

ALFA-METILDOPA VS. ATENOLOL NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

LUCÉLIA B. N. CUNHA MAGALHÃES *, ARMÊNIO COSTA GUIMARÃES **

Foi comparado o efeito terapêutico de 500 mg de alfa-metildopa e de 100 mg de atenolol, em dose única diária. Dezoito pacientes, 13 mulheres, idade de 50 ± 11 anos, receberam alfametildopa (grupo AMD) e 23 pacientes, 22 mulheres, idade 49 ± 8 anos, atenolol (grupo ATN). O estudo durou 5 semanas, com uma semana inicial de placebo e 4 semanas de tratamento.

No final da 4.^a semana houve queda significativa ($p < 0,001$) da pressão sistólica ($\Delta = 17 \pm 25$ mmHg) no grupo AMD e 11 ± 23 mmHg ($p < 0,01$) no grupo ATN; a diminuição da pressão arterial diastólica (PAD) só foi significativa no grupo AMD ($\Delta = 15 \pm 12$ mmHg, $p < 0,001$).

A resposta da PAD por grau de hipertensão foi significativa em todos os níveis (discreto, moderado e grave) no grupo AMD, e restrita ao subgrupo grave (PAD ≥ 120 mmHg) no grupo ATN. Neste grau, as reduções foram semelhantes: $\Delta = 22 \pm 10$ mmHg no grupo AMD e 16 ± 10 mmHg no grupo ATN.

Apresentaram Δ PAD ≥ 10 mmHg 15 pacientes (72%) no grupo AMD e 12 pacientes (52%) no grupo ATN. A queda foi semelhante nos dois grupos: $\Delta = 16 \pm 13$ mmHg no AMD e 21 ± 8 mmHg no ATN.

A frequência de parafeitos foi comparável: 33% no grupo AMD e 22% no grupo ATN, não implicando a interrupção do estudo.

Concluiu-se pela eficácia anti-hipertensiva comparável das duas drogas (sendo a do atenolol mais restrita aos casos de hipertensão arterial grave, provavelmente decorrente da sua ação antirenina) e pela boa tolerância no período do estudo.

As drogas mais freqüentemente usadas no tratamento de primeira linha da hipertensão arterial são os diuréticos, os betabloqueadores e a alfa-metildopa, essas duas últimas mais comumente usadas em associação com os primeiros. Os critérios para a escolha de cada uma delas baseiam-se na eficácia e na tolerância. Assim, os diuréticos têm como principais inconvenientes a diminuição do potássio sérico e a elevação da glicemia, da uricemia e do hematócrito¹. Em pacientes com dislipidemia, podem também provocar elevação dos triglicérides a níveis inconvenientes (da ordem de 10 a 40%) e, em menor grau (5 a 10%), da fração LDL do colesterol total. Podem também diminuir a fração HDL (3 a 17%)^{2,3}.

Os beta-bloqueadores têm no desencadeamento de broncospasmo, vasoconstrição periférica, bradicardia sinusal, insuficiência cardíaca e interferência com o

metabolismo dos carboidratos e dos lipídios (aumento dos triglicérides de 25 a 40% e diminuição da fração HDL de 13%), as principais limitações^{3,4}. A alfa-metildopa tem na sonolência, depressão hipotensão ortostática e impotência sexual seus principais parafeitos⁵.

Via de regra, essas manifestações são dependentes da dose, ocorrendo com maior freqüência e intensidade quando são usadas doses diárias de hidrocloreto superiores a 50 mg e de alfa-metildopa superiores a 500 mg^{1,5}. No caso dos betabloqueadores, esse limite de dose é muito variável, dependendo do caráter seletivo dos mesmos e da presença ou não de atividade simpaticomimética intrínseca⁴. Em particular, o atenolol, um betabloqueador do tipo seletivo e sem atividade simpaticomimética intrínseca, tem, como dose terapêutica anti-hipertensiva satisfa-

Trabalho realizado com auxílio da Divisão Médica Wellcome - ICI.

*Aluna do Curso de Mestrado em Medicina Interna da UFBA e Cardiologista do Ambulatório São Rafael, Fundação Monte Tabor.

**Professor-Titular de Cardiologia da Faculdade de Medicina da UFBA e Chefe do Serviço de Cardiologia do Ambulatório São Rafael, Fundação Monte Tabor.

tória por dia, 100 mg⁶.

Da mesma forma que a alfa-metildopa, essa droga também mostra eficácia em dose única diária, propriedade importante para maior adesão a um tratamento a longo prazo, constituindo, portanto, uma alternativa para o uso da primeira.

Assim sendo, para que a escolha alternativa dessas duas drogas não se justifique somente por essa particularidade, é necessário um estudo comparativo da sua eficácia, a fim de se conhecer, adequadamente, se ambas podem ser usadas indistintamente ou conforme algumas características do paciente hipertenso, como nível da hipertensão e/ou idade. A importância desta investigação encontra respaldo na farmacocinética diversa das duas drogas e nas variantes fistopatológicas da hipertensão arterial essencial⁷⁻⁹. A alfa-metildopa é anti-hipertensivo de ação central⁷, enquanto o atenolol, betabloqueador do tipo seletivo e com baixa capacidade de penetração no sistema nervoso central, parece ter sua principal ação anti-hipertensiva no bloqueio dos B₁ receptores ao nível do coração⁹.

Destarte, com o objetivo de contribuir para o emprego mais apropriado dessas drogas no tratamento da hipertensão arterial, estudou-se o efeito anti-hipertensivo de dose única diária de 500 mg de alfa-metildopa e de 100 mg de atenolol em 2 grupos de hipertensos, selecionados ao acaso.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 41 pacientes com hipertensão arterial essencial, todos com pressão diastólica entre 90 e 140 mmHg 35 do sexo feminino e 6 do masculino. A idade variou de 29 a 70 anos (média 50 anos). A pressão sanguínea arterial foi medida sempre pelo mesmo observador, em posição supina, após 5 minutos de repouso, com esfigmomanômetro de mercúrio e representou a média de 3 leituras consecutivas. O valor da pressão diastólica foi indicado pelo desaparecimento dos sons de Korotkoff. Foram excluídos, na seleção inicial, pacientes com insuficiência cardíaca, bloqueio A-V do 2.º ou 3.º grau, doença sistêmica crônica e gravidez.

Todos os pacientes inicialmente selecionados receberam placebo (1 comp. diário), durante uma semana, para avaliação de sua condição de placeboreator (queda da pressão sanguínea arterial para níveis iguais ou inferiores a 160/90 mmHg após o uso do placebo). Com exceção de 1 paciente do sexo masculino, não ocorreu essa reação ao placebo. Foram divididos, então, em 2 grupos, segundo tabela de números casuais. Um grupo recebeu 1 comp. diário de 500 mg de alfa-metildopa (grupo AMD) e o outro, 1 comp. diário de 100 mg de atenolol, (grupo ATN), por 4 semanas consecutivas, com reavaliação clínica ao término da segunda e da quarta semana.

Durante o estudo, os pacientes não receberam outras drogas que pudessem ter interferido na pressão

sangüínea arterial e foi recomendado adicional 2g de sal de cozinha à comida.

O grupo AMD ficou composto por 18 pacientes e o grupo ATN por 23 pacientes, os quais; se mostraram comparáveis em relação à idade, sexo e pressão arterial (tab. I).

TABELA I - Idade, sexo e pressão arterial de 2 grupos de pacientes com hipertensão arterial tratados, respectivamente com 500 mg diários de Alfa-metildopa (AMD) e 100 mg diário de atenolol (ATN), por 4 semanas.

	AMD	ATN
	N = 18 (13F, 5M)	N = 23 (22F, 1M)
Idade (anos)	50 ± 11	49 ± 8
PAS (mmHg)	183 ± 27	181 ± 26
PAD (mmHg)	114 ± 12	113 ± 26

PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica.

A fim de verificar a influência do grau de hipertensão sobre a resposta às drogas, os pacientes foram divididos em 3 subgrupos, de acordo com o grau de elevação da pressão arterial diastólica (PAD): 1) hipertensão arterial discreta (D): PAD entre 90 mmHg e 104 mmHg; 2) moderada (M): PAD entre 105 mmHg e 119 mmHg; 3) grave (G): PAD ≥ 120 mmHg.

No grupo AMD, os subgrupos ficaram assim compostos: 1) D: 5 pacientes, PAD de 99 ± 2 mmHg; 2) M: 5 pacientes, PAD de 110 mmHg; 3) G: 8 pacientes, PAD de 126 ± 15 mmHg. No grupo ATN, a composição foi a seguinte: 1) D: 5 pacientes, PAD de 97 ± 2 mmHg; 2) M: 9 pacientes, PAD de 109 ± 1 mmHg; 3) G: 9 pacientes, PAD de 128 ± 8 mmHg.

O comportamento do efeito anti-hipertensivo da AMD e do ATN foi classificado como resposta adequada se ocorresse diminuição da PAD > 9 mmHg no final da 4ª semana.

A comparação das médias entre 2 grupos ou subgrupos foi feita através de distribuição t para amostras não emparelhadas, enquanto a comparação das médias dentro de um mesmo grupo ou subgrupo usou a mesma distribuição para amostras emparelhadas¹⁰. Os valores percentuais foram comparados através de um teste para diferença entre proporções¹⁰. O nível de significância foi 0,05.

RESULTADOS

No grupo AMD, após 4 semanas de tratamento, houve queda significativa das PAS e da PAD ($p < 0.001$), enquanto no grupo ATN isto só ocorreu com a PAS ($p < 0,001$) (tab. II). Os valores da pressão sistólica permaneceram comparáveis, mas os da pressão diastólica tornaram-se significativamente diferentes ($p < 0,001$) (tab. II).

Quando a resposta foi comparada de acordo com o nível inicial da hipertensão, observou-se que, no grupo AMD (tab. III), houve queda significativa da

TABELA II - Pressão arterial sistólica e diastólica no início (I) e na 4ª semana, de tratamento (4s) com 500 mg diários de alfametildopa, e 100 mg diários de atenolol, respectivamente

	AMD (N=18)		ATN (N = 23)	
	I	4s	I	4s
	PAS (mmHg)	183 ± 27 a **	167 ± 28	181 ± 26 a *
PAD (mmHg)	114 ± 12 a **	99 ± 10 b *	113 ± 26	108 ± 15 b *

a = comparação intragrupo; b = comparação entre grupo; * p < 0,001; ** p < 0,01

pressão diastólica nos 3 subgrupos, sendo a maior a ocorrida no subgrupo G. No grupo ATN (tab. III) só houve queda significativa da PAD (p < 0,01) no subgrupo G, enquanto, no subgrupo D, constatou-se aumento significativo (p < 0,01). Comparativamente, as reduções da pressão, nos subgrupos G de ambos os grupos, foram semelhantes.

TABELA III - Resposta da pressão arterial diastólica a 500 mg diários de alta-metildopa e a 100 mg diários de atenolol em 2 grupos de pacientes com hipertensão arterial discreta (D), moderada (M) e grave (G)

	AMD		(mmHg)	ATN	
	I	4s		I	4s
D (N = 5)	99 ± 2 a **	93 ± 5		97 ± 2 a *	107 ± 12
M (N = 5)	110 a **	98 ± 7		109 ± 1	107 ± 18
G (N = 8)	126 ± 15 a **	104 ± 14		128 ± 8 a *	112 ± 13

a = Comparação intragrupo; b = Comparação entre grupos; * p < 0,001; ** p < 0,01

Quanto à proporção de respostas hipotensoras adequadas, foi observado que, no grupo AMD (tab.

TABELA V - Pressão arterial sistólica, e diastólica, e frequência cardíaca de pacientes com hipertensão arterial que mostraram resposta hipotensora da pressão diastólica > 9 mmHg (R) ou não (NR) a 100 mg diários de atenolol, na 4ª semana de tratamento.

	R (N = 12)			NR (N = 11)		
	I	2s	4s	I	2s	4s
PAS (mmHg)	193 ± 26 b *	a * 166 ± 36	163 ± 21 b **	168 ± 19 b *	164 ± 33	178 ± 28 b **
PAD (mmHg)	121 ± 12 b *	a * 100 ± 14 b *	102 ± 14 b *	106 ± 9 b *	105 ± 20 b **	116 ± 14 b *
Fc (b/min)	84 ± 12	a **	74 ± 9	a **	a **	73 ± 9

p < 0,001; ** p < 0,01.

As diferenças observadas na PAD nos subgrupos R de ambos os grupos foram comparáveis.

A frequência cardíaca só apresentou variação importante no grupo ATN, com queda significativa (p < 0,01) em ambos os subgrupos entre o início e a 4ª semana de tratamento (tab. V).

Na tabela VI, encontra-se a distribuição de frequência dos parafeitos observados, os quais ocorreram em 6 pacientes (33%) do grupo AMD e em 6 pacientes (26%) do grupo ATN, não sendo significativa

IV), 13 pacientes (72%) mostraram-se responsivos (R) e 5 (28%) não responsivos (NR), com idade, pressão arterial e frequência cardíaca comparáveis. No subgrupo R, a PAD diminuiu significativamente (P < 0,001) à altura da 2.ª semana e mostrou discreta diminuição entre a 2.ª e a 4.ª semana. No subgrupo NR, manteve-se inalterada (tab. IV).

TABELA IV - Pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca (Fc) de pacientes com hipertensão arterial que mostraram resposta hipotensora da pressão diastólica > 9 mmHg (R) ou não (NR) a 500 mg diários de alta-metildopa, na 4ª semana de tratamento.

	R (N = 13)			NR (N = 5)		
	I	2s	4s	I	2s	4s
PAS (mmHg)	185 ± 29 a *	166 ± 30	161 ± 29	179 ± 25	177 ± 22	181 ± 21
PAD (mmHg)	117 ± 15 a *	101 ± 12	97 ± 9	105 ± 9	104 ± 16	105 ± 14
Fc (mmHg)	79 ± 10		77 ± 8	70 ± 3,2		76 ± 9,4

* p < 0,001; ** P < 0,02.

No grupo ATN, 12 pacientes (52%) foram R e 11 (48%), NR. As idades foram comparáveis, mas os valores Iniciais da PAS e de PAD foram significativamente mais elevados (p < 0,001) no subgrupo R (tab. V). À altura da 2.1 semana de estudo, houve queda significativa da PAD (p < 0,001) no subgrupo R e ausência de modificações no subgrupo NR, tornando-se essa significativamente maior do que a do subgrupo R (p < 0,001), (tab. V). Da 2.4 para a 4.1 semana de tratamento, o valor da PAD permaneceu inalterado no subgrupo R, mas revelou tendência a elevar-se no subgrupo NR (tab. V). Em 7 destes pacientes (64%), a PAD aumentou de 16 ± 7 mmHg.

a diferença. No grupo AMD, predominou a queixa de sonolência, 4 pacientes (22%), enquanto cada um dos 5 pacientes do grupo ATN apresentou um problema diferente. Nenhum destes parafeitos implicou na interrupção do tratamento.

DISCUSSÃO

No grupo AMD, o uso de 500 mg diários de alfametildopa levou a queda significativa da PAS e da PAD. No grupo ATN, reduziu-se apenas a PAS.

TABELA VI - Distribuição de freqüência dos parafeitos observados em 18 pacientes em uso de 500 mg diários de alta-metildopa (AM) e em 23 pacientes em uso de 100 mg diários de atenolol (ATN), à altura da 4ª semana de tratamento da hipertensão arterial.

Parafeitos	AMD	ATN
Anorexia	0	1 (4%)
Boca seca	1 (6%)	0
Bronco-espasmo	0	1 (4%)
Desconforto epigástrico	0	1 (4%)
Desconforto epigástrico e obstipação intestinal	0	1 (4%)
Gosto amargo	1 (6%)	0
Prurido na boca	0	1 (4%)
Sonolência	4 (22%)	1 (4%)
Total	6 (33%)	6 (26%)

Todavia, quando a resposta terapêutica foi analisada em relação ao nível da hipertensão, observou-se eficácia semelhante das drogas no que concerne aos pacientes com hipertensão arterial grave. Nos pacientes com hipertensão arterial discreta ou moderada, a AMD mostrou-se mais eficaz, explicando o maior número de respostas adequadas no grupo AMD. Esses resultados são compatíveis com o mecanismo de ação anti-hipertensivo pouco seletivo da AMD⁷ e mais seletivo do ATN⁹.

Quando foram comparados os pacientes com e sem resposta adequada da PAD à AMD e ao ATN, ficou bem evidente a relação entre grau da hipertensão e resposta terapêutica a essas drogas, caracterizada pelos níveis tensionais significativamente mais elevados no subgrupo R, situados na faixa de hipertensão arterial grave e moderada.

Nos pacientes “responsivos”, o comportamento do efeito anti-hipertensivo de ambas as drogas foi semelhante, sendo detectado em sua plenitude à altura da 2.ª semana de tratamento. Vale salientar, todavia, que essa “responsividade”, provavelmente por ser relacionada em os casos mais graves, não implicou normalização da pressão arterial, exceto em um paciente com hipertensão arterial moderada no grupo ATN.

Nos não responsivos, porém, o comportamento da PAD diferiu um pouco, pois essa tendeu a elevar-se após a 2.ª semana de tratamento naqueles pacientes recebendo ATN, sugerindo a atuação de mecanismos ativos de resistência à droga.

As diferentes características do efeito dessas duas drogas frente a uma população aparentemente homogênea de portadores de hipertensão arterial fortalece o conceito de que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipertensão arterial são variáveis, possivelmente em grau e naturezas⁸. Assim sugerem os diferentes níveis, de renina plasmática apresentados por portadores de hipertensão arterial essencial, provavelmente relacionados com prognóstico diverso em relação ao dano vascular causado pela hipertensão¹¹. Por outro lado, é fato importante, frente a essa variabilidade fisiopatológica da hipertensão arterial

essencial, a farmacocinética do agente hipotensor empregado. Assim, a pouca seletividade da AMD certamente decorre de sua ação predominantemente central, através da qual promove diminuição da resistência periférica, independentemente, inclusive dos níveis de renina plasmática ou de qualquer outro tipo de mecanismo “pressor”⁷.

Quanto ao ATN, sua ação anti-hipertensiva estaria, provavelmente, relacionada com sua oposição a um mecanismo hipertensivo periférico, cuja presença e/ou intensidade guardaria relação com o nível da hipertensão. No particular, existem evidências clínicas bem controladas mostrando que pacientes hipertensos com elevada secreção de renina são especialmente sensíveis à ação dos betabloqueadores¹¹ e que, quanto mais grave a hipertensão, maior a possibilidade de hiperreninemia⁸. Por sua vez, em pacientes com baixo nível de renina plasmática, os betabloqueadores, além de ineficazes, podem transformar-se em agentes “pressores”¹¹, o que explicaria nossos achados relativos aos pacientes com hipertensão arterial discreta que não alteraram a sua pressão arterial ou mesmo revelaram elevação dela durante o uso de ATN.

Contudo, o mecanismo da resistência da hipertensão arterial ao uso dos betabloqueadores não parece depender tão somente dos níveis de secreção de renina. Assim, quando são estudados, comparativamente, hipertensos com e sem resposta ao uso de betabloqueadores, entre eles o ATN, observa-se que o grupo sem resposta mostra resistência periférica inalterada ou mesmo aumentada níveis comparáveis de renina plasmática aos dos responsivos e níveis plasmáticos elevados de epinefrina e norepinefrina, sugerindo atividade simpática aumentada como causa da manutenção ou elevação da resistência periférica¹². Além disso, o estudo da dinâmica renal desses pacientes revela, durante o uso de betabloqueador, maior supressão da secreção de renina e elevação acentuada da secreção de norepinefrina nos rins, verificação compatível com a estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos renais, gerando, via estimulação dos neurônios centrais, resposta hipertensiva¹².

Apesar de neste estudo não ter havido a preocupação de tentar correlacionar a resposta hipotensora à droga ao grau de hipertensão, nossos dados sugerem que esses mecanismos de resistência são mais propensos a se manifestar nos portadores de hipertensão arterial discreta, nos quais os receptores alfa-adrenérgicos poderiam ser mais sensíveis à ação liberadora do betabloqueio.

Um outro estímulo “pressor” gerado pela ação dos betabloqueadores poderia decorrer da diminuição do débito cardíaco causado pelo inotropismo negativo e pela diminuição da freqüência cardíaca^{12,13}. Em nossos pacientes, o grau de redução na freqüência cardíaca foi semelhante nos subgrupos com e sem resposta hipotensora, sugerindo, à primeira vista, não

sido fator influente na resposta à droga. Todavia, se a sensibilidade alfa-adrenérgica for maior nos pacientes com hipertensão discreta a moderada, como acima foi discutido, esse fator pode ter influência na manutenção ou mesmo na elevação da resistência periférica.

No caso da AMD, há que distinguir-se os pacientes primariamente resistentes à droga daqueles que, após resposta hipotensora inicial, geralmente excelente, desenvolvem resistência à droga¹⁴. Na presença séria, observamos apenas uma minoria de pacientes primariamente resistentes à droga. À semelhança do que ocorreu com o ATN, 3 desses 5 pacientes pertenciam ao subgrupo D, indicando também relação do mecanismo de resistência à droga com o nível inicial da hipertensão arterial.

As razões da resistência à AMD são pouco conhecidas. Evidências existem relacionando boa resposta hipotensora à presença de oliguemia, enquanto menor resposta ou ausência da mesma ocorre geralmente em pacientes com volemia normal ou aumentada¹⁴. Ao contrário do que foi observado com o ATN, a frequência cardíaca não se alterou significativamente, afastando bradicardia como fator contribuinte para resistência à droga.

Em relação aos efeitos secundários, sua frequência foi comparável nos 2 grupos, porém na realidade, na distribuição de frequência divergiram bastante (tab. VI). Assim, a AMD caracterizou-se por provocar, principalmente, sonolência (22%), confirmando dados anteriores da literatura⁵, enquanto o atenolol apresentou um elenco mais diversificado de parafeitos, merecendo ênfase, contudo, pela sua maior importância clínica, o broncospasmo ocorrido em um dos pacientes, após o término do estudo.

Em conclusão, os dados do estudo atual revelam que 500 mg de AMD e 100 mg de ATN, em dose diária única, têm potência anti-hipertensiva comparável, respeitadas suas características farmacocinéticas. Assim, a eficácia da AMD depende menos do grau da hipertensão que a do ATN, a qual é mais restrita aos casos de hipertensão arterial grave, enquanto a não-“responsividade” a ambas as drogas ocorre na faixa da hipertensão arterial discreta a moderada. Ambas as drogas mostraram seu efeito máximo à altura da 2.^a semana de tratamento e a tolerância a curto e médio prazo foi boa.

SUMMARY

The therapeutic action of a daily single dose of 500mg of alphas-methyl-dopa and 100mg of atenolol were compared. Eighteen patients, thirteen women, age 50 ± 11 years, received alphas-methyl-dopa (AMD group) and 23 patients, 22 women, age 49 ± 8 years, atenolol (ATN group). Total period of study was 5 Weeks. with an initial week period of placebo therapy and four weeks of drug therapy.

At the end of the fourth week systolic arterial pressure dropped significantly $\Delta = 17 \pm 25$ mmHg

($p < 0.001$) and 11 ± 23 mmHg ($p < 0.01$) for the AMD and ATN groups, respectively, while diastolic arterial pressure (DAP) reduction was significant for the AMD group only ($\Delta = 15 \pm 12$ mmHg, $p < 0.001$). DAP decrease was significant at all hypertension levels (mild, moderate and severe) for the AMD group and restricted to severe hypertension (DAP ≥ 12 mmHg) in the ATN group; at this level response was similar in both groups: $\Delta = 22 \pm 100$ mmHg for AMD and 16 ± 10 mmHg for ATN.

A hypotensive response ($\Delta = \text{DAP} \geq 10$ mmHg) was present in 15 patients (72%) of the AMD group and in 12 patients (52%) of the ATN group, being comparable in degree: $\Delta = 16 \pm 13$ mmHg and 21 ± 8 mmHg, respectively.

The incidence of side-effects was similar and not required interruption of the study: 33% in the AMD group and 22% in the ATN group.

It was concluded that both drugs showed comparable antihypertensive action, that of ATN related to more severe degrees of hypertension, and were well tolerated.

REFERÊNCIAS

1. Kassirer, J. P.; Harrington, J. T. - Diuretics and potassium metabolism: a reassessment of the need, effectiveness and safety of potassium therapy. *Kidney Internat.* II: 505, 1977.
2. Ames, P. - Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors for coronary heart disease: possible alternative drug therapies. *Am. J. Cardiol.* 51: 632, 1983.
3. Weidmann, P.; Gerber, A.; Mordasini, R. - Effects of antihypertensive therapy on serum lipoproteins. *Hypertension*, 5 (Part II): 111, 1983.
4. Weiner, N. - Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. In: Gilman, A. G.; Goldman, L. S.; Gilman, A., ed. - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, MacMillan, 1980. p. 176.
5. Bullpit, C. J.; Dollery, C. T. - Side effects of hypotensive agents evaluated by a self-administered questionnaire. *Br. Med. J.* 3: 485, 1973.
6. Marshall, A. J.; Barritt, D. W.; Harry, J. D. - Dose response and frequency of administration of atenolol in essential hypertension-once daily treatment with beta-blockade. *Postgrad. Med. J.* 53 (Suppl. 3): 168, 1977.
7. Van Zwieten, P. A.; Thoolen, M. J. M. C.; Timmermans, P. B. M. W. M. - The hypotensive activity and side effects of methyl-dopa, Clonidine and cyanopazine. *Hypertension*, 6 (Part II): 11, 1984.
8. Laragh, J. - Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of serum and aldosterone profiles. *Am. J. Med.* 55: 251, 1973.
9. Zacharias, F. J.; Cuthbertson, P. J. R.; Prestt, J.; Corsen, X. J.; Johnson, T. B. W.; Thompson, J.; Vickerns, J.; Simpson, W. T.; Tuson, R. - Atenolol in hypertension: a study of long-term therapy. *Postgrad. Med. J.* 53 (Suppl. 3): 102, 1977.
10. Hill, A. B. - *A Short Textbook of Medical Statistics*. London Hodder and Stoughton, 1977. p. 118.
11. Cady, R. J.; Laragh, J. H., Case, D. B.; Atlas, S. A. -Renin system activity as a determinant of response to treatment in hypertension and heart failure. *Hypertension*, 5 (Suppl 111): 111-36, 1983.
12. Birkarhager, W. H.; Deleenw, P. W. - Adrenergic vasoconstriction as a cause of inadequate hypotensive response to beta-adrenergic blockade. *Hypertension*, 5 (Suppl. 111): 111 31, 1983.

13. Johansen, P. L. - Hemodynamic response: decrease in cardiac support VS reduction in vascular resistance. *Hypertension*, 5 (Suppl. 111): 111-49, 1983.
14. Dustan, H. P - Causes of inadequate response to antiypertensive drugs Volume factors. *Hypertension*, 5 (Suppl. 111): 111-26, 1983.