

LES ANTAGONISTES DES FLUX CALCIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

J. M. KRZESINSKI⁽¹⁾, G. L. RORIVE⁽²⁾

RÉSUMÉ

Les antagonistes des flux calciques constituent un nouveau groupe, à part entière, de substances à action antihypertensive. Ils s'avèrent être particulièrement prometteurs dans ce domaine : ils agissent, en effet, en empêchant l'entrée de calcium à l'intérieur de la cellule musculaire lisse vasculaire et s'opposent ainsi à la contraction de celle-ci, donc à l'élévation des résistances vasculaires.

Après un rappel rapide du site et du mode d'action biochimique de ces molécules, cet article tend à dégager leurs principales indications dans le traitement d'une hypertension artérielle, basées surtout sur le profil hémodynamique original engendré lors de leur administration.

INTRODUCTION

Plus que de simples vasodilatateurs, les inhibiteurs des flux calciques possèdent un pouvoir antihypertenseur majeur, au point que beaucoup entrevoient, dans cette famille de médicaments, les successeurs des diurétiques et des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle. En effet, ces substances ne permettraient pas seulement une correction purement symptomatique de l'élévation de la pression artérielle, mais constitueraient un des premiers traitements étiologiques de la maladie hypertensive. De plus en plus s'impose l'idée que l'hypertension artérielle essentielle est la conséquence d'une anomalie diffuse des membranes cellulaires. Les modifications de la composition ionique intracellulaire qui en résultent seraient responsables de l'augmentation des résistances vasculaires observées à la phase chronique de la maladie. Or l'étape finale et nécessaire à cette augmentation du tonus vasculaire est la fourniture de calcium aux protéines contractiles. Le système complexe qui contrôle la concentration de calcium intracellulaire serait perturbé dans l'hypertension artérielle. Certains auteurs ont en effet rapporté l'existence d'anomalies de la fixation de calcium à la membrane de globules rouges de sujets hypertendus humains (Postnov et coll., 1977) ou à celle d'organelles intracellulaires du muscle lisse vasculaire de rats spontanément hypertendus (Aoki et coll., 1976). Robinson et coll. (1982) ont récemment montré que le muscle lisse vasculaire de l'hypertendu essentiel présente une anomalie fonctionnelle en relation avec le calcium cellulaire.

(1) Aspirant, (2) Maître de Recherches du FNRS, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales (Pr. H. Van Cauwenberge).

A leur action antihypertensive, les drogues dites « anticalciques » associent une action antian-gineuse et, dès lors, assurent une cardioprotection chez ces patients hypertendus particulièrement exposés aux insuffisances coronariennes.

Enfin, de par leur action sur les flux calciques au niveau des muscles lisses, ces substances ont un intérêt thérapeutique indéniable, quoique souvent encore mal précisé, dans nombre de pathologies où un spasme du muscle lisse est incriminé : syndrome de Raynaud, pathologie digestive, céphalées, dysménorrhée, menace de fausse-couche, hypertension artérielle pulmonaire (Merz, 1982).

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DU MUSCLE LISSE VASCULAIRE ET RÔLE DU CALCIUM (Braunwald, 1982)

Il est difficile de comprendre les propriétés des médicaments inhibiteurs des flux calciques sans un rappel du rôle joué par le calcium dans la contraction de la cellule musculaire lisse.

A l'état de repos, le sarcoplasme du muscle lisse contient 10.000 fois moins de calcium que le milieu extracellulaire, ce qui permet au complexe tropomyosine-calmoduline d'empêcher le glissement des filaments d'actine sur ceux de myosine.

Lors d'une stimulation électrique ou chimique de la cellule musculaire lisse, le calcium intracellulaire augmente, à la fois par l'ouverture des canaux calciques de la membrane cellulaire ou sarcolemme et par la libération du calcium stocké dans les organelles intracellulaires. Ce surplus de calcium se fixe sur le complexe calmoduline-tropomyosine et lève ainsi son action inhibitrice de la contraction musculaire.

Lors de la relaxation musculaire, le calcium se dissocie de ce complexe, quitte la cellule via les pompes calciques membranaires (calcium-

ATPase ; échange sodium-calcium) ou regagne ses sites de stockage intracellulaires.

Le sarcolemme renferme donc des canaux calciques dont l'ouverture dépend, pour certains, de la dépolarisation de la membrane cellulaire. Les antagonistes des flux calciques bloquent préférentiellement ce type de canal et empêchent ainsi l'entrée de calcium à l'intérieur de la cellule et donc la contraction musculaire. Les autres types de canaux calciques s'ouvrent lors de la stimulation de récepteurs spécifiques, notamment alpha, qui sont de deux types au niveau vasculaire : alpha I et alpha II. Il semble que les antagonistes du calcium s'opposent aussi à l'influx de calcium médié par la stimulation alpha II et ce par une inhibition non compétitive (Van Zwieten et coll., 1983).

A côté de ces effets directs sur le muscle lisse, les flux calciques interviennent dans différents mécanismes de contrôle de la pression artérielle. Ceci peut expliquer l'action antihypertensive si nette des antagonistes de ces flux.

1. Le calcium intervient dans la neurotransmission centrale et périphérique et dans le contrôle de la libération de noradrénaline à l'extrémité du nerf orthosympathique : toute augmentation intracellulaire de calcium favorise la libération des neurotransmetteurs.

2. Cette augmentation cellulaire du pool calcique libre, si elle inhibe, au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire, la sécrétion de rénine, provoque au niveau des glandes surrénales, la libération d'adrénaline et d'aldostérone.

CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

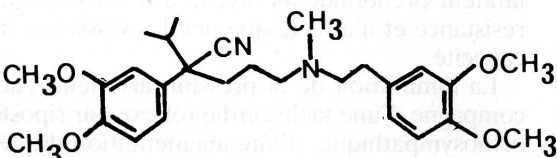
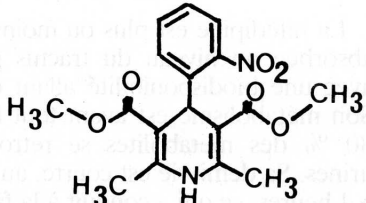
D'une manière générale, on peut difficilement parler d'une famille de substances médicamenteuses puisque, d'une part, elles présentent des structures chimiques différentes, et d'autre part, elles se distinguent l'une de l'autre par des effets s'exerçant dans des domaines fort variés.

Certaines de ces substances, tels le manganèse, le lanthane, le cobalt, la méthadone ou certains aminoglycosides, n'agissent sur la perméabilité calcique que de façon tout à fait non spécifique et n'ont, de ce fait, que peu d'applications thérapeutiques à rattacher à cette action. Les produits qui constituent réellement notre propos se fixent sur des structures membranaires très spécifiques et peuvent être classés en deux groupes : celui du vérapamil et celui des 4-aryl-dihydropyridines dont le chef de file est la nifédipine (tableau I).

Le groupe de la nifédipine ne contient pas, à l'encontre du premier, de chaîne latérale basique mais bien un carbone asymétrique. Cette différence de structure moléculaire est associée à des modes et sites d'action propres à chacun des deux groupes dont le point commun est l'activité vasodilatatrice par inhibition de l'entrée de calcium dans la cellule.

De toutes ces substances, les plus étudiées actuellement sont, d'une part, le vérapamil et, d'autre part, la nifédipine. Tous deux ont déjà été largement utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. La nifédipine inhibe

TABLEAU I

Vérapamil (Isoptine®)	Nifédipine (Adalat®)
	
Gallopamil ; Cinnarizine (Stugeron®) ; Diltiazem (Tildiem®) ; Prénylamine (Hostagan®)	Nitrendipine ; Félodipine ; Nicardipine ; Nimodipine

l'entrée de calcium dans la cellule quel que soit le niveau d'activité membranaire, contrairement au vérapamil qui ne bloque les canaux calciques que lors de la dépolarisation de la membrane. Ceci rend probablement compte de l'affinité plus grande du vérapamil pour le muscle cardiaque tandis que les dérivés de la famille des dihydropyridines, nifédipine et plus encore félodipine, ont une affinité préférentielle pour le muscle vasculaire lisse. Le vérapamil et le diltiazem ont un effet antiarythmique au niveau supraventriculaire et peuvent altérer la fréquence, la contractilité et la conduction de l'influx nerveux cardiaques. Cette action cardiaque freine leur utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle isolée. Le tableau II rappelle les différences dans la pharmacologie des antagonistes calciques. Aux doses usuelles, toutes les substances antagonistes calciques ne provoquent pas de veinodilatation substantielle, mais bien une augmentation du débit sanguin coronaire.

TABLEAU II

	Vérapamil	Diltiazem	Nifédipine	Félodipine
Vasodilatation coronaire	++	+++	+++	++
systémique	++	+	+++	++++
Fréquence cardiaque	±	—	++	++
Contractilité myocardique	—	—	±	0
Conduction nerveuse intracardiaque	—	—	0	0

Adapté de Shapiro, 1982.

+ = effet positif; — = effet négatif; 0 = pas d'effet.

PHARMACOCINÉTIQUE

La nifédipine est plus ou moins complètement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal avec une biodisponibilité allant de 56 à 77 %. Son métabolisme est avant tout hépatique. 70 à 80 % des métabolites se retrouvent dans les urines. Sa demi-vie est courte, au maximum de 3 à 4 heures, ce qui a conduit à la fabrication d'une forme à absorption retardée, non encore commercialisée en Belgique, dont la demi-vie est de 10 heures, permettant seulement deux adminis-

trations par jour, tout comme la félodipine. La concentration maximale plasmatique est atteinte avec la forme actuelle en 30 à 60 minutes.

Le vérapamil, quant à lui, subit déjà lors du premier passage au niveau du foie une métabolisation importante. Sa demi-vie est de 3 à 7 heures. Si ses effets hémodynamiques ne durent que de 5 à 20 minutes après administration intraveineuse, son action sur le nœud auriculo-ventriculaire peut durer plusieurs heures, ce qui suggère une captation et une liaison préférentielle de la substance par les structures nodales. Après administration orale, son effet sur la conduction auriculo-ventriculaire se marque endéans 30 minutes et se poursuit aussi durant 6 heures.

HÉMODYNAMIQUE

D'un point de vue tensionnel, les substances du groupe du vérapamil et de la nifédipine se comportent de façon similaire; seules diffèrent les doses nécessaires et les effets secondaires. Il convient cependant de dissocier les effets hémodynamiques selon que l'administration de la drogue se fait en *aigu* ou en *chronique*.

1. En *usage aigu*, la nifédipine entraîne une diminution rapide de la pression artérielle, décelable dès la 5^e minute après administration par voie sublinguale, 10 à 15 minutes après prise orale. L'effet maximal s'observe dans un délai de 30 à 60 minutes, et se maintient 3 à 4 heures (Lederballe-Pedersen, 1983). La pression artérielle revient aux valeurs initiales en 6 à 8 heures. Cet effet sur la pression artérielle est proportionnel à la dose administrée, mais est surtout fonction des chiffres de pression artérielle et plus encore des valeurs des résistances vasculaires périphériques de départ. Plus les résistances périphériques sont élevées, plus l'effet hypotenseur est notable. L'effet vasodilatateur prédomine au niveau des vaisseaux de résistance et n'affecte que peu les vaisseaux de capacité.

La diminution de la pression artérielle s'accompagne d'une tachycardie réflexe par riposte orthosympathique, d'une augmentation du débit cardiaque, de la filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal.

Le volume urinaire, la natriurèse, l'excrétion d'acide urique sont également augmentés, conséquences de l'augmentation du flux plas-

matique, mais probablement aussi suite à un effet tubulaire direct des inhibiteurs calciques. Cet effet natriurétique s'oppose clairement à l'effet de rétention sodée observée avec les autres drogues vasodilatatrices utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle.

La riposte réflexe orthosympathique entraîne une augmentation plasmatique de la noradrénaline et de l'activité rénine. Par contre, l'aldostérone plasmatique n'est guère modifiée malgré l'élévation de l'activité rénine, suite à l'augmentation de son métabolisme hépatique et à l'inhibition de sa libération surrénalienne.

2. En *usage chronique*, le maximum d'effet sur la pression artérielle s'observe après 2 à 3 jours. Lors de l'arrêt du traitement, la pression artérielle revient aux valeurs initiales en 1 à 2 jours, sans que l'on ait observé de phénomène de rebond. La fréquence cardiaque initialement accrue tend à revenir aux valeurs antérieures. On attribue cette évolution à un relèvement du seuil de sensibilité des barorécepteurs, et probablement à une action directe sur le rythme cardiaque. La natriurèse et le volume urinaire se normalisent de même que l'activité rénine plasmatique en dépit de la persistance de l'hypotension.

Le vérapamil et le diltiazem, outre un effet similaire à la nifédipine sur la pression artérielle, possèdent un effet important au niveau du myocarde, se traduisant par une bradycardie, un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, un débit cardiaque non augmenté, qui témoignent d'un certain effet dépresseur sur la fibre et le tissu de conduction myocardiques.

L'effet sur la pression artérielle du vérapamil administré par voie intraveineuse n'est que de courte durée (10 à 20 minutes). Le maintien de la perfusion s'accompagne même d'une remontée des valeurs tensionnelles jusqu'au niveau antérieur. L'administration orale provoque une chute de la pression artérielle chez 80 % des hypertendus, maximale entre la 90^e et la 120^e minute, se maintenant 1 à 4 heures.

PLACE ACTUELLE DES INHIBITEURS CALCIFIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

1. *Les urgences hypertensives.*

Vu leur rapidité d'action et la relation

étroite, lors de leur administration, entre la diminution de la pression artérielle et des résistances vasculaires périphériques, les antagonistes des flux calciques ont été testés, avec succès le plus souvent, dans le traitement en aigu de certaines hypertensions artérielles sévères ou compliquées.

Polese et coll. (1979) ont traité efficacement des œdèmes pulmonaires aigus sur à-coups hypertensifs. Ils ont observé, dans les minutes qui suivent l'administration de nifédipine, une chute des pressions artérielles systémique et pulmonaire, avec soulagement de la sensation dyspnéique.

Guazzi et coll. (1983) ont stoppé une crise hypertensive sur phéochromocytome par la prise sublinguale de nifédipine. Il faut cependant reconnaître que, dans cette indication, les alpha-bloquants gardent une place privilégiée.

L'encéphalopathie hypertensive constitue, pour Bertel et coll. (1983), une bonne indication des antagonistes calciques. Comparée à la clonidine en perfusion intraveineuse, la nifédipine sublinguale agit plus rapidement et ne diminue pas le débit sanguin cérébral. Son mode d'administration est en outre très avantageux.

2. *L'hypertension du sujet âgé.*

La relation entre l'efficacité antihypertensive des inhibiteurs des flux calciques et le niveau des résistances vasculaires, trouve un champ d'application idéal chez le patient âgé hypertendu.

On sait en effet que l'activité rénine plasmatique diminue avec l'âge. Buhler et coll. (1982) ont observé que le vérapamil diminue la pression artérielle d'autant plus que le patient est âgé et que l'activité rénine est faible. En outre, les effets favorables des antagonistes du calcium, en administration aiguë, sur la fonction rénale exposeraient à moins d'insuffisance rénale fonctionnelle.

3. *L'hypertension avec angor.*

Chez le sujet encore jeune, les bêta-bloquants gardent tout leur intérêt. Par contre, lorsque ces substances sont contre-indiquées (sujets âgés), les antagonistes des flux calciques trouvent une indication de choix, assurant à la fois un contrôle tensionnel et une cardioprotection. Leur efficacité antihypertensive est d'ailleurs fort comparable à celle des bêta-bloquants.

L'association bêta-bloquants/nifédipine potentialise l'effet antihypertenseur de chaque drogue administrée isolément et apparaît fort complémentaire sur le plan hémodynamique (Aoki et coll., 1978).

4. *L'hypertension artérielle essentielle isolée.*

Ces substances ont déjà été utilisées avec succès, soit en monothérapie ou plus souvent en complément thérapeutique, dans cette forme d'hypertension artérielle. Mais, ce qui en limite actuellement l'utilisation plus systématique, c'est leur courte durée d'action nécessitant plusieurs administrations quotidiennes pour couvrir le nyctémère, ce qui grève fortement la compliance thérapeutique. On ne peut donc que se réjouir du développement de substances à longue durée d'action telles que la félodipine ou la nifédipine retard (commercialisée déjà en Allemagne), qui autorisent seulement deux administrations quotidiennes.

Toutes les associations thérapeutiques anti-hypertensives classiques peuvent se concevoir avec ces substances vasodilatatrices qui en potentialisent toujours l'effet.

Guazzi et coll. (1983) ont notamment utilisé avec succès l'association alpha-méthyl-dopa-nifédipine pendant 3 ans pour traiter des hypertensions artérielles sévères (236/145 mm Hg) avec décompensation cardiaque ; une normalisation tensionnelle était déjà presque atteinte après quelques jours (147/96 mm Hg). Aucune rétention hydro-sodée n'a été objectivée. Après 3 ans, ils notaient une amélioration du fond d'œil, une diminution de la taille du cœur et des signes électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire gauche. Dans l'hypertension artérielle sévère réfractaire au traitement par bêta-bloquants, diurétiques, et dihydralazine, le remplacement de ce vasodilatateur par la félodipine a amélioré la situation dans l'heure qui a suivi son administration avec diminution des valeurs de pression artérielle de 25 %.

Gould et coll. (1983) et McLeay et coll. (1983) ont testé en monothérapie l'efficacité de la nifédipine, chez des hypertendus essentiels, par la mesure intra-artérielle en continu de la pression artérielle sur 24 heures. Ils assistent à une réduction de la pression artérielle tout au long du nyctémère avec respect de son rythme biologique. La réponse tensionnelle à des exerci-

ces musculaires dynamiques et isométriques est abaissée en valeur absolue mais l'amplitude de l'augmentation de pression artérielle reste inchangée pendant l'exercice proposé.

EFFETS SECONDAIRES DES INHIBITEURS DES FLUX CALCIFIQUES

Vu leur action vasodilatatrice et leur rapidité d'action, la majorité des effets indésirables sont d'ordre hémodynamique (Krebs, 1983) : « flush » du visage, céphalées, palpitations, sensations d'hypotension. Tous ces symptômes ne sont généralement que transitoires.

En chronique, la nifédipine a été incriminée dans un certain nombre d'autres manifestations désagréables telles que œdèmes des chevilles, explicables par une modification de la microcirculation périphérique, troubles digestifs comprenant pyrosis et diarrhée, éruptions cutanées ou encore discrète hypokaliémie (Murphy et coll., 1983 ; Lederballe-Pedersen et Mikkelsen, 1978). Le vérapamil et le diltiazem ont, comme nous l'avons déjà rappelé, des effets cardiopresseurs sur le rythme, la contractilité et la conduction de l'influx nerveux cardiaques. Ces réactions sont surtout apparentes lorsqu'une anomalie cardiaque préalable existe, lors de l'utilisation de posologies élevées ou lors de l'association avec des bêta-bloquants. Dans cette dernière éventualité, ces réactions sont particulièrement graves, pouvant conduire à une bradycardie importante, voire une asystolie fatale. Cet effet du vérapamil sur la conduction auriculo-ventriculaire rend aussi potentiellement dangereuse son utilisation conjointe avec les digitaliques, d'autant que cet antagoniste calcique augmente les concentrations plasmatiques de digoxine de 60 à 80 % par déficit d'élimination rénale (Pedersen et coll., 1983). Le vérapamil, rappelons-le, augmente aussi le taux des anticoagulants indirects et provoque fréquemment une constipation.

En ce qui concerne la glycémie, ces inhibiteurs des flux calciques peuvent, en aigu, élever ce paramètre biologique tant par inhibition de la libération pancréatique d'insuline que par stimulation orthosympathique réflexe. Lors d'une administration chronique, Andersson et Rojdmak (1981) ont noté une amélioration de la tolérance au glucose chez des diabétiques de type 2,

peut-être suite à une meilleure captation hépatique du glucose. Aucune perturbation du bilan lipidique n'a été rapportée à ce jour.

CONCLUSION ET RÉSUMÉ

Les antagonistes des flux calciques agissent sur la pression artérielle par abaissement des résistances vasculaires périphériques selon un mode assez physiologique et constituent, de ce fait, un nouveau groupe de substances antihypertensives à part entière.

Ils se distinguent en outre des vasodilatateurs habituels par la présence d'une action anti-angineuse fort utile chez l'hypertendu et par l'absence de répercussions chroniques, tant sur l'activité rénine plasmatique que sur le bilan hydro-sodé ou la fonction rénale.

Ces substances sont d'autant plus utiles que l'hypertension est sévère, liée à des résistances vasculaires fort augmentées.

Vu leur rapidité d'action, elles sont tout indiquées dans le traitement de l'urgence hypertensive. Elles remplaceraient avantageusement les diurétiques chez le vieillard, en assurant à celui-ci une cardioprotection. Ces substances sont donc destinées à prendre une place de plus en plus grande dans le traitement de l'hypertension artérielle. Il faut cependant encore attendre des molécules à durée d'action plus longue et à action plus spécifiquement vasculaire qui amélioreront l'observance du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSSON, D. E., ROJDMARK, S. — Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Acta med. scand.*, 1981, **210**, 27-33.
- AOKI, K., YAMASHITA, K., SUZUKI, A., TAKIKAWA, K., HOTTA, K. — Uptake of calcium ions by sarcoplasmic reticulum from heart and arterial smooth muscle in the spontaneously hypertensive rat (SHR). *Clin. exp. Pharmacol. Physiol.*, 1976, **3**, Suppl., 27-30.
- AOKI, K., KONDO, S., MOCHIZUKI, A., YOSHIDA, T., KATO, K., TAKIKAWA, K. — Antihypertensive effect of cardiovascular Ca^{++} antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. *Amer. Heart J.*, 1978, **96**, 218-226.
- BERTEL, O., CONEN, D., RADU, E., MULLER, J., LANG, C., DUBACH, U. C. — Nifedipine in hypertensive emergencies. *Brit. med. J.*, 1983, **286**, 19-21.

- BRAUNWALD, E. — Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *New. Engl. J. Med.*, 1982, **307**, 1618-1627.
- BUHLER, F. R., HULTHEN, U. L., KIOWSKI, W., POLLI, P. — Greater antihypertensive efficacy of the calcium channel inhibitor verapamil in older and low renin patients. *Clin. Sci.*, 1982, **63**, 4391-4421.
- GOULD, B. A., HORNUNG, R. S., MANN, S., SUBRAMANIAN, V. B., RAFTERY, E. B. — Nifedipine or verapamil as sole treatment of hypertension : an intra-arterial study. *Hypertension*, 1983, Suppl. II, 91-96.
- GUAZZI, M. D., POLESE, A., FIORENTINI, C., BARTORELLI, A., MORUZZI, P. — Treatment of hypertension with calcium antagonists : review. *Hypertension*, 1983, Suppl. II, 85-90.
- KREBS, R. — Adverse reactions with calcium antagonists. *Hypertension*, 1983, Suppl. II, 125-129.
- LEDERBALLE-PEDERSEN, O. — Calcium blockade in arterial hypertension : review. *Hypertension*, 1983, Suppl. II, 74-79.
- LEDERBALLE-PEDERSEN, O., MIKKELSEN, E. — Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 1978, **14**, 375-381.
- MCLEAY, R. A. B., STALLARD, T. J., WATSON, R. D., LITTLER, W. A. — The effect of nifedipine on arterial pressure and reflex cardiac control. *Circulation*, 1983, **67**, 1084-1090.
- MERZ, B. — Calcium blockers, more than angina? *J. amer. med. Ass.*, 1982, **248**, 1285-1287.
- MURPHY, M. B., SCRIVEN, A. J., DOLLERY, C. T. — Efficacy of nifedipine on a step 3 antihypertensive drug. *Hypertension*, 1983, Suppl. II, 118-121.
- PEDERSEN, K. E., CHRISTANSEN, B. D., KJAER, K., KLITGARD, N. A., NIELSEN-KUDSK, F. — Verapamil-induced changes in digoxin kinetics and intra-erythrocytic sodium concentration. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1983, **34**, 8-13.
- POLESE, A., FIORENTINI, C., OLIVARI, M. T., GUAZZI, M. D. — Clinical use of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in acute pulmonary edema. *Amer. J. Med.*, 1979, **66**, 825-830.
- POSTNOV, Y., ORLOV, S., SHEVCHENKO, A., ADLER, A. — Altered sodium permeability, calcium binding and $Na^{+}-K^{+}$ activity ATPase activity in the red blood cell membrane in essential hypertension. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1977, **371**, 263-269.
- ROBINSON, B. F., DOBBS, R. J., BAYLEY, S. — Response of forearm resistance vessels to verapamil and sodium-nitroprusside in normotensive and hypertensive men : evidence for a functional abnormality of vascular smooth muscle in primary hypertension. *Clin. Sci.*, 1982, **63**, 33-42.
- SHAPIRO, W. — Calcium channel entry blockers and ischemic heart disease. *Cardiology Series*, 1982, **5**, 6-25.
- VAN ZWIETEN, P. A., VAN MEEL, J. C., TIMMERMANS, P. B. — Pharmacology of calcium entry blockers : interaction with vascular alpha-adrenoceptors. *Hypertension*, 1983, Suppl. II, 8-17.

*

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r J. M. Krzesinski, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.