

NİTRENDİPİNİN HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Dr. Mehdi YEKSAN, Dr. Doğan ÇİFTÇİ, Dr. Numan TAMER, Dr. Hüseyin KAZANCI
S.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Nitrendipinin hipertansif hastalarda klinik etkinliği, tolerabilitesi, yan etkileri ve metabolik etkilerini incelemek amacı ile planlanan bu çalışmaya 43 hasta alındı. Hastalar hafif, orta ve ağır derecede olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışma grubunu oluşturan hastalardan 11'inde aterosklerotik kalp hastalığı, 3'ünde konjestif kalp yetmezliği, 13'ünde diabetes mellitus vardı. İlaç protokolünde tüm hastalara günde tek doz şeklinde sabahları 20 mg. nitrendipin başlandı. Rutin hasta kontrolleri başlangıçta, 1, 3 ve 6. haftalarda yapıldı.

Altı haftalık tedavi sonunda nitrendipinin etkisi ve yan etkileri değerlendirildi. Çalışmamızda nitrendipin ile antihipertansif tedavideki başarı oranları; hafif hipertansiyonda %86.66, orta derecede hipertansiyonda %81.81, ağır hipertansiyon grubunda %64.70 ve toplam 43 hipertansif hasta ele alındığında başarı oranı %76.74 idi. Tüm hipertansif gruplarda 6 haftalık nitrendipin tedavisi ile kan basıncında anlamlı düşmeler gözlenirken, diabetik ve yaşlı hasta grubu dışındaki hastalarda anlamlı nabız artışı tesbit edildi. Tüm gruplarda çarpıntı hissi ve baş ağrısı başta olmak üzere flushing, baş dönmesi, bulantı ve yorgunluk gibi yan etkiler %44.18 oranında görüldü.

Sonuç olarak nitrendipinin değişik hipertansif hasta gruplarında hipertansiyonun kontrolünde güvenli ve etkili olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, nitrendipin.

GİRİŞ

Yapılan çalışmalarda çoğu hipertansif hastada damar düz kası hücre zarındaki kalsiyum kanallarından hücre içine fazla miktarda kalsiyum girerek hücre için konsantrasyonunun yükselmesine bağlı olarak periferik arterlerin tonusunda artış olduğu gösterilmiştir. Bu ise bilhassa katekolaminlere hücrenin duyarlılığını artırır, keza bu hastalarda kalsiyumun hücre dışına pompalanması da yavaştır. Kalsiyum antagonistleri kalsiyum kanallarını bloke

SUMMARY

Nitrendipine in the Treatment of Hypertension

This study was carried out to find out the clinical affect, tolerance, side affect and metabolic affects of nitrendipine on 43 hypertensive patients. The patients were divided in to 3 groups as light, mild and severe. In study group 11 patients had atherosclerotic heart disease, 3 had congestive heart failure and 13 had diabetes mellitus. Nitrendipine was given to all patients 20 mg one dose daily in the morning. The patients were examined upon his application, in the first, the third and the sixth weeks.

At the end of the six week treatment, the affect and the side affect of nitrendipine were evaluated. The success rate of nitrendipine in light hypertension was 86.66%, in mild hypertension was 81.81%, 64.70% in severe hypertension and considering the total 43 patients, the success was 76.74% in our study. While meaningful decrease in blood pressure in all hypertensive groups was observed at the end of six week treatment, meaningful increase in pulse rate was noticed in all except diabetic and the old patients. The side affects such as particularly palpitation, headache and flushing, dizziness, feel of vomiting and exhaustion were noticed 44.18% of all groups.

In conclusion, nitrendipine was proved to be effective and reliable drug in all hypertensive patients.

Key Words: Hypertension, nitrendipine.

etmek suretiyle hücre içine kalsiyum akışını inleyerek düz kasları gevşetir ve yükselmiş periferik damar direncini düşürerek hipotansif etkili olabileceği gösterilmiştir (1).

Hipertansiflerde arter direncinin normotensiflere göre kalsiyuma daha fazla bağımlılık gösterdiğini ve bu yüzden kalsiyum antagonistlerinin hipertansif hastalarda kan basıncını anlamlı bir şekilde düşürdüğü halde normotensiflerde etkisiz kaldığı mukayeseli çalışmalarda gösterilmiştir (2).

Verapamil, nifedipin ve diltiazem gibi değişik kalsiyum kanal blokerleri uzun yıllardır hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır (3,4,5). Nitrendipin 1-4 dihidropiridin grubunun yeni bir üyesidir ve spesifik olarak kalsiyum kanallarına bağlanarak etki gösterir. Nitrendipin yapısal olarak nifedipine benzetilmektedir, ancak yarılanma ömrü uzundur ve kan basıncını düşürmede daha etkindir. Nitrendipinin antihipertansif etkisini gösteren pek çok çalışma vardır (6,7,8). Biz de bu çalışmada bizim popülasyonumuzda nitrendipinin antihipertansif etkisini, tolerabilitesini, metabolik etkilerini ve yan etkilerini incelemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubunu Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine ayaktan müracaat eden toplam 43 hipertansif hasta oluşturmaktadır. Çalışma kapsamına daha önce teşhis konmuş olup antihipertansif tedavi gören 26 hasta, yeni teşhis edilmiş ve hiç tedavi görmemiş hipertansif 17 hasta dahil edildi. Daha önceden antihipertansif ilaç tedavisinde olan 26 hastanın ilaçları 10-14 günlük süre ile "wash-out" amacı ile kesildi. Bu sürenin sonundaki ölçümler başlangıç değeri olarak kabul edildi. Hastaların herbiri rutin fizik muayeneye tabi tutuldu. Hastaların kan basıncı ölçümleri için standart symphigomanometre kullanıldı. Kan basınçları ve nabız mümkün olduğunca sabahları 15 dakikalık dinlenme periyodunu takiben istirahat halinde yatar pozisyonda ve ayakta ölçüldü. İlaç protokolünde bütün hastalara nitrendipin günde 20 mg tek doz sabahları olacak biçimde tedavi başlandı.

Rutin hasta kontrolleri başlangıçta, 1, 3 ve 6. haftalarda olmak üzere toplam 4 kez yapıldı. Bu kontrollerde kan basıncı ve nabız sabah istirahat şartlarında oturarak ve ayakta ölçüldü, tüm fizik muayeneleri yapıldı. İlaç yan etkileri sorgulandı. Tedavinin başlangıcında ve 6. haftasında her hastaya rutin kan idrar sayımları, elektrokardiyografi, telegrafi, kan şekeri, üre, kreatinin, kan lipitleri, proteinler, transaminazlar ve elektrolit tayinleri yapıldı.

Tedavinin başında şiddetli baş ağrısı, flushing, çarpıntı yan etkisini tolere edemeyen bir kişi çalışma dışı bırakıldı. Diabetik hastalarda nitrendipinin kan şekeri kontrolü üzerine etkisini gözlemek amacıyla hastaların kullandıkları antidiabetik tedavi nitrendipin tedavisi boyunca değiştirilmedi ve kan şekeri kontrolleri yapıldı.

Dünya Sağlık Teşkilatı'nın bildirdiği, kan basıncının 160/95 mmHg ve üzerinde seyretmesi hipertansiyon tanısı için kriter olarak alındı. Nitrendipin tedavisi verilen toplam 43 hasta başlangıçta diastolik kan basıncı 95-104 mmHg arasında olanlar hafif, 105-114 mmHg arasında olanlar orta, 115 mmHg ve üzerinde olanlar ağır hipertansif grup olarak 3'e ayrıldılar ve her hasta grubunda nitrendipin tedavisinin etkisi ve tolerabilitesi ayrı ayrı değerlendirildi. Altı haftalık tedavi sonunda diastolik kan basıncı 90 mmHg altına düşmüşse etkili, 90-95 mmHg arasında ise yeterli, 95 mmHg'nın üzerinde ise etkisiz olarak kabul edilerek ilaç etkisi değerlendirildi.

Bu çalışmada güçlüklerimiz hasta kontrollerinin standart zamanlarda olamayışı, bazen ilaç dozunun 40 mg'a çıkılması oldu. Keza takip ve kooperasyon güçlüğü nedeni ile çalışmaya plasebo grubu dahil edilemedi.

Elde edilen tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan basıncı ve nabız değerleri t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası değerler grafiklerle mukayese edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 43 hipertansif hasta alınmıştır. Bu hastaların 26'sı daha önceden antihipertansif ilaç tedavisinde idi, geri kalan 17 hasta ise yeni teşhis edilmiş veya daha önce hiç antihipertansif tedavi görmemişti. Toplam 43 hipertansif hastanın 11'inde (%25.58) atherosklerotik kalp hastalığı, 3'ünde (%6.97) konjestif kalp yetmezliği, 13'ünde (%30.23) diabetes mellitus, 2'sinde (%4.65) bronşial astım, 2'sinde (%4.65) kronik böbrek yetmezliği hipertansiyona eşlik etmekte idi.

Çalışmaya alınan 43 hastanın 11'i erkek, 32'si kadın idi. Hastaların yaşları 18-73 arasında değişken olup tüm hipertansif hastaların yaş ortalaması 50, 72 kadınlarda yaş ortalaması 50.59, erkeklerde yaş ortalaması 51.09 idi.

Hipertansif 43 hastanın yaş ve cinslere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hafif hipertansiyon (diastolik kan basıncı 95-104 mmHg) grubunda toplam 15 hasta mevcut idi. Bu hastaların 4'ü erkek 11'i kadın idi, yaş ortalaması 51.33 idi. Orta derecede hipertansiyon (diastolik kan basıncı 105-114 mmHg) grubunda toplam 11 hasta mevcut idi. Bu hastaların 2'si erkek 9'u kadın idi, yaş ortalaması 40.09 idi.

Tablo 1: Hipertansif hastaların yaş ve cinse göre dağılımı

YAŞ	ERKEK	KADIN	TOPLAM
20 yaş altı	-	1	1
20 - 29	1	-	1
30 - 39	-	2	2
40 - 49	4	9	13
50 - 59	2	11	13
60 - 69	3	8	11
70 ve üzeri	1	1	2
TOPLAM	11	32	43

Ağır derecede hipertansiyon grubunda (diastolik kan basıncı 115 mmHg ve üzeri) toplam 17 hasta mevcut idi. Bunların 5'i erkek, 12'si kadın idi, yaş ortalaması 48.82 idi. Bu gruptaki hastaların tedavi

öncesi, tedavi sonrası 1,3 ve 6. hafta kontrollerindeki ortalama kan basınçları ve nabızları Tablo 2'de özetlenmiştir.

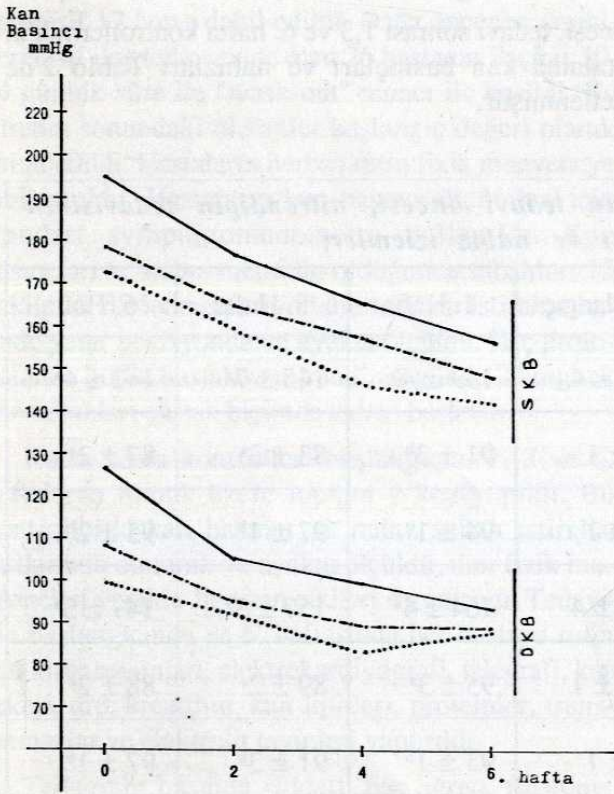
Tablo 2: Değişik hipertansif gruplardaki hastaların tedavi öncesi, nitrendipin tedavisinin 1.3.6. haftalarında kan basıncı ve nabız izlemleri

GRUP	HASTA SAYISI	SKD / DKB / Nb	Başlangıç	1. Hafta	3. Hafta	6. Hafta
HAFİF HİPERTANSİYON DKB: 95-104 mmHg	15	Sistolik KB (mmHg)	172 ± 4	159 ± 4 ^b	145 ± 7 ^a	142 ± 4 ^a
		Diastolik KB (mmHg)	99 ± 1	91 ± 3 ^b	83 ± 3 ^a	87 ± 2 ^a
		Nabız (Vuru/dk)	87 ± 1	94 ± 1 ^b	97 ± 1 ^b	95 ± 2 ^b
ORTA HİPERTANSİYON DKB: 105-114 mmHg	11	Sistolik KB (mmHg)	178 ± 4	164 ± 4 ^a	157 ± 3 ^a	147 ± 3 ^a
		Diastolik KB (mmHg)	108 ± 1	95 ± 3 ^a	89 ± 2 ^a	88 ± 2 ^a
		Nabız (Vuru/dk)	85 ± 1	93 ± 1 ^b	91 ± 3 ^b	97 ± 1 ^b
AĞIR HİPERTANSİYON DKB: 115 mmHg ve üzeri	17	Sistolik KB (mmHg)	194 ± 6	175 ± 6 ^a	164 ± 5 ^a	155 ± 4 ^a
		Diastolik KB (mmHg)	125 ± 2	104 ± 4 ^a	98 ± 2 ^a	93 ± 2 ^a
		Nabız (Vuru/dk)	81 ± 1	83 ± 1 ^c	89 ± 2 ^b	91 ± 1 ^b

İstatistiksel Değerlendirme (Başlangıç ile diğer haftalar karşılaştırılmıştır) a) p<0.01 b)p<0.05 c)p>0.05

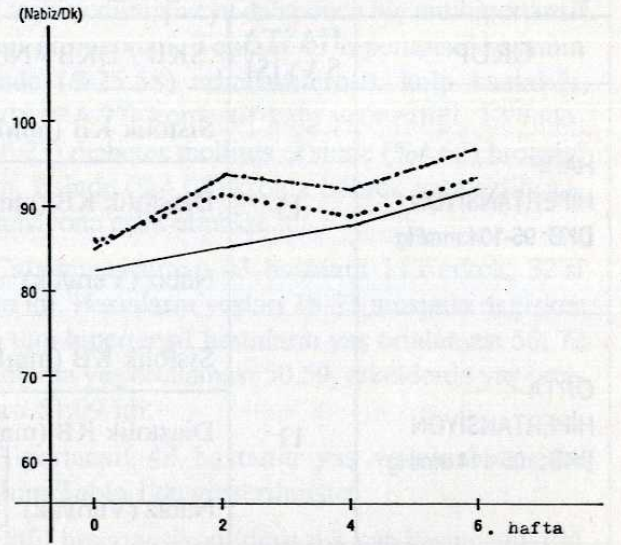
Tablo 3: Nitrendipinin Değişik Hipertansif Gruplarda Etkinlik Durumu

GRUP	HASTA SAYISI	ETKİLİ DKB<90 mmHg	YETERLİ DKB: 90-95 mmHg	ETKİSİZ DKB>95 mmHg
HAFİF HİPERTANSİYON DKB: 95-104 mmHg	15 (%34.88)	9 (%60)	4 (%26.6)	2(%13.3)
ORTA HİPERTANSİYON DKP: 105-114 mmHg	11 (%25.58)	6(%54.5)	3 (%27.2)	2 (%18.1)
AĞIR HİPERTANSİYON DKB≥ 115 mmHg	17 (%39.53)	3 (%17.6)	8 (%47)	6 (%35.2)
TOPLAM	43 (%100)	18(%41.86)	15 (%34.88)	10(%23.75)



GRAFİK I- HİPERTANSİYON GRUPLARINDA TEDAVİ SÜRESİNCE KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİ

DKB: Diastolik kan basıncı
SKB: Sistolik kan basıncı
— Diastolik kan basıncı ≥ 115 mm Hg (Ağır)
- - - Diastolik kan basıncı 105-114 mm Hg. (Orta)
..... Diastolik kan basıncı 95-104 mm Hg. (Hafif)



GRAFİK II- HİPERTANSİYON GRUPLARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRESİNCE NABIZ DEĞİŞİKLİKLERİ

..... Diastolik kan basıncı 95-104 mm Hg. (Hafif)
- - - Diastolik kan basıncı 105-114 mm Hg. (Orta)
— Diastolik kan basıncı ≥ 115 mm Hg (Ağır)

Tablo 4: Nitrendipin tedavisine bağlı hastalarda görülen yan etkiler

Vaka Sayısı:	: 43
Yan etki görülen vaka sayısı	: 19 (%44.18)
Baş ağrısı	: 11 (%25.58)
Baş dönmesi	: 5 (%11.62)
Flushing	: 7 (%16.27)
Çarpıntı hissi	: 14 (%32.55)
Bulantı	: 2 (%4.65)
Yorgunluk	: 1 (%2.32)

Buradan da anlaşılacağı gibi tedavi sonrası kan basıncı (sistolik-diastolik) değerleri tüm hipertansiyon gruplarında anlamlı ($p<0.05$) olarak düşmüş, nabızlar ise anlamlı ($p<0.05$) olarak artmıştır. Tedavi öncesi ve 1, 3, 6. haftalık kontrollerdeki ortalama kan basıncı ve nabız değişiklikler grafik 1 ve 2'de açık olarak gösterilmiştir.

Diabetes mellitus'u olan grupta tedavi süresince diabetin kontrolünde değişiklik saptanmadı. Diabetik grupta tedaviye bağlı nabız artışı daha az oranda idi. Konjestif kalp yetmezliği, aterosklerotik kalp hastalığı olan grupta nitrendipin ile kan basıncı kontrol altına alındığı gibi klinik ve elektrokardiyografik olarak tedaviye bağlı kötüleşme gözlenmedi.

Tedavi öncesi ve sonrası hastaların rutin kan, idrar sayımı, elektrokardiyografi, telegrafi ve diğer kan biyokimyası tetkiklerinde anlamlı değişiklikler izlenmemiştir.

Hastaların nitrendipine olan cevapları ele alındığında; nitrendipin hafif hipertansiyon grubunda 15 hastanın 9'unda (%60) etkili, 4'ünde (%26.6) yeterli, 2'sinde (%13.3) etkisiz idi. Orta hipertansiyon grubunda 11 hastanın 6'sında (%54.5) etkili, 3'ünde (%27.2) yeterli, 2'sinde (%18.1) etkisiz idi. Ağır hipertansiyon grubunda 17 hastanın 3'ünde (%17.6) etkili, 8'inde (%47) yeterli, 6'sında (%35.2) etkisiz idi.

Toplam olarak değerlendirildiğinde nitrendipin 43 hastanın 18'inde (%41.86) etkili, 15'inde (%34.88) yeterli, 10'unda (%23.25) etkisiz bulunmuştur. Bu sonuçlar toplu olarak Tablo 3'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda nitrendipin ile antihipertansif tedavi başarı oranları hafif hipertansiyonda %86.66, orta derecede hipertansiyonda %81.81, ağır hipertansiyonda %64.70 olarak bulunmuştur. Toplam olarak 43 hipertansif hasta ele alındığında başarı oranı %76.74 idi.

Toplam 43 hipertansif hastanın 10'unda (%23.25) 6 hafta günlük 20 mg nitrendipin tedavisine rağmen

kan basıncı kontrolü sağlanamadı ve günlük doz 40 mg'a yükseltildi.

43 hastanın 6 haftalık nitrendipin (20 mg/gün) tedavisi boyunca 19'unda (%44.18) baş ağrısı, flushing, çarpıntı hissi, baş dönmesi, bulantı, yorgunluk hissi gibi yan etkiler gözlemlendi. Hastalar baş ağrısı ve diğer semptomların 1. haftadan başlayarak giderek azaldığını ifade ettiler. 6. haftanın sonunda baş ağrısı hafiflemesine rağmen kaybolmayan 4 hasta mevcut idi. Tedavinin başında şiddetli baş ağrısı, flushing, çarpıntı hissi yan etkisini tolere edemeyen bir hasta çalışma dışı bırakıldı. Nitrendipin tedavisiyle hastalarda görülen yan etkiler Tablo 4'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Nitrendipinin günde tek doz ile kan basıncını kontrol altına alabildiği, vasküler damar duvarı düz kas hücrelerine kalsiyum akımını engelleyerek hipertansiyonu regüle ettiği bilinmektedir (9,10).

Bizim çalışmamızda da 43 hastanın tümü incelendiğinde ayakta ve yatarak sistolojik ve diastolik kan basıncı değerleri anlamlı olarak düşme göstermiş, sadece 10 hastada (%23.25) 6 hafta günlük 20 mg nitrendipin tedavisine rağmen kan basıncı kontrolü sağlanamadı ve günlük doz 40 mg.'a yükseltildi. Bu oran daha önceki çalışmalarda başarısızlık oranına uymaktadır (9,10,11).

Hafif, orta ve ağır derecedeki hipertansif gruplarda, ayrıca diabetik, aterosklerotik kalp hastalıklı ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda kan basıncı istenilen seviyelere inmiştir. Diabetik hastalarda kan şekeri regülasyonunda bozulma, kalp yetmezlikli hastalarda da klinikte kötüleşme olmamıştır.

Hastalarımızda görülen nabız yükselmesinde vazodilatasyona bağlı refleks taşikardi suçlanmış, diabetik hastalardaki nabızda fazla değişiklik olmaması gelişmesi muhtemel otonom nöropatiğe bağlanmıştır. Daha önceki çalışmalarda da nabız yükselmesine dikkat çekilmiş, tedavinin ilerleyen haftalarda azaldığı ifade edilmiştir (9,11,12,13).

Günde 20 mg.lık tek doz 6 haftalık nitrendipin tedavisi ile hafif hipertansiyonlu grupta %86.66, orta derecede hipertansiyonlu grupta %81.81, ağır hipertansiyonlu grupta %64.70, hipertansif hastaların toplamı grupta %76.74 oranında kan basıncı kontrol altına alınabilmiştir ve bu sonuçlar daha önce hipertansif hastalar üzerinde nitrendipin ile yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile uyum göstermektedir (9,10,11,12,13,14).

Nitrendipinin yaşlı hastalarda antihipertansif etkisinin daha belirgin olduğu bilinmektedir. Bizim yaşlı hasta grubumuzda da kan basıncı nitrendipin ile regüle edilen vaka sayısı fazla idi, diğer çalışmalarda gibi nabızda belirgin yükselme olmamıştır. Nabızda fazla değişiklik olmaması refleks sempatik cevabın yaşlandıkça azalmasına bağlanmaktadır (9,15,16,17).

Hastalarımızda 6 haftalık nitrendipin tedavisinin sonunda kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, lipid metabolizmasında ve böbrek fonksiyonlarında değişiklik görülmedi. Bilhassa diabetik ve aterosklerotik kalp hastalıklı hastalarda bu sonuçların izlenmesi ilacın emniyeti bakımından önemlidir. Literatürde benzer şekilde bazı çalışmalarda böbrek fonksiyonlarında değişikliğin gözlenmediği bildirilmiş olmakla birlikte natriürezisin arttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (9,11,17,18).

Hastalarımızın 19'unda (%44.18) baş ağrısı, baş dönmesi, flushing, çarpıntı hissi, bulantı ve yorgun-

luk gibi yan etkiler gözlemlendi. Bu yan etkiler ilaca devam edilince giderek azaldı. bizim tesbit ettiğimiz yan etki oranları nitrendipin ile yapılmış geniş çalışmalarda yan etkilere ve görülme oranlarına benzerlik göstermektedir (9,11,19).

SONUÇ

Nitrendipinin hafif, orta ve ağır derecedeki hipertansiyon tedavisinde oldukça başarılı olduğu, ilacı kesecek derecede önemli yan etkilerin gözlenmemesi nedeniyle tolerabilitesinin yüksek olduğu, günde tek doz alımı nedeniyle kullanım kolaylığı, hastaların tedaviye uyumunun yüksek olduğu, glikoz ve lipid metabolizmasını bozmadığı, genç ve yaşlı hastaların hipertansiyonlarında güvenle kullanılabilmesi ifade edilebilir.

Plasebo grubumuz olmamakla birlikte 4-6 haftada etki maksimal seviyeye erişmektedir. Ancak ilacın uzun sürede ve plasebo ile etkisinin araştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Zidak W. Intracellular sodium and calcium in essential hypertension. *Klin Wschr* 1982; 60: 859-865.
2. Hulthen UL. Enhanced vasodilation in essential hypertension by calcium channel blockade with verapamil. *Hypertension* 1982; 4:11-18.
3. Smith R D. Calcium entry blockers, key issues. *Fed Proc* 1983; 42(2): 201-206.
4. Ram CUS. South Western Internal Medicine Conference. Calcium antagonists in the treatment of hypertension. *Am J Med Sci* 1985; 290(3): 118-133.
5. Piepho R W. Individualization of calcium entry blocker dosage for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1986; 56: 105H-111H.
6. Kazda S. Nitrendipine and other calcium entry blockers. Calcium antagonist in hypertension. *Fed Proc* 1983; 42(2):196-200.
7. Fouad F M. Clinical and systemic hemodynamic effects of nitrendipine. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 35(6): 768-775.
8. Esper R J. Dose assesment and long term effectiveness of nitrendipine in the treatment of mild and moderate hypertensive patients. *J Cardivasc Pharmacol* 1987; 9(suppl14): S164-S168.
9. Ceyhan B, Oto A, Oram E, oram A, Uğurlu Ş. Nitrendipinin hipertansiyon tedavisindeki yeri. *Türkiye Klinikleri, KARDİYOLOJİ* 1989; 2(2): 95-100.
10. Halperin A K, Cubbedu L X, Hill C. The role of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *Am Heart J* 1986; 11(2): 363-382.
11. Tourkantonis A, Lasaridis A, Settas L. Clinical experience with long-term nitrendipine treatment in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6(suppl 7): S1090-S1095.
12. Weber M A, Drager J. The calcium channel blocker nitrendipine in single and multiple agent antihypertensive regimens. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(suppl 7): S1077-S1084.
13. Ventur H O, Messerli F H, oligman W. Immediate hemodynamic effects of a new calcium channel blocking agent (nitrendipine) in essentielle hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51:783-786.
14. Jain A K, McMahon F G, Ryan J R. Efficacy and safety of nitrendipine in patients with severe hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(suppl 7): S1053-S1059.
15. Müller F B, Bolli P. Antihypertensive therapy with long-acting calcium antagonists, Nitrendipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(suppl 7): S1073-S1076.
16. Ferreira-Filho S R, Saragoça M A. Use of nitrendipine in the treatment of systolic hypertension in elderly patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9(suppl 4): S218-S220.
17. Thananopam C, Golub M S. Renal effects of nitrendipine mono therapy in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(suppl 7): 1032-1036.
18. Puschett J B, Palomino C. The acute effects of nitrendipine on the human kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9(suppl 4): S169-S173.
19. Corsing C, Varschmin G. Once daily nitrendipine. Therapy in long term patients with essential hypertension efficacy and tolerance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(suppl 14): S136-S139.