaron 13 pacientes, de los cuales 7 correspondieron al sexo masculino (53.8 %), y 6 al sexo femenino (46.2 %), cuyo rango de edad fué de 10 a 15 años, con una media de 12.3 años. La Insuficiencia Renal Crónica de los pacientes fué secundaria a Glomerulopatía Inespecífica en 5 pacientes (38.4 %), Glomerulonefritis Endo y Extracapilar Tipo II en 4 pacientes (30.7 %), en 3 pacientes Hipoplasia Renal (23.0 %) y un paciente con Nefropatía Obstructiva (7.6 %), Tabla I.

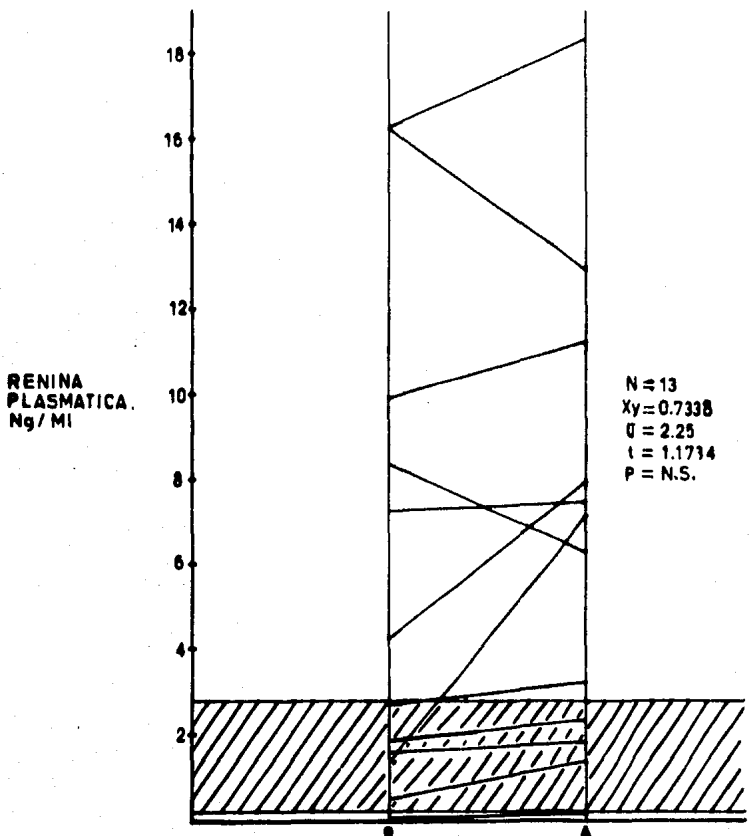
Los valores iniciales de la actividad de la renina plasmática se muestran en la Tabla II, con una media de 5.43 ng/ml/hr \pm 5.75 (Rango 0.05 - 16.24).

Todos los pacientes de acuerdo a los resultados presentaron elevación de los niveles de la actividad de la renina plasmática, ya que los valores normales son de 1.24 \pm 1.09 ng/ml/hr (Rango de 0.015 - 2.33).

Las determinaciones de la actividad de la renina plasmática posterior a la administración de la rifedipina se muestran en la Tabla III, se obtuvo una media de 6.17 \pm 5.47 ng/ml/hr. (Rango 0.16 - 18.30). Este incremento no fué estadísticamente significativo ya que al comparar los dos grupos el previo y el posterior a la administración de la rifedipina mediante la "t" de Student para muestras pareadas, la diferencia de las medias fué de 0.73 \pm 2.25 ng/ml/hr, con una T de 1.173 (p n. S), gráficas I y II.

NIVELES DE RENINA PLASMÁTICA EN PACIENTES CON URGENCIA HIPERTENSIVA TRATADOS CON NIFEDIPINA Y PROPRANOLOL.

- 12 -

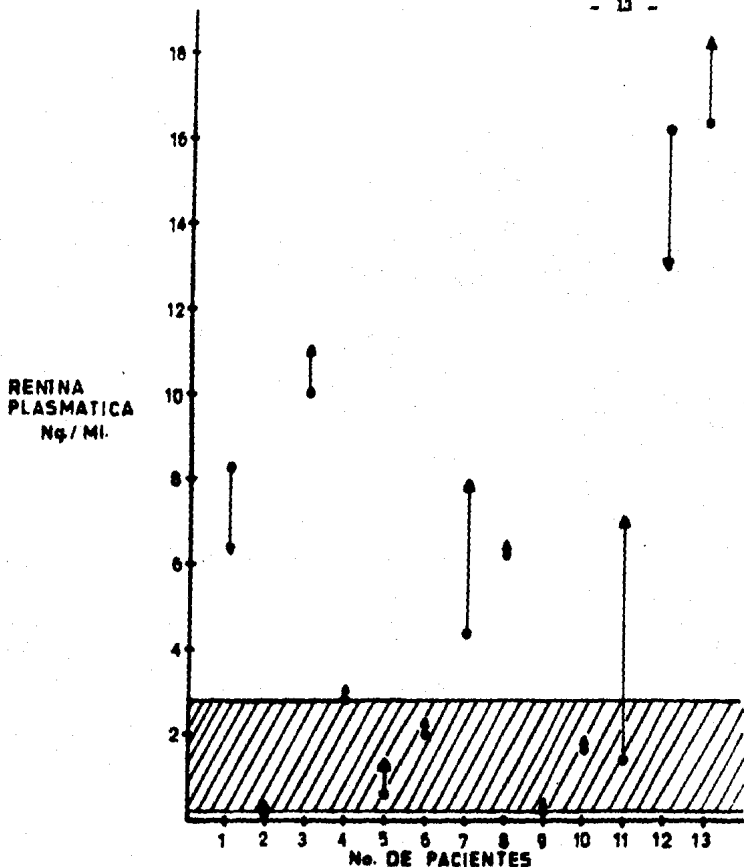


- NIVELES DE RENINA PLASMÁTICA INICIAL.
- ▲ NIVELES DE RENINA PLASMÁTICA DESPUES DE 1 HORA DE LA ADMINISTRACION DE NIFEDIPINA.
- ▨ VALORES NORMALES.

GRAFICA 2

NIVELES DE RENINA PLASMÁTICA EN PACIENTES CON URGENCIA HIPERTENSIVA TRATADOS CON NIFEDIPINA Y PROPRANOLOL.

- 13 -



- NIVELES DE RENINA PLASMÁTICA INICIAL.
- ▲ NIVELES DE RENINA PLASMÁTICA DESPUES DE 1 HORA DE LA ADMINISTRACION DE NIFEDIPINA.

▨ VALORES NORMALES.

$N = 13$
 $\chi_y = 0.7338$
 $\sigma = 2.25$
 $P = N.S.$
 $t = 1.1734$

DISCUSION

La participación del sistema renina/angiotensina/aldosterona en la hipertensión arterial es innegable, sobretodo si es de origen renovascular, sin embargo, se observa su participación en el paciente con hipertensión arterial secundaria a insuficiencia renal crónica en fase terminal, en esta entidad otro factor que adquiere gran relevancia es el volumen circulante, que en la mayoría de estos pacientes se encuentra elevado por alteración en la filtración glomerular.

El control de la presión arterial en ambos casos está dirigido a bloquear por una parte el sistema renina/angiotensina/aldosterona, con betabloqueadores, inhibidores de la convertasa e impedir la síntesis de angiotensina II, diuréticos y vasodilatores con efecto principalmente a nivel arteriolar.

Existe experiencia con la administración de vasodilatores potentes, para el control de las urgencias hipertensivas en adultos, con descenso inmediato de la presión arterial al administrar por vía oral bloqueadores del canal del calcio entre los cuales el más utilizado es la nifedipina. Existen pocos estudios realizados en niños.

La disminución de las resistencias periféricas principalmente a nivel arteriolar por la nifedipina, condiciona efectos colaterales como elevación de la actividad de la renina plasmática (ARP), que indica un incremento en la actividad simpática secundaria a vasodilatación, esto también se manifiesta por aumento de la frecuencia cardíaca, efecto que observamos en todos nuestros

pacientes.

Algunos autores recomiendan la asociación de betabloqueadores, con objeto de contrarrestar el incremento de la ARP que produce la administración de la nifedipina y que es aproximadamente el doble de los valores iniciales, así como disminuir la frecuencia cardíaca.

En nuestro estudio con pacientes pediátricos todos recibían propranolol como parte de su tratamiento antihipertensivo. Previo a la administración de nifedipina durante la urgencia hipertensiva, los valores de renina plasmática en 7 pacientes estuvieron dentro de los límites normales con una media de 1.20 ± 0.99 ng/ml/hr., en 6 pacientes los valores de ARP estaban elevados con una media de 10.38 ± 4.88 ng/ml/hr.

Seenta minutos después de la administración de nifedipina y una vez controlada la presión arterial, se obtuvieron en 11 pacientes un incremento de la ARP con una media de 5.54 ± 5.56 ng/ml/hr. solo en dos pacientes observamos descenso, sin embargo, los valores permanecieron con niveles superiores a los normales.

El análisis estadístico mediante la "t" de Student para grupos pareados, al comparar las 2 medias se obtuvo una "t" de 1.1638 con un valor de "p" no significativo.

Finalmente se sugiere la combinación del propranolol y la nifedipina durante las urgencias hipertensivas, ya que el incremento de la ARP no es estadísticamente significativo.

CONCLUSIONES

- 1.- El sistema renina-angiotensina-aldosterona forma parte importante en la génesis de la hipertensión arterial en el paciente con hipertensión renovascular y en los que presentan daño parenquimatoso como en el paciente con insuficiencia renal crónica en fase terminal.
- 2.- La nifedipina eleva los niveles de renina plasmática.
- 3.- El propranolol disminuye los niveles de la renina plasmática por lo que su asociación con nifedipina prolonga su efecto hipotensor y contribuye a disminuir la actividad de la renina en el plasma del paciente con Urgencia Hipertensiva.
- 4.- La nifedipina es un medicamento antihipertensivo fácil de administrar, de rápido inicio de acción, tolerable y seguro en el manejo de pacientes con Urgencia Hipertensiva.
- 5.- El incremento de la actividad de la renina plasmática que origina la administración de nifedipina en el paciente con Urgencia Hipertensiva que está bajo efecto beta-bloqueador de propranolol, es estadísticamente no significativo.

TABLA I

CASO	EDAD*	SEXO	DIAGNOSTICO
1	11 AÑOS	M	I.R.C. Sec. a GMN Endo y Extracapilar.
2	14 AÑOS	F	I.R.C. Sec. a Hipoplasia Renal Bilateral.
3	15 AÑOS	M	I.R.C. Sec. a Glomerulopatía Inespecífica.
4	13 AÑOS	F	I.R.C. Sec. a GMN Endo y Extracapilar.
5	13 AÑOS	F	I.R.C. Sec. a Glomerulopatía Inespecífica.
6	12 AÑOS	M	I.R.C. Sec. a Glomerulopatía Inespecífica.
7	12 AÑOS	M	I.R.C. Sec. a Hipoplasia Renal Bilateral.
8	12 AÑOS	F	I.R.C. Sec. a Glomerulopatía Inespecífica.
9	10 AÑOS	M	I.R.C. Sec. a Hipoplasia Renal Bilateral.
10	10 AÑOS	F	I.R.C. Sec. a Glomerulopatía Inespecífica.
11	13 AÑOS	M	I.R.C. Sec. a GMN Endo y Extracapilar.
12	11 AÑOS	M	I.R.C. Sec. a GMN Endo y Extracapilar.
13	14 AÑOS	F	I.R.C. Sec. a Nefropatía Obstructiva*.

* Edad en Años.

I.R.C. = Insuficiencia Renal Crónica.

1
- 51

ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA			
CASO	x_1^*	x_2^*	$\bar{d} \quad x_1 - x_2^*(y)$
1	8.34	6.30	2.04
2	0.05	0.16	0.11
3	9.94	11.12	1.18
4	2.75	3.21	0.46
5	0.52	1.36	0.84
6	1.90	2.35	0.45
7	4.29	7.94	3.65
8	7.26	7.47	0.21
9	0.19	0.21	0.02
10	1.64	1.83	0.19
11	1.36	7.08	5.72
12	16.21	12.90	3.31
13	16.24	18.30	2.06

* ng/ml/hr.

X1 = ANTES DE NIFEDIPINA

X2 = DESPUES DE NIFEDIPINA

$\bar{d} \quad x_1 - x_2 (y) = 0.73$

D.E. (n - 1) = 2.25

T = 1.17

P = n.s.

TABLA II

ACTIVIDADES DE RENINA PLASMATICA	
C A S O	ANTES DE NIFEDIPINA *
1	8.34
2	0.06
3	9.94
4	2.75
5	0.52
6	1.90
7	4.29
8	7.26
9	0.19
10	1.64
11	1.36
12	16.21
13	16.24

* ng/ml/hr

N = 13

-

X = 5.43

VALORES NORMALES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA:

1.24 ± 1.09 ng/ml/hr (Rango 0.15 a 2.33).

D. E. (n - 1) = 5.75.

T A B L A I I I

ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA	
C A S O	DESPUES DE NIFEDIPINA *
1	6.30
2	0.16
3	11.12
4	3.21
5	1.36
6	2.36
7	7.94
8	7.47
9	0.21
10	1.83
11	7.08
12	12.90
13	18.30

* ng/ml/hr

N = 13

\bar{x} = 6.17

VALORES NORMALES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA:

1.24 ± 1.09 ng/ml/hr (Rango 0.15 a 2.33).

D.E. (n - 1) = 5.47.

CALENDARIZACION DEL TRABAJO

<u>LABOR</u>	<u>TIEMPO EMPLEADO.</u>
TOMA DE MUESTRAS	90 DIAS
PROCESAMIENTO DE MUESTRAS	5 DIAS
RECOLECCION DE DATOS	5 DIAS
ANALISIS ESTADISTICO	5 DIAS
CONCLUSIONES	5 DIAS
ELABORACION DE TESIS	10 DIAS.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Loggie JMH, New MI, Robson AM.: Hypertension in children- and adolescence causes and diagnostic study. J Pediatr, - 1969; 74: 331-356.
- 2.- Report of task force on blood pressure control in chil- dren. Pediatrics, 1977; 59: 797-798 (supl. part II).
- 3.- Goldring MD, Hernandez A, MD.: Hypertension in children.- Pediatrics in review, 1982; 3: 235-236.
- 4.- Blumenthal S, Eppe RP, Heaverich R. Report of the task - force on blood pressure control in children. Pediatrics,- 1977; 59: 798-799.
- 5.- Landa S.: Causes of hypertension in the young. Ped Clin - North Am, 1978; 25: 55-56.
- 6.- Freis ED.: Hemodynamics in hypertension in the young. Phy- siol Rev. 1960; 48: 27-64.
- 7.- Page TH.: Pathogenesis of arterial hypertension. JAMA - - 1949; 140: 451-452.
- 8.- Garcia GER.: Modificación del sistema renina-angiotensina- aldosterona con el uso de captopril en pacientes con hiper- tensión arterial de origen renal. Tesis reaccional 1983,- Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Mexica- no del Seguro Social.

- 9.- Frolich ED. Hemodynamics of hypertension in genet J. — Koiv E, Kuchel O, Editors: Hypertensión. Pathophysiology and treatment, New York 1977. Mc Graw-Hill Co pp 15-20.
- 10.- Guyton AC, Coleman TG, Bower JD, Granger HJ. Circulatory control in hypertension. Circ Res 1970; (supl II), 11, - 26-27.
- 11.- Brunner HR, Laragh JH, Bass L, Newton MA, Goodwin FT, — Krekoff LA, Bard RH, Bahler FR.: Essential hypertension; renina and aldosterone, heart attack and stroke. New Eng- J Med 1972; 286: 441-442.
- 12.- Croxatto HR.: Fisiopatología de la hipertensión arterial; sistema calcireina-cirina-prostaglandinas. Bol. Med Hosp- Infant Mex 1983; 40; 9-16.
- 13.- Alan RA.: Forams renales y renovasculares de hipertensión Clin Pediatr. Nort Am. 1978; 88-90.
- 14.- Alan RS, Bernard LM. Medicamentos empleados en la hipertensión arterial en pediatría. Clin Pediatr Nort Am, 1978; 144-147.
- 15.- Koch-Wasser J. Hypertensive emergency. New Eng J Med, - - 1974; 290; 211-214.
- 16.- Guezzi M, Oliveri MT, Polase A, Fiorentini C, Megrini F, — Moruzzi P. Nifedipine a new antihypertensive with rapid — action Clin Pharmacol Ther. 1977; 22; 258-262.
- 17.- Dilman V, Caglar MK. Nifedipine in hypertensive emergency of children Am J Dis Child. 1983; 137; 1162-1166.

- 18.-- Philip D, Henry MD, FACC. Comparative pharmacology of -- calcium antagonists nifedipine, verapamil and diltiazem.-- Am J Card. 1980; 46: 1047-1058.
- 19.-- Braunwald E. Calcium-channel blockers; Pharmacologic considerations. Am Heart J, 1982; 104: 666-671.
- 20.-- Stone FH, Muller JE, Eliot MA, Braunwald E, Antman MD. -- Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II hemodynamic effect and -- clinical applications. Ann Intern Med, 1980; 93: 886-904.
- 21.-- Beer N, Gallegos I, Cohen A, Klein N, Sonneblick E, Frishman W. Efficacy of sublingual nifedipine in the acute -- treatment of systemic hypertension. Chest, 1981; 79: -- 571-574.
- 22.-- Bertel O, Conen D, Radt EW, Müller J, Kling, Dubach UC.:- Nifedipine in hypertensive emergency. Br Med J, 1983; 284: 19-21.
- 23.-- Christensen CK, Pedersen OI, Mikkelsen E.: Renal effects of acute calcium blockers with nifedipine in hypertensive patients receiving beta-adrenoceptor-blocking drugs. Clin. Pharmacol Ther. 1982; 32: 872-876.
- 24.-- Bonaduce D, Petretta M, Ferrara N, Romano E, Postiglione M, Rengo F, Condorelli M. Hemodynamic study of nifedipine administration in hypertensive patients. Am Heart J. 1983; 106: 886-887.

- 25.- Ekstrand LB, Absener S. Antihypertensive effect at rest - and during exercise of a calcium blockers nifedipine - - alone and combination with metoprolol. Acta Med Scand. - 1982; 212; 71-75.
- 26.- Murphy MB, Dollary CT, Incirben AJ. Role of nifedipine - in the treatment of hypertension. Br Med J. 1983; 287; - 257-258.
- 27.- Hirawatsu K, Yamagishi F, Kubota T, Yamada T. Acute - - effect of the calcium antagonist nifedipine on blood, - - pulse rate, and renin-angiotensin-aldosterone system in - patient with essential hypertension. Am Heart J. 1982; - 104; 1346-1350.
- 28.- Aoki K, Kondo S, Mochizuki A, Tadamhi Y, Setako K, Kaku- aki K, Kiyoharu T. Antihypertensive effect of cardiovascu- lar calcium antagonist in hypertension patients in the - - absence of beta-adrenergic blockade. Am Heart J. 1978; - 96; 218-226.