

## AVANCES EN TERAPEUTICA

## DIURETICOS VERSUS BETABLOQUEADORES EN TERAPIA INICIAL DE HIPERTENSION LIGERA

Dr. Mariano Defilló Ricart

En los últimos tiempos el iniciar el manejo de hipertenso ligero con un diurético, con la adición escalonada de otros medicamentos, se ha convertido en el más usado enfoque para el tratamiento de la hipertensión. (Cuadro No. 1).

Cuadro No. 1  
REGIMEN ESCALONADO

PASO	
1	Diuréticos
2	Agentes inhibidores adrenérgicos (en orden alfabético): Clonidina Metildopa Metoprolol Nadolol Prazosin Propanolol Rauwolfia
3	Vasodilatadores Hidralazina
4	Agentes inhibidores adrenérgicos adicionales Guanetidina

La elección del diurético como primera droga ha sido recomendada por expertos clínicos en Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Suecia, Alemania Occidental y Australia.<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup>

En cada ensayo clínico publicado, a gran escala, de terapia de hipertensión, éste ha sido el patrón seguido.<sup>7, 8, 9, 10, 11</sup> Esto surgió empíricamente por ser los diuréticos efectivos, relativamente bien aceptados por los pacientes y capaces de sostener su acción hipotensora indefinidamente. Sin embargo, objeciones al uso de diuréticos como

primera droga han surgido principalmente en base a sus efectos colaterales y potenciales peligros.<sup>12</sup>

Laragh<sup>13</sup> fue de los pioneros en sugerir el uso inicial de betabloqueadores en la mayoría de los pacientes, siendo su elección preferentemente basada en el perfil de renina. Esto ha sido también sugerido para la hipertensión fronteriza y temprana.

Otros como Finnerty<sup>14</sup> han recomendado una combinación de diurético y betabloqueadores como la terapia ideal. Finalmente Messerli,<sup>15</sup> entre otros, ha considerado la combinación de un diurético tipo tiazida y un inhibidor adrenérgico, como reserpina o guanetidina, para la mayoría de aquellos con una hipertensión esencial establecida.

Acá mostramos según Kaplan<sup>16</sup> (Cuadro No. 2) todas las drogas hipotensoras disponibles en los Estados Unidos, clasificadas en 4 grupos:

- 1) Deplecionadores o depletadores de volumen
- 2) Bloqueadores simpáticos
- 3) Vasodilatadores
- 4) Inhibidores de la convertasa de angiotensina

Varias de ellas, tales como: betabloqueadores, reserpina y prazosin, usadas como agentes iniciales en el manejo del hipertenso ligero; este último particularmente en aquellos con evidencias de insuficiencia renal.

Su tendencia a la retención de fluidos y secundariamente pérdida de su efectividad ha sido ampliamente documentado y reconocido para todos ellos.

El aumento del volumen plasmático ha sido observado únicamente después del uso a corto plazo de todas ellas.<sup>17, 18</sup> y presumiblemente refleja una tendencia del riñón de los hipertenso a retener sodio y agua, siempre que la tensión arterial sea disminuida por agentes no diuréticos.<sup>16</sup> (Cuadro No. 3).

Esta retención de líquidos reactiva no debe ser catalogada como un efecto secundario de estos agentes, si no más bien como una acción contraria, "natural", a la disminución de la tensión arterial por los riñones que tienen su relación presión-excreción de sodio situado a un nivel más alto.<sup>16</sup>

Con los vasodilatadores un mecanismo adicional es envuelto: la activación del sistema renina-angiotensina con consecuente aumento de aldosterona.<sup>16</sup>

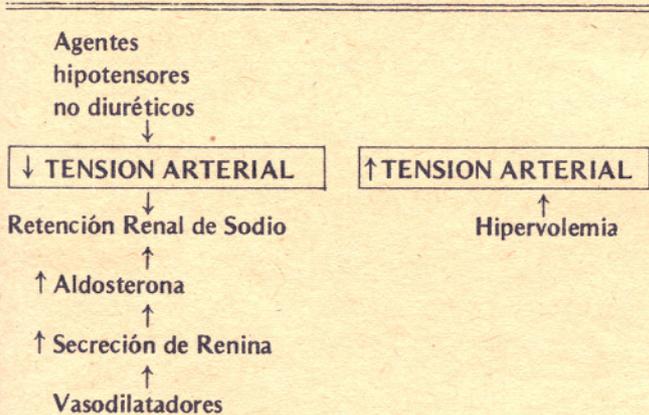
Hasta aquí, por lo tanto, parece lógico el uso de diuréticos como terapia inicial del hipertenso leve, sobre todo que se sabe que el 50% de éstos son controlados con ellos únicamente y que además si otra droga fuese necesitada, el

**Cuadro No. 2**  
**DROGAS HIPOTENSORAS DISPONIBLES EN ESTADOS UNIDOS**

Agentes Depletos de Volumen	Drogas Bloqueadoras Simpáticas	Vasodilatadores	Inhibidores de la Convertasa de angiotensina
(Restricción sódica)	Periféricos	Hidralazina	Captopril
Diuréticos	Reserpina	Minoxidil	
Tiazidas y drogas parecidas	Guanetidina		
Clortalidona	Centrales	Diazóxido	
Metolazona	Metildopa	Nitroprusiato	
	Clonidina		
	Guanabenz		
Diuréticos de asa	Beta-		
Furosemida	receptores		
Ahorradores de potasio	Atenolol		
Espironolactona	Metoprolol		
Triamterene	Nadolol		
Amiloride	Pindolol		
	Propanolol		
	Timolol		
	Alfa-		
	receptores		
	Prazosin		

Kaplan, NM, Am. J. Cardiol, 1983, 51:621.

**Cuadro No. 3**



Manera por medio de la cual los agentes hipotensores no diuréticos pueden perder su efectividad por retención renal de sodio.

Kaplan, N.M. Clinical Hypertension 3rd Ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1982: 124.

diurético era usualmente requerido para obtener una máxima efectividad.<sup>16</sup>

Sin embargo, algunas interrogantes concierne a la inocuidad de los diuréticos en el tratamiento a lo largo de

hipertensos han ido surgiendo en los últimos tiempos, debidas a sus numerosos efectos colaterales<sup>16</sup> (cuadro No. 4).

Algunos como hipotensión postural, hiponatremia y azotemia prerrenal son de poca consecuencia aparente y raros.<sup>16</sup>

Otros como hiperuricemia e hipercalcemia son frecuentes pero rara vez peligrosos.<sup>16</sup>

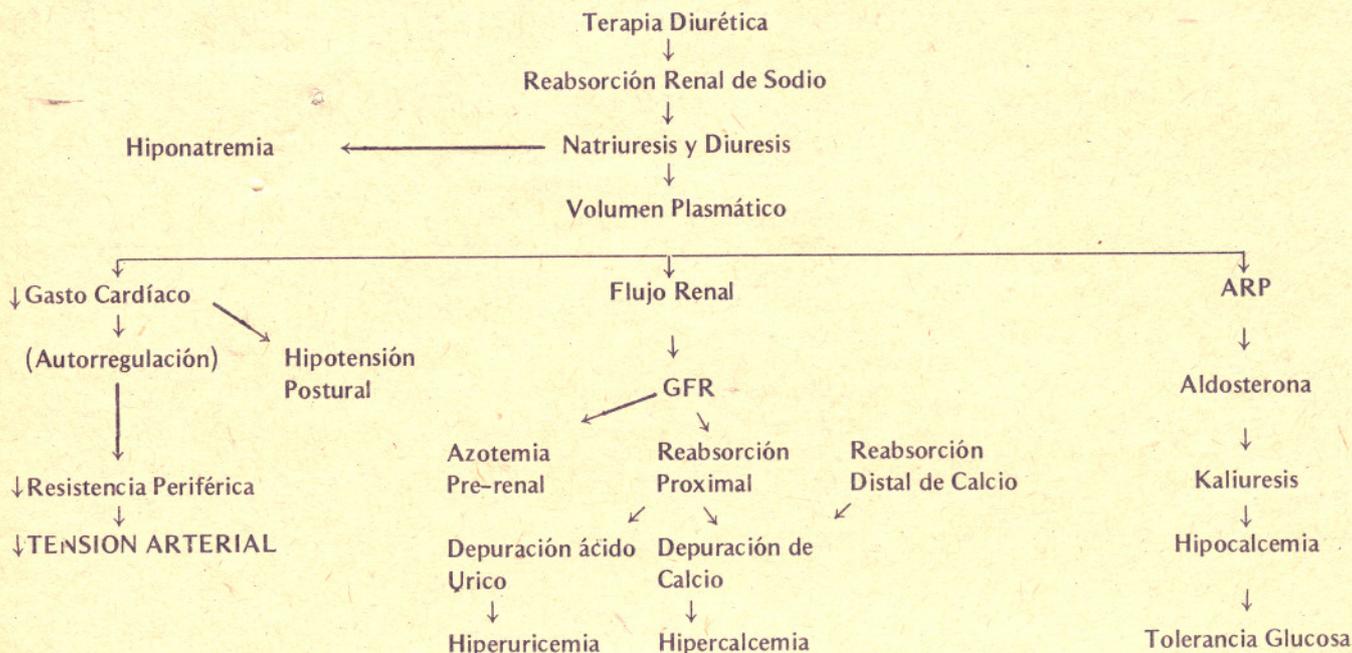
Sin embargo, otros pueden aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares a pesar de su aparente protección por su acción hipotensora.<sup>16</sup> Estos incluyen hipokalemia, disminución de la tolerancia a la glucosa y aumento del colesterol plasmático.<sup>16</sup>

Hipokalemia ocurre en un 10 a 30% de pacientes recibiendo una terapia de diuréticos a largo plazo, según el estudio de Sandory colaboradores<sup>19</sup> en 158 ingleses, hombres y mujeres, típicos hipertensos ligeros, de edad y clase media; por tanto bien representativos de la mayoría de hipertensos que reciben diuréticos. La disminución del Potasio Plasmático es un promedio del orden de 0.6 mmol/L (cuadro No. 5).

El peligro principal de esta hipokalemia inducida por diuréticos es su tendencia a aumentar la irritabilidad miocárdica, incitando a actividad ventricular ectópica<sup>20</sup> (cuadro No. 6). Esto puede hacerse clínicamente aparente, únicamente cuando el miocardio experimenta una isquemia aguda, como ocurre después de un infarto agudo de miocardio, tal como reportara Nordrehaugh<sup>21</sup> en su estudio publicado en Acta Médica Scandinávica en 1980.

Con stress severo el aumento de niveles plasmáticos de catecolaminas alcanza concentraciones, las que han sido

Cuadro No. 4



El mecanismo por el cual Terapia Diurética Crónica puede conllevar a varias complicaciones.

Kaplan, NM. Clinical Hypertension, 3rd. Ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1982: 124.

Cuadro No. 5  
EFECTOS SOBRE POTASIO PLASMATICO DE AGENTES DIURETICOS EN 158 PACIENTES HIPERTENSOS INGLESSES

	INICIAL	3 MESES	1 AÑO	2 AÑOS
Promedio (mmol/litro)	3.89	3.74	3.69	3.69
De pacientes 3.0-3.3	6	17	18	29
De pacientes 2.6-2.9	2	4	5	7

Sandor; Pickens and Crallan. Br. Med J. 1982, 284:711.

mostradas, capaces de reducir los niveles de potasio plasmático de 0.5 a 0.6 mmol/L, al acelerar la entrada de potasio a la célula.<sup>12</sup>

La alta incidencia de fibrilación ventricular en hipokalémicos es motivo de gran preocupación, ya que la cardiopatía isquémica es por mucho la causa más común de muerte en los hipertensos; el peligro es aun mayor en aquellos digitalizados.<sup>16</sup>

Por tanto, la disminución del potasio plasmático por diuréticos, promedio de 0.6 mmol/litro, puede ser más peligrosa que lo anteriormente presumido; por tanto, es manda-

torio tomar medidas para reducir la pérdida urinaria de potasio, tales como administración de la menor dosis efectiva del diurético, disminución de la ingesta de sodio o el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio.<sup>16</sup>

Intolerancia a la glucosa puede acompañar a la terapia prolongada con diuréticos. Esta disminución en tolerancia a la glucosa es causada en parte por la hipokalemia y existen algunas evidencias para esta concepción causal<sup>22-23-24</sup> (cuadro No. 7).

Como puede verse, todos los niveles de glicemia tanto en ayunas, como 30 y 60 minutos después de una carga oral

**Cuadro No. 6**  
**FIBRILACION VENTRICULAR (FV) DESPUES**  
**INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**  
**EN RELACION A POTASIO SERICO**

Potasio Sérico Inicial	Pacientes (n)	Frecuencia de Fibrilación Ventricular por Población
≤ 3.0	23	25
3.1-3.5	94	13
3.6-4.0	357	9
4.1-4.5	393	5
4.6-5.1	144	6
≥ 5.2	24	12

Datos de Nordrehaug, J.D. Arritmias malignas en relación a valores de Potasio Sérico en Pacientes con un Infarto Agudo de Miocardio.

**Cuadro No. 7**  
**TOLERANCIA A LA GLUCOSA Y**  
**CONCENTRACIONES DE INSULINA**  
**DURANTE TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA**  
**CON DROGAS DIURETICAS Y DESPUES**  
**DE SER SUSPENDIDAS**

Glucosa e Insulina	Durante Terapia	Después de Cesar la Terapia
Glucosa (mg/dl)		
Ayunas	104	95*
a 30 minutos	164	144*
a 60 minutos	176	154*
Insulina (IU/ml) ayunas	17	13+
a 30 minutos	84	69+
a 60 minutos	111	94+

Ames, Am. J. Cardiol. 1983, 51:63.

\*p < 0.002

+ 0.1 > p < 0.05.

75 g carga glucosa oral.

**Cuadro No. 8**

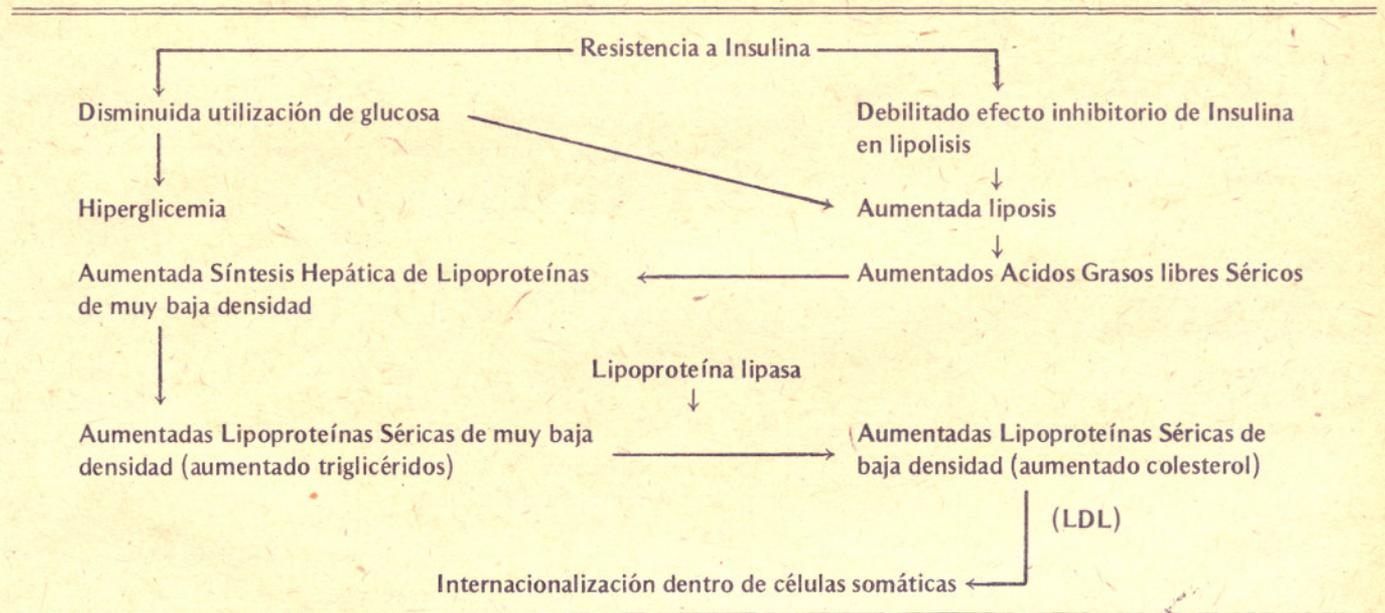


Diagrama del propuesto lazo de unión entre el trastorno de la Glucosa y los Lípidos. Lípidos Séricos podrían aumentarse ya sea por una acelerada síntesis a través de los pasos descritos en la parte superior del cuadro o por una retardada extracción debido a trastornos de la lipoproteína lipasa o de la actividad de receptores para LDL.

de glucosa de 75 g, en pacientes recibiendo diuréticos y luego de ser suspendidos, muestran una reducción significativa después del cese de la terapia diurética implicando una mejoría de la tolerancia a la glucosa.<sup>24</sup> Esto ha sido confirmado en otras experiencias anteriores.<sup>25</sup>

Los niveles séricos de insulina muestran una tendencia

similar, es decir, niveles más altos durante el tratamiento con diuréticos; estos niveles elevados en presencia de niveles elevados de glicemia implican que resistencia a la insulina juega en rol en esta hiperglicemia y no favorece la opinión, antes prevalente, de una disminuida secreción de insulina como responsable.<sup>24</sup>

Cuadro No. 9

EFFECTOS DE HIDROCLOROTIAZIDA, CLOROTALIDONA Y CLOROTALIDONA MAS DIETA EN EL PERFIL LIPIDO DE 60 HOMBRES CON CLASIFICACION DE HIPERTENSION 1 O.M.S. TRATADOS POR 6 SEMANAS (CAMBIOS EN LIPIDOS SERICOS ESTAN EN mg/dl)

		Hidroclorotiazida	Clorotalidona	Clorotalidona más Dieta
Triglicéridos Plasmáticos	-7	28*	23*	18*
Colesterol Plasmático	+2	+15*	+19*	+ 3
Colesterol VLDL	-4	+ 4*	+ 2*	+ 3*
Colesterol LDL	+2	+ 9	+14*	- 2
Colesterol HDL	+3	+ 3	+ 2	+ 2

From Grim et al. Ann Intern Med. 1981, 94:7.

\*p < 0.05.

Cuadro No. 10

EFFECTOS DE 3 CLASES DE DIURETICOS SOBRE EL METABOLISMO DE LIPIDOS DESPUES DE 12 MESES DE TRATAMIENTO (CAMBIOS EN LIPIDOS SERICOS ESTAN EN mg/dl.)

	Clorotalidona	Hidroclorotiazida	Furosemida
Triglicéridos	+36*	+39	+22
Colesterol	+15	+12	+ 1
Colesterol HDL	+ 1	-1	-10
Colesterol Total/ Colesterol HDL	+0.1	+0.2	+0.6*
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	-13*	-7*	-1

Ames and Hill, J. Cardiovasc Pharmacol 1982; 4 Supp. 2. S206-S212.

\*p < 0.05.

Es bien cierto que la intolerancia a la glucosa es ligera, pero también es cierto que no podemos precisar el significado biológico de estos cambios, particularmente su potencial aterogénico, y esto crea otra interrogante al uso de diuréticos en terapia prolongada.<sup>24</sup>

En esta gráfica de Ames<sup>24</sup> se muestra el propuesto lazo de unión entre el trastorno glucídico y el lipídico (cuadro No. 8).

Aumento del colesterol plasmático del orden de 10 a 20 mg frecuentemente ocurre con la terapia diurética y está

Cuadro No. 11

CAMBIOS EN CONCENTRACIONES DE LIPIDOS SERICOS (ERROR STANDARD DE PROMEDIO) DESPUES DE SUSPENSION DE TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA BASADA EN DIURETICOS

Lípidos Séricos	Durante Terapia	Despues de Suspension de Terapia
Colesterol Total (mg/dl)	235 ± 8	217 ± 6*
Triglicéridos (mg/dl)	127 ± 11	100 ± 8*
Colesterol HDL (mg/dl)	48 ± 2	49 ± 2
Colesterol Total/ Colesterol HDL relación	5.1 ± 0.3	4.5 ± 0.2*

Ames, AM. J. Cardiol. 1983, 51:635.

\*p < 0.01.

correlacionado con niveles elevados de insulina plasmática.<sup>26</sup>

El potencial aterogénico de un aumento de plasma colesterol de 20 mg, según ha sido demostrado en los datos del estudio de Framingham, de los riesgos para enfermedad coronaria, es capaz de completamente revertir la reducción en riesgos, proporcionada por la disminución de la presión sistólica de 10 a 15 mmHg., que se espera obtener con la terapia diurética crónica.<sup>16</sup>

En un estudio reciente realizado por Grimm y colaboradores,<sup>27</sup> ellos demostraron que la hidroclorotiazida y la clorotalidona aumentaban el triglicérido plasmático, así como el colesterol total en hipertensos ligeros, y que este efecto podía ser contrarrestado por una dieta baja en grasas saturadas y alta en grasas polisaturadas (cuadro No. 9).

La clorotalidona también aumenta el colesterol LDL.

Ninguno de estos dos agentes produjo cambios apreciables en los niveles de colesterol HDL.

Sin embargo, varios tipos de diuréticos parecen diferir significativamente a este respecto. Así, en otro estudio, comparando los efectos sobre los lípidos de la hidroclorotiazida, la clorotalidona y la furosemida, Ames y Hill<sup>28</sup> mostraron que la furosemida producía disminución del colesterol HDL en lugar de aumentar las lipoproteínas de baja o muy baja densidad (cuadro No. 10).

Para todos es bien sabido la implicación de un colesterol HDL disminuido.

Estos mismos autores,<sup>24</sup> para determinar si los diuréticos ahorradores de potasio podrían tener algún papel en esto, estudiaron 23 hipertensos con aumentado colesterol total durante terapia con clorotalidona.

Cuando espironolactona sustituyó a la clorotalidona de manera randomizada, el colesterol total disminuyó y tan pronto se reinstaló la clorotalidona aumentó (cuadro No. 11).

Esta información puede ser prometedora, pero se nece-

sitan otros estudios con las diversas fracciones de lípidos.

Otro reporte de Ames<sup>24</sup> confirma el efecto de los diuréticos sobre los lípidos.

Ames<sup>24</sup> señala que los resultados de 8 grandes estudios de varios años, incluyendo el HDEP (Hipertensión Detección and Follow-Up Program), patrocinado por el National Heart, Lung and Blood Institute de Bethesda, en 1979, con 10,940 pacientes; el de Oslo en 1980, con 785 pacientes; el de Australia en 1980 con 3,427 pacientes, y el M.R.F.I.T. (Multiple Risk Factor Intervention Trial) en 1982 con 8,011 pacientes, todos usando diuréticos como primera droga, han mostrado una indiscutible reducción en accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca, pero la enfermedad coronaria no es consistentemente beneficiada.

No está claro el por qué de esto, pero los diuréticos pueden desapercibidamente alterar factores de riesgo metabólicos entre los cuales puedan citarse los trastornos de los lípidos y de los carbohidratos. Aunque estos trastornos aparentan ser clínicamente no impresionantes, las tablas de riesgo revelan que ellos pueden anular o revertir los beneficios obtenidos por la reducción de la presión arterial.<sup>16</sup>

Por lo tanto, reemplazamiento de los diuréticos como primera droga para el tratamiento de hipertensión ligera debe ser considerado y otras opciones o alternativas deben tenerse en cuenta y es aquí donde surgen entre otros los betabloqueadores, que para algunos como Laragh<sup>13</sup> son la alternativa más lógica.

Cuadro No. 12

## CARACTERISTICAS DE DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS NO DIURETICAS

DRUGA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Agentes Beta-Bloqueadores	No son sedantes No resecan la boca Una dosis al día  Alivio de síntomas relacionados con la ansiedad  Menor retención de líquidos Posible protección de ataques cardíacos coronarios	EFFECTOS INDESEABLES SERIOS Broncoespasmo Prolongación de la hipoglicemia inducida por la insulina
Prazosín	No es sedante ni reseca la boca Disminuye la resistencia periférica No altera los lípidos del plasma No disminuye el gasto cardíaco Incidencia baja de impotencia Mantiene la perfusión renal	OTROS EFFECTOS INDESEABLES Vasoconstricción periférica Disminución de la tolerancia al ejercicio Fatiga, depresión Aumento de los triglicéridos Disminución del Colesterol HDC Aumento de la resistencia periférica Menos efectivos en ancianos y negros Hipotensión a la primera dosis (ocurre raras veces y está asociada con pacientes que han estado tomando un diurético). Desgano, dolor de cabeza, mareos

**Cuadro No. 13**  
**EFFECTOS DE AGENTES BETA—BLOQUEADORES (OTROS QUE PROPRANOLOL)**  
**USADOS DURANTE VARIOS PERIODOS DE TRATAMIENTO SOBRE LOS LIPIDOS**

Droga (Dosis mg/día)	Duración (Meses)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	C—LDL (mg/dl)	C—VLDL (mg/dl)	HDL—C (mg/dl)
Atenolol (100—200)	6	+1.5	+24.5	—	—	—
Atenolol (100)	3	0	0	—	—	—10
Nadolol (50—200)	2.5	+1.5	—14.5	—2	+29	— 3
Metoprolol (50—200)	3	—	+ 9	—	—	—13
Metoprolol (50—400)	4	—6.5	+11	—7	— 6	— 6
Pindolol (10—20)	6	—4.0	+1	—	—	4

TC = Colesterol total; TG + Triglicéridos; GDDL + Colesterol lipoproteína baja densidad; C—BLDL + Colesterol lipoproteína de muy baja densidad y C—HDL + Colesterol Lipoproteína de alta densidad.

Cutler Am. J. Cardiol. 1983, 51:631.

Beta—bloqueadores han sido sugeridos como primera droga en la terapia de la hipertensión ligera por autores tales como Laragh<sup>13</sup> y el estudio multicéntrico de Noruega<sup>29</sup> en base a su efecto antirenina y cardioprotector.

Ciertamente el estudio de Berglund y colaboradores,<sup>30</sup> sin controles; sin embargo, en los que los beta—bloqueadores se usaron como terapia inicial de hipertensión, reportaron una reducción en enfermedad coronaria; sin embargo, este efecto cardioprotector sólo ha sido demostrado en relativamente estudios cortos tales como el multicéntrico de Noruega,<sup>29</sup> el de Hjalmarson y colaboradores<sup>31</sup> y el Beta—Blockers Heart Attack study group<sup>32</sup> particularmente en prevención secundaria en pacientes que habían sobrevivido de un infarto agudo de miocardio reciente y esta ventaja de prevenir accidentes coronarios dista mucho de ser probada en prevención primaria en hipertensos; más aún, un estudio, Taylor y colaboradores<sup>33</sup> a largo plazo con oxprenolol mostró una aumentada incidencia de enfermedad coronaria en algunos grupos de pacientes.

Los betabloqueadores, como todos los otros hipertensores, no diuréticos, causan retención de sodio y fluidos, lo que contrarresta su efectividad; pero este efecto es menos común en ellos.<sup>16</sup> Esta disminuida tendencia está probablemente relacionada con una mayor inhibición del sistema renina—angiotensina—aldosterona<sup>34</sup> (cuadro No. 12).

En aquellos pacientes cuyo sistema de renina está “naturalmente” suprimido se obtiene un menor efecto hipotensor como ocurre en viejos y negros.<sup>13</sup>

Más aún en estos casos, con niveles bajos de renina, ha habido respuestas paradójicas con alza de tensión como ocurrió en el estudio de Drayer y colaboradores,<sup>34</sup> donde

11% de 187 pacientes que recibieron propranolol la desarrollaron.

Un 25% de los hipertensos, no podrán tomar los beta—bloqueadores o tendrán que dejar de tomarlos por sus múltiples efectos secundarios.<sup>16</sup>

Dos grandes desventajas de los betabloqueadores que merecen comentarse son: el aumento en triglicéridos plasmáticos con disminución del colesterol HDL, aunque menos marcado con los cardioselectivos,<sup>35</sup> particularmente no presentado por pindolol, esto podría ser un estímulo para aterogénesis como el aumento de colesterol provocado por los diuréticos (cuadro No. 13).

La segunda desventaja es el aumento de la resistencia vascular periférica,<sup>36</sup> tampoco presentado por pindolol que ocasiona lo contrario: vasodilatación.

Este aumento de la resistencia vascular periférica crea objeciones teóricas, ya que la falla hemodinámica subyacente es esta en hipertensión.<sup>16</sup>

En conclusión el uso de diuréticos como primera droga en la hipertensión ligera particularmente en jóvenes debe ser críticamente analizado en vistas de sus potenciales efectos aterogénicos.<sup>16</sup>

Otras alternativas parecen plausibles tales como uso de betabloqueadores particularmente pindolol, el cual no exhibe el potencial aterogénico del grupo ni tampoco el aumento de la resistencia vascular periférica o bloqueadores de receptores alfa—adrenérgicos<sup>37</sup> como prazosin, el cual no tiene efecto adverso sobre lípidos, glucosa, potasio, renina y ácido úrico además de producir vasodilatación periférica.<sup>16</sup>

Actualmente hay dos grandes estudios, en vías de completarse, ambos comparando diuréticos y betabloqueadores

como primera droga; uno comprende 5,000 suecos<sup>38</sup> y el otro 18,000 ingleses,<sup>39</sup> pero se necesitarán de 3 a 5 años antes de que sus resultados nos sean disponibles.

Esperemos los resultados.

## REFERENCIAS

- (1) The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The 1980 Report. *Arch Intern Med* 1980; 140L:1280-1285.
- (2) Sacket D.L. The hypertensive patient. 4, Stepped-care therapy. *Can Med Assoc J.* 1979; 121:145-148.
- (3) Editorial. Diuretic or beta-adrenergic blocker. *Lancet* 1981; 1: 763.
- (4) Berglund G., Andersson O. Beta-blockers or diuretics in hypertension? A Six-year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Kabcet* 1981; 1:744-747.
- (5) Stumpe Ko, Overlack A. Diuretics, teba-blockers or both as treatment for essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: Suppl 2:189S-197S.
- (6) Whitworth J.A., Kincaid-Smith P. Diuretics or beta-blockers first for hypertension? *Drugs* 1982; 23:394-402.
- (7) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. *JAMA* 1967; 202:1028-1034.
- (8) Hypertension Detection and Follow-Up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. *JAMA* 1979; 242: 2562-2571.
- (9) Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1:1261-1259.
- (10) Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five-year controlled drug trial. *Am. J Med* 1980; 69:725-732.
- (11) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1982; 248:1465-1477.
- (12) Dollery Ct. Does it matter how blood pressure is reduced? *Clin Sci* 1981; 61:415-425.
- (13) Laragh Jh. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 1973; 55:261-274.
- (14) Finnerty F.A. Jr. Diuretics as initial treatment for essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7 Suppl 2:185S-187S.
- (15) Messerli F.H. Individualization of antihypertensive therapy; an approach based on hemodynamics and age. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 517-528.
- (16) Kaplan, N.W.: New Approaches to the therapy of mild hypertension, *Am. J. Cardiol* 1983; 51:621
- (17) Finnerty F.A. Jr., Davidov M., Mroczek W.J., Gravrolovich L. Influence of extracellular fluid volume on response to antihypertensive drugs. *Circ Res* 1970; 26: Suppl 1:71-80.
- (18) Safar M.E., Weiss Y.A., Corvol P.L., Menard J.E., London G.M., Milliez Pl. Antihypertensive adrenergic-blocking agents: effects on sodium balance, the renin-angiotensin system and haemodynamics. *Clin Sci Mol Med* 1975; 48:93s-95s.
- (19) Sandor F.F., Pickens P.T., Carallan J. Variations of plasma potassium concentrations during long-term treatment of hypertension with diuretics without potassium supplements. *Br. Med j* 1982; 284:711-715.
- (20) Holland O.B., Nixon J.V., Kuhnert L.V. Diuretic-induced ventricular ectopic activity. *Am J Med* 1981; 70:762-768.
- (21) Nordrehaug, J.D. Malignant arrhythmias in relation to serum potassium values in patients with an acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand (Suppl)* 1980; 637: 101-107.
- (22) Amery A., Bulpitt C., de Schaeppdryver A., Fagard R., Hellemans J. Muteis A. Berthaux P. Deruyttere M. Dollery C. Forette F., Fund Johansen P. Tuomilehto D. Glucose intolerance during diuretic therapy: results of trial by the European Working Party on hypertension in the elderly. *Lancet* 1978; 1:681-683.
- (23) Wolf F.W., Parmley W.W. Further observations concerning the hyperglycemic activity of benzothiadiazines. *Diabetes* 1964; 13:115-121.
- (24) Carliner N.H., Schelling J.L., Ressel R.P., Okun R., Davis M. Thiazide and phthalimidine-induced hyperglycemia in hypertensive patients. *JAMA* 1965; 191: 535-540.
- (25) Andersen O.O., Persson I. Carbohydrate metabolism during treatment with chlorthalidone and ethacrynic acid. *Br. Med J* 1968; 2:798-801.
- (26) Ames, R.P. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors for coronary heart disease: possible alternative drug therapies, *Am. J. Cardiol* 1983; 51:632.
- (27) Ames R.P., Hill P. Improvement of glucose tolerance and lowering of glycohemoglobin and serum lipid concentrations after discontinuation of antihypertensive drug therapy. *Circulation* 1982; 65:899-904.
- (28) Grimm R.H. Jr., Leon A.S., Hunninghake D.B., Lenz K., Hannan P., Blacburn H. Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients: a double-blind controlled trial. *Ann intern Med* 1981; 94-7-11.
- (29) Ames R.P., Hill P. Antihypertensive therapy and the risk of coronary heart disease. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4 Suppl 2: S206-S212.
- (30) The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-807.
- (31) Berglund G., Sannerstedt R., Andersson O., Wedel H., Wilhelmssen L. Hanson L., Silvertsson R., Wilkstrand J. Coronary heart disease after treatment of hypertension. *Lancet* 1978; 1:1-5.
- (32) Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J., Holmberg S., Måle I., Nyberg G., Ryden L. Swedberg K., Vedin A., Waagstein F., Waldenström A., Walderström J. Wedel H., Wilhelmssen L., Wilhelmsson C. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; 2:823-827.
- (33) B-blockers Heart Attack Study Group. The B-Blocker heart attack trial. *JAMA* 1981; 246:2073-2074.
- (34) Taylor SH, Silke B., Ebbutt A., Sutton G.C., Prout B.J., Burley D.M. A long-term prevention study with oxyprenolol in coronary heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 1293-1301.
- (35) Drayer JIM, Keim H.J., Weber M.A., Case D.B., Laragh J.H. Unexpected pressor responses to propranolol in essential hypertension. *AM J Med* 1976; 60:897-903.
- (36) Day J.L. Metcalfe J., Simpson C.N. Adrenergic mechanisms in control of plasma lipid concentrations. *Br Med J* 1982; 284: 1145-1148.
- (37) Lund-Johansen P. Hemodynamic consequences of long-term beta-blocker therapy: a 5-year follow-up study of atenolol. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1979; 1:487-495.
- (38) Cutler: Effect of antihypertensive agents on lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1983-51:631.
- (39) Wilhelmssen L., Berglund Elmfeldt D., Wedel H. Beta-Blockers versus saluretics in hypertension. *Prev Med* 1981; 10:38-49.