

EFFETS COMPARES DU CAPTOPRIL ET DE LA NICARDIPINE ORALE DANS LA CRISE HYPERTENSIVE.

Faouzi Addad¹, Hayet Ferjani², Abdelghani Chaabani², Mounir Jelliti², Habib Gamra¹, Hatem Makni², Ben Hamda Khaldoun¹, Zohra Dridi¹, Mohamed Ben Farhat¹.

Service de Cardiologie1, CHU Fattouma Bourguiba Monastir-Tunisie - Service des Urgences2, Hôpital régional de Kasserine-Tunisie

F. Addad, H. Ferjani, A. Chaabani, M. Jelliti, H. Gamra, H. Makni, K. B. Hamda, Z. Dridi, M. B. Farhat

F. Addad, H. Ferjani, A. Chaabani, M. Jelliti, H. Gamra, H. Makni, K. B. Hamda, Z. Dridi, M. B. Farhat

EFFETS COMPARES DU CAPTOPRIL ET DE LA NICARDIPINE ORALE DANS LA CRISE HYPERTENSIVE.

A COMPARAISON OF THE EFFECT OF THE ORAL CAPTOPRIL AND NICARDIPINE IN HYPERTENSIVE CRISIS

LA TUNISIE MEDICALE - 2008 ; VOL 86 (N°02) : 150 - 154

LA TUNISIE MEDICALE - 2008 ; Vol 86 (n°02) : 150 - 154

R É S U M É

Pré-requis : Le médecin urgentiste est le plus souvent confronté à une crise hypertensive sans souffrance viscérale. De nombreux médicaments par voie orale ont été étudiés dans cette indication.

Le but de notre étude est de comparer les effets du captopril 25 mg et de la nicardipine 20 mg par voie orale dans la crise hypertensive.

Méthodes : Etude prospective, randomisée qui a inclus 50 patients présentant une pression artérielle systolique (PAS)>180 mmHg et/ou diastolique (PAD)>110 mmHg sans souffrance viscérale, confirmée après 15 min de repos. La PAS, la PAD et la fréquence cardiaque (FC) ont été mesurées par un dynamap à différents intervalles durant 4 heures. Le succès thérapeutique est défini par une PAS≤160 mmHg et une PAD≤ 90 mmHg à la 2^{ème} heure. Les caractéristiques cliniques initiales du groupe captopril (n=25) et du groupe nicardipine (n=25) sont comparables.

Résultats : La PAS et la PAD ont baissé de façon significative et similaire dans le groupe captopril et nicardipine dès la 15^{ème} min. A 120 min la PAS et la PAD moyenne sont similaires dans les 2 groupes (162/94 vs 161/89 mmHg ; p=ns). Le succès thérapeutique à la 2^{ème} heure a été obtenu dans 68% des cas dans les deux groupes. L'âge≥70 ans a été un facteur prédictif d'échec dans le groupe captopril. La FC a baissé de façon significative dans le groupe captopril dès la 30^{ème} min (82,3 ± 11,8 vs 77,6 ± 12,7 c/min ; p=0.037). Aucun effet indésirable grave n'a été noté dans les deux groupes.

Conclusion : l'utilisation du captopril à 25 mg ou de la nicardipine 20 mg par voie orale dans la crise hypertensive est efficace et sûre.

S U M M A R Y

Background : Hypertensive crisis is defined as a severe elevation in blood pressure (BP) without target organ injury. There are few data about the efficacy and safety of comparative oral antihypertensive drugs.

Aim : To compare the efficacy and safety of oral captopril (25 mg) and nicardipine (20 mg) in hypertensive crisis.

Methods : This prospective, randomized study included 50 patients attended at the emergency department with a hypertensive crisis (arterial blood pressure of at least 180/110 mmHg without target organ damage confirmed after 15 min of rest. Systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) were assessed at several intervals during 4 h after the drug administration. Therapeutic success was defined by a SBP≤160 and DBP≤90 mmHg two hours after drug administration. The initial clinical characteristics as age, sex, initial systolic and diastolic BP and HR were no different in the two groups.

Results : BP levels started to significantly decrease within 15 minutes. At 2 hours, SBP and DBP dropped were similar in captopril group and nicardipine group, respectively to 162/94 vs 161/89 mmHg; p=ns. The therapeutic success at the second hour has been obtained in 68% of cases in the two groups. Age >70 years was a predictor's factor of therapeutic failure in the captopril group. Heart rate significantly dropped after 30 min in the captopril group (82.3 ± 11.8 vs 77.6 ± 12.7 c/min; p=0.037). This effect was maintained over four hours. There were no side effects in this study.

Conclusions : Oral captopril or nicardipine are efficacy and safe in the treatment of hypertensive crisis.

M O T S - C L É S

Captopril, nicardipine, crise hypertensive, médecine d'urgence, essai randomisé

K E Y - W O R D S

Captopril, nicardipine, hypertensive crisis, emergency, randomized trial

المفعول المقارن للكابتوبريل و النيكارديبين في معالجة نوبة ارتفاع ضغط الدم

الباحثون : ف. عداد، هـ. فرجاني، عـ. شعباني، مـ. جليتي، هـ. قمر، حـ. ماكني، ك. بن حمدة، ز. دريدي، مـ. بن فرحات.

كثيرا ما يجد طبيب الإستعجالي نفسه في مواجهة حالات نوبة ارتفاع ضغط الدم غير المرفوقة بأعراض عضوية

الهدف من هذه الدراسة هو : المقارنة بين مفعول التناول الفموي ل مع من دواء ال Captopril أو مع من دواء ال Nicardipine.

شملت هذه الدراسة الأستقبالية بطريقة لا إنتقائية 50 مريضا يشكون من ارتفاع ضغط شرياني إنقباضي (PAS) أكثر من 180 مم زئبق و/أو انبساطي (PAD) أكثر من 110 مم زئبق بدون أعراض عضوية هذا الارتفاع مؤكّد بعد 15 دقيقة من الراحة. وقع قياس الضّغط الشرياني الانقباضي والانبساطي وسرعة نبضات القلب بجهاز Dynamap وذلك لفترات زمنية خلال أربع ساعات. يعتبر الدواء ناجحا عند بلوغ ضغط شرياني إنقباضي لا يتجاوز 160 مم زئبق وضغط شرياني إنبساطي لا يتعدى 90 مم زئبق في غضون ساعتين مع العلم أن الخصائص السريرية الأولية لكل من المجموعة التي تناولت ال 25 (Captopril فردا) والمجموعة التي تناولت ال 25 (Nicardipine فردا) كانت كلها متشابهة.

النتائج : لقد إنخفض كل من الضّغط الشرياني الانقباضي والانبساطي تحت تأثير كلا الدواءين بصورة معتبرة متشابهة إبتداء من الدقيقة 15. وكانت درجة كلاً من الضّغط الشرياني الانقباضي والانبساطي بعد ساعتين متشابهة بالنسبة للمجموعتين من المرضى 94 /162 (مقابل 8/161 مم زئبق ،) $p > 0,05$ وكانت نسبة نجاح الدواء بعد ساعتين 68% بالنسبة للمجموعتين. ويعتبر تقدّم السن (أكثر من 70 سنة) مؤشرا ينبئ بإخفاق العلاج بالنسبة للمجموعة المعالجة بالCaptopril. وقد انخفضت سرعة نبضات القلب بصورة معتبرة بالنسبة للمجموعة المعالجة بال Captopril إبتداء من الدقيقة الثلاثين 11,8 + 82,3 : مقابل 12,7 + 6 , $p = 0,0037$.

كما أننا لم نلاحظ أي آثار جانبية خطيرة للعلاج بالنسبة للمجموعتين.

الخلاصة : علاج نوبة ارتفاع الطّغظ فمويًا ب 25 مع من Captopril أو 20 مع من ال Nicardipine يعتبرنا

L'urgence hypertensive est définie comme une situation où l'élévation aiguë des chiffres de pression artérielle est directement responsable du retentissement immédiat sur l'organisme, et dont l'absence de prise en charge thérapeutique présente un risque majeur de complications rapides. Ce retentissement viscéral est essentiellement cardiaque, neurologique et rénal. Dans ce contexte, l'administration d'un traitement antihypertenseur par voie intraveineuse continue garantissant une baisse rapide mais contrôlée de la pression artérielle est recommandée (1). Cependant le praticien est le plus souvent confronté à une « crise hypertensive », c'est à dire une élévation tensionnelle sans signe de souffrance viscérale. La prise en charge est alors basée en première intention sur un traitement par voie orale (1). La principale caractéristique du traitement par voie orale doit être sa sécurité d'utilisation en évitant les chutes brutales et imprévisibles de la pression artérielle. En effet, des hypotensions sévères responsables parfois d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou d'infarctus du myocarde ont été rapportées après administration sublinguale de nifédipine qui était autrefois largement utilisée(2-4). Depuis la publication de ces événements, plusieurs autres médicaments ont été alors étudiés dans la littérature dans cette indication. Actuellement deux molécules sont particulièrement utilisées dans cette situation : la nicardipine à 20mg (Loxen® 20) et le captopril (Lopril® 25 mg) (5-7). Cependant il existe très peu d'études qui ont comparé ces molécules par voie orale dans les situations de crise hypertensive.

Cette étude randomisée a été réalisée dans le but de comparer dans notre pratique quotidienne l'efficacité et la tolérance du captopril et de la nicardipine par voie orale dans la crise hypertensive et de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs d'échec de ces deux molécules.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective et randomisée de 50 patients consécutifs consultant au service des urgences médicales pour une crise hypertensive.

La crise hypertensive a été définie par une élévation de la pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 180 mmHg et/ou une élévation de la pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 110 mmHg sans signe de souffrance viscérale (?dème aigu du poumon, encéphalopathie, dissection aortique, syndrome coronarien aigu) et persistante après un repos de 15 minutes. Les critères d'exclusions étaient les suivants : Les patients âgés de moins de 18 ans, les femmes enceintes, les patients ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou les patients ayant une contre-indication à l'un des deux médicaments (intolérance aux inhibiteurs calciques, insuffisance rénale, rein unique, sténose bilatérale des artères rénales).

Protocole de l'étude

Après 15 minutes d'observation, chaque patient a été randomisé (randomisation individuelle par tirage au sort avec équilibrage par groupes de cinq) pour recevoir par voie orale soit un comprimé de 25 mg de captopril (Lopril®, Bristol-Myers Squibb) ou un comprimé de 20 mg de nicardipine (Loxen® 20mg, Novartis). L'étude durait 4 heures pendant laquelle la surveillance de la PAS, PAD et la fréquence cardiaque (FC) ont été mesurées toutes les 5 minutes durant la première heure puis toutes les 30 minutes jusqu'à la 2ème heure puis à la 3ème et à la 4ème heure afin de s'assurer de l'absence d'effet d'échappement. Toutes ces mesures ont été pratiquées par un dynamap pour limiter les biais induits par les variabilités inter et intra-observateurs. Deux mesures successives ont aussi été effectuées à chaque palier.

Le critère du succès thérapeutique consistait à obtenir pendant la durée de l'étude une PAS ≤ 160 mmHg et une PAD ≤ 90 mmHg. La rapidité de l'action antihypertensive (évaluée par le temps écoulé avant d'atteindre l'objectif thérapeutique) a été précisée. L'échec thérapeutique a été défini par la persistance d'une PAS ≥ 180 mmHg ou d'une PAD ≥ 110 mmHg à la deuxième heure. L'échappement thérapeutique a été défini chez les patients ayant répondu avec succès à l'un des médicaments par une nouvelle élévation de la PAS ≥ 180 mmHg ou une PAD ≥ 110 mmHg. Le choix d'utilisation ou non d'un médicament

par voie intraveineuse en cas d'échec a été laissé à la discrétion de l'investigateur. La tolérance des deux médicaments a été évaluée sur l'incidence des effets indésirables (hypotension artérielle excessive c'est-à-dire une PAS<100 mmHg, flush syndrome) et sur leur effet tachycardisant.

Statistiques

Les résultats ont été exprimés en moyenne ± DS. La comparaison entre les deux groupes a été réalisée à l'aide d'une analyse de variance. La comparaison intragroupe était basée sur une comparaison de moyennes par le test non paramétrique de Friedman. Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Une analyse univariée a été réalisée afin d'étudier les facteurs prédictifs d'échec thérapeutique.

RESULTATS

Comme le montre le tableau I, les caractéristiques initiales des patients dans le groupe captopril (n=25) et dans le groupe nicardipine (n=25) étaient comparables en ce qui concerne l'âge, le sexe ratio et les antécédents d'hypertension artérielle. De même, la PAS, la PAD et la FC à l'arrivée et après 15 minutes de repos étaient identiques dans les deux groupes. La baisse de la PAS a été significative dans les deux groupes (comparativement à la PAS de repos dans chacun des groupes) dès la 15^{ème} minute : elle est de 25,4 ± 17,4 mmHg (p=0,018) dans le groupe captopril et de 22,1 ± 18,2 mmHg (p=0,02) dans le groupe nicardipine. A la 30^{ème} minute la baisse de la PAS était de 27,8 ± 19,2 mmHg dans le groupe captopril et de 28,8 ± 18,9 mmHg pour la nicardipine (p=ns). A la 90^{ème} minute la réduction de la PAS devenait identique dans les deux groupes calculée à 37,2 ± 19,5 mmHg. Globalement, la cinétique de variation de la PAS était similaire dans les deux groupes comme le montre la figure 1. En ce qui concerne la PAD, sa baisse a été significative dès la 15^{ème} minute comparativement à la PAD de repos initiale aussi bien dans le groupe captopril (9,4 ± 11 mmHg ; p=0,004) que dans le groupe nicardipine (10,7 ± 11 mmHg ; p<0,001). A la 60^{ème} minute, la baisse de la PAD a été de 14,1 ± 12 mmHg avec le captopril et de 16,1 ± 9,5 mmHg dans le groupe nicardipine (figure 2). A la deuxième heure du traitement, la PAS et la PAD moyenne étaient respectivement de 159,2 ± 20 mmHg et de 93,4 ± 12,1 mmHg dans le groupe captopril et de 160,4 ± 22,7 et de 88,7 ± 15,2 mmHg dans le groupe nicardipine (p=ns).

Figure n°1 : Evolution de la baisse de la pression artérielle systolique dans les deux groupes.

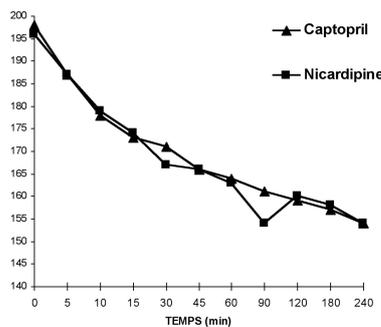
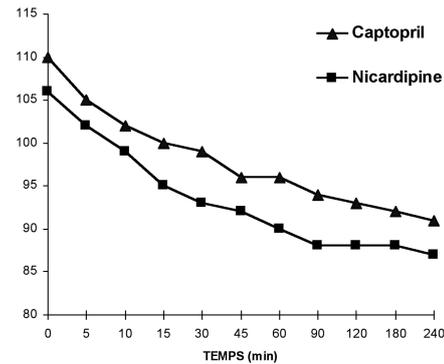


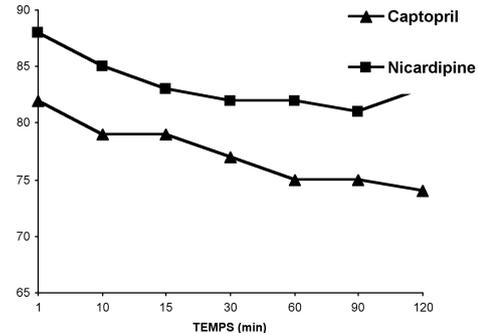
Figure n°2 : Evolution de la baisse de la pression artérielle diastolique dans les deux groupes.



Le taux de succès thérapeutique à la 60^{ème} et à la 120^{ème} minute était similaire dans le groupe captopril et le groupe nicardipine respectivement de 48% vs 44% et de 68% vs 68% (p=ns). Le succès thérapeutique a été atteint dans un délai médian de 45 min pour le groupe captopril et de 52 min pour le groupe nicardipine (p=ns). L'analyse univariée des facteurs prédictifs d'échec thérapeutique à la 120^{ème} minute retrouve dans le groupe captopril uniquement un âge plus avancé : 70,5 ± 11,3 ans contre 55,7 ± 12,3 ans chez le groupe des patients ayant obtenu un succès thérapeutique sous captopril (p=0,01). En effet, chez les patients du groupe captopril dont l'âge est > à 70 ans, un échec thérapeutique a été noté chez 66,7 % contre 15% pour les patients plus jeunes (OR=10,7 ; p=0,01). Par ailleurs aucune différence n'a été retrouvée sur la valeur initiale au repos de la PAS, la PAD ou de la FC. En ce qui concerne le groupe nicardipine aucun facteur prédictif d'échec thérapeutique n'a été noté. Le taux d'échec thérapeutique chez les patients âgés de plus de 70 ans est significativement plus élevé pour le groupe captopril que le groupe nicardipine (66,7% vs 12,5% ; p=0.03). Durant la période d'observation, un échappement thérapeutique été noté chez 2 patients (10%) dans le groupe captopril contre aucun dans le groupe nicardipine.

En ce qui concerne la fréquence cardiaque, une baisse significative de la fréquence cardiaque a été constatée dans le groupe captopril dès la 30^{ème} minute par rapport à la fréquence de repos (82,3 ± 11,8 vs 77,6 ± 12,7 c/min ; p=0,037) alors que la baisse est non significative dans le groupe nicardipine (fig 3).

Figure n°3 : Evolution de la fréquence cardiaque dans les deux groupes.



Aucune hypotension artérielle n'a été notée et seul un patient du groupe nicardipine a présenté des bouffées de chaleur.

DISCUSSION

Cette étude prospective et randomisée montre que le captopril et la nicardipine par voie orale sont des molécules efficaces et bien tolérées dans la crise hypertensive.

La baisse de la pression artérielle systolique et diastolique est similaire dans les deux groupes avec une baisse précoce dès la 15^{ème} minute et qui atteint son maximum à la 90^{ème} minute. L'objectif thérapeutique a été atteint dans 68% des cas dans les deux groupes à la 2^{ème} heure.

Komsuoglu et al (6) ont comparé chez 65 patients la prise orale de 20 mg de nifédipine, de 20 mg de nicardipine et de 25 mg de captopril, montrant une baisse de pression artérielle systolique et diastolique à la 1^{ère} heure similaire dans les trois groupes.

Des premières études ont comparé le captopril à la nifédipine administrée dans les deux cas en sublingual et ont montré dans tous les cas une efficacité similaire des deux molécules avec une baisse significative dès la 5^{ème} minute sur la pression artérielle (7-11).

Existe-t-il un effet dose-réponse pour ces deux médicaments? Le captopril a été étudié à différentes posologies. En effet, Xu et al (12) ont étudié chez 41 patients deux posologies de captopril en sublingual. En première intention 12,5 mg de captopril en sublingual, avec pour objectif tensionnel une baisse de la pression artérielle diastolique à moins de 100 mmHg à la 30^{ème} minute et en cas d'échec une 2^{ème} dose supplémentaire avait été administrée. Vingt-sept patients (66%) ont eu un succès thérapeutique dès la première dose et 14 patients ont eu recours à une 2^{ème} prise. Le taux d'échec après la deuxième prise a été de 4,8%. Alletto et al (13) ont étudié l'effet de 50 mg de captopril en sublingual chez 26 patients montrant une baisse de la pression artérielle dès la 10^{ème} minute et maximale à la 30^{ème} minute. Tous les patients ont atteint l'objectif tensionnel et aucune hypotension sévère n'est survenue dans cette étude. Il semble donc que le captopril peut être utilisé à la posologie minimale de 12,5 mg jusqu'à 50 mg, cependant une dose initiale de 25 mg de première intention semble d'ordre pratique plus justifiée. En ce qui concerne la nicardipine, un seul travail rapportant une posologie initiale de 30 mg comparée au placebo a permis de confirmer l'efficacité et la bonne tolérance de cette posologie (14).

Quelle mode d'administration ? La nicardipine est exclusivement prescrite par voie orale. Par ailleurs, la majorité des études ont utilisé le captopril par voie sublinguale initialement pour le comparer à la molécule de référence qui était la nifédipine. Une seule étude (15) a comparé la prise de captopril par voie orale et sublinguale en ne montrant aucune différence significative sur la baisse de la pression artérielle. L'originalité de ce travail réside surtout dans le dosage de l'activité rénine plasmatique et de l'angiotensine II, leurs taux ont été similaires avec les deux modes d'administration. Cependant si l'on compare nos résultats aux différentes études utilisant la voie sublinguale, il semble que l'objectif tensionnel soit atteint dans un délai plus long (82,5 minutes en moyenne

dans notre étude) et avec un niveau de baisse tensionnelle plus faible. Cependant la prise en charge d'une crise hypertensive ne vise pas une baisse rapide de la pression artérielle mais plutôt une baisse tensionnelle à un niveau « sécurisant ».

Nous avons montré dans notre travail que ces deux molécules étaient globalement efficaces et dans des délais très proches. Existe-t-il des facteurs prédictifs d'échec pour les deux médicaments? Damasceno et al (16) dans une étude randomisée ont montré une mauvaise réponse des patients de race noire à la prise sublinguale de 25 mg de captopril comparativement à la prise de nifédipine. Aucune différence dans cette étude n'a été retrouvée entre les deux molécules chez les patients de race blanche. L'activité rénine plasmatique moins importante dans cette dernière catégorie de patients est probablement à l'origine d'une moindre efficacité. Dans notre étude les patients du groupe captopril qui n'ont pas atteint l'objectif tensionnel étaient significativement plus âgés. Une posologie de 50 mg en première intention chez ces patients ou l'utilisation de la nicardipine en première intention chez les sujets plus âgés pourrait se discuter. Une étude spécifique dans cette tranche d'âge pourrait être réalisée afin de vérifier cette hypothèse. Dans le groupe nicardipine aucun facteur d'échec n'a été retrouvé dans notre série. Cependant la complexité des mécanismes physiopathologiques incriminés dans l'hypertension artérielle rend difficile toute conclusion sur la prédiction de l'effet thérapeutique chez un individu donné.

Nous avons par ailleurs constaté une baisse significative de la fréquence cardiaque dans le groupe captopril. Cet effet bénéfique du captopril aussi bien sur la pression artérielle et sur la fréquence cardiaque a été rapporté par Gemici et al (7). L'interaction entre le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système sympathique est connue de longue date (17). Une étude plus récente avait démontré une baisse du taux d'angiotensine II et de noradrénaline après administration de captopril en sublingual (18). Ceci explique probablement la tendance à une baisse plus marquée de la fréquence cardiaque par le captopril que la nicardipine dans notre étude. Cet effet bénéfique sur la fréquence cardiaque rend notamment le captopril intéressant chez les patients coronariens. La nicardipine par voie orale dans notre étude n'a pas entraîné de tachycardie contrairement à son effet en cas d'utilisation par voie IV (19).

En ce qui concerne la tolérance de ces deux molécules elle est globalement bonne. En effet, pendant longtemps les poussées hypertensives étaient traitées par la nifédipine par voie sublinguale. Or, la baisse tensionnelle est imprévisible avec un risque d'hypotension sévère pouvant être responsable d'ischémie myocardique, d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux après la prise de ce médicament (2-4). Les patients âgés sont particulièrement exposés et sensibles à cette baisse brutale de la pression artérielle. Notre série contient neuf patients de plus de 75 ans et nous n'avons constaté aucune baisse brutale de la tension artérielle dans cette tranche d'âge. Une étude récente par doppler transcranien (20) confirme l'excellente tolérance vasculaire cérébrale du captopril sublingual comparativement à la nifédipine sublinguale qui a entraîné une diminution du débit local cérébral.

En conclusion l'utilisation du captopril ou de la nicardipine par voie orale dans la crise hypertensive est sûre et efficace. Le

choix d'une de ces deux molécules en fonction notamment de l'âge reste encore à préciser.

Tableau n°1 : Caractéristiques cliniques initiales des patients.

	Groupe captopril n=25	Groupe nicardipine n=25	p
Age (ans)	59 ± 14	63 ± 11	ns
Sexe (H/F)	9/16	8/17	ns
HTA connue n(%)	18 (72%)	22 (88%)	ns
PAS arrivée (mmHg)	209 ± 20,5	212 ± 12,6	ns
PAD arrivée (mmHg)	113,1 ± 11,6	111,7 ± 13,2	ns
PAS repos (mmHg)	197,7 ± 16,5	198,3 ± 12,6	ns
PAD repos (mmHg)	111,4 ± 10,6	106,4 ± 12,3	ns
FC repos (C.min-1)	83,4 ± 12,8	88,3 ± 19,3	ns

PAS : Pression artérielle systolique ; PAD : Pression artérielle diastolique ; FC : Fréquence cardiaque

REFERENCES

- Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension*. 2004 ; 43 : 1-3.
- O'Mailia JJ, Sander GE, Giles TD. Nifedipine-associated myocardial ischemia or infarction in the treatment of hypertensive urgencies. *Ann Intern Med*. 1987 ; 107 : 185-6.
- Wachter RM. Symptomatic hypotension induced by nifedipine in the acute treatment of severe hypertension. *Arch Intern Med*. 1987 ; 147 : 556-8.
- Schwartz M, Naschitz JE, Yeshurun D, Sharf B. Oral nifedipine in the treatment of hypertensive urgency : Cerebrovascular accident following a single dose. *Arch Intern Med*. 1990 ; 150 : 686-7.
- Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies : a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2002 ; 17 : 937-45.
- Komsuoglu B, Sengun B, Bayram A, Komsuoglu SS. Treatment of hypertensive urgencies with oral nifedipine, nicardipine, and captopril. *Angiology*. 1991 ; 42 : 447-54.
- Gemicic K, Karakoc Y, Ersoy A, Baran II, Gullulu S, Cordan J. A Comparison of Safety and Efficacy of Sublingual Captopril with Sublingual Nifedipine in Hypertensive Crisis. *International Journal of Angiology*. 1999 ; 8 : 147-149.
- Karnik ND, Bhatt AD, Trivedi TH, Dadkar VN, Kapadia NM, Vaidya AB, Khokhani RC. Nifedipine, captopril, metoprolol and nifedipine with metoprolol in hypertensive crisis in non-intensive care setting. *J Assoc Physicians India*. 1996 ; 44 : 480-2.
- Perez C, Dougnac A, Alvarez M, Andresen M, Diaz O, Geni R, Prat G, Vasquez M. [Sublingual captopril versus nifedipine in the treatment of hypertensive crisis]. *Rev Med Chil*. 1991 ; 119 : 402-5.
- Ceyhan B, Karaaslan Y, Caymaz O, Oto A, Oram E, Oram A, Ugurlu S. Comparison of sublingual captopril and sublingual nifedipine in hypertensive emergencies. *Jpn J Pharmacol*. 1990 ; 52 : 189-93.
- Guerrera G, Melina D, Capaldi L, Mauro R, Colivicchi F, Cardillo C, Musumeci V, Savi L, Santoliquido A, et al. [Sublingually administered captopril versus nifedipine in hypertension emergencies]. *Minerva Cardioangiol*. 1990 ; 38 : 37-44.
- Castro del Castillo A, Rodriguez M, Gonzalez E, Rodriguez F, Estruch J. Dose-response effect of sublingual captopril in hypertensive crises. *J Clin Pharmacol*. 1988 ; 28 : 667-70.
- Alletto M, Burgio A, Fulco G, Paradiso R, Piangiamore M, Vancheri F. [Sublingual captopril in hypertensive crises]. *Recenti Prog Med*. 1992 ; 83 : 503-5.
- Habib GB, Dunbar LM, Rodrigues R, Neale AC, Friday KJ. Evaluation of the efficacy and safety of oral nicardipine in treatment of urgent hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J*. 1995 ; 129 : 917-23.
- Dessi-Fulgheri P, Bandiera F, Rubattu S, Cocco F, Madeddu P, Oppes M, Tonolo GC, Glorioso N, Rappelli A. Comparison of sublingual and oral captopril in hypertension. *Clin Exp Hypertens A*. 1987 ; 9 : 593-7.
- Damasceno A, Ferreira B, Patel S, Sevens E, Polonia J. Efficacy of captopril and nifedipine in black and white patients with hypertensive crisis. *J Hum Hypertens*. 1997;11:471-6.
- Weber MA, Neutel JM, Smith DH. Circulatory and extracirculatory effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am Heart J*. 1992 ; 123 : 1414-20.
- Gemicic K, Kazazoglu AR, Yesilbursa D, Serdar A, Ener S, Aydinlar A, Buyukuysal L, Cobanoglu N. The Effects of Sublingual Administration of Captopril on Parameters of Exercise Test and Neurohormonal Activation in Patients With Stable Angina Pectoris. *International Journal of Angiology*. 1998 ; 7 : 238-43.
- Magherli S, Bouida W, El Atrous S, Boujderia R, Noura S, Abroug F. Etudes comparatives prospectives et randomisées de 3 antihypertenseurs injectables dans l'hypertension sévère. *Rean Urg* 1997 ; 6 : 289-296.
- Gemicic K, Baran I, Bakar M, Demircan C, Ozdemir B, Cordan J. Evaluation of the effect of the sublingually administered nifedipine and captopril via transcranial doppler ultrasonography during hypertensive crisis. *Blood Press*. 2003 ; 12 : 46-8.