

Pórrður Harðarson<sup>1)</sup>, Árni Kristinsson<sup>1)</sup>, Jóhann Ragnarsson<sup>2)</sup>

## HVER ER ÁKJÓSANLEG SAMSETNING ENALAPRÍLS OG HÝDRÓKLÓRTÍASÍÐS VIÐ HÁPRÝSTINGI?

### ÁGRIP

Rannsókn þessi var gerð til að leita að heppilegustu samsetningu angiótensín ummyndunar ensímblokka (enalapríls, E) og þvagræsilyfja (hýdróklórtíasíðs, H) við vægum til meðalsvæsnnum háþrýstingi.

Tuttugu og fjórir sjúklingar luku rannsókninni sem skiptist í fjórar meðferðarlotur að loknu fjögurra vikna tímabili án lyfja: Meðferð 1: E 10 mg + H 12,5 mg; meðferð 2: E 10 mg + H 25 mg; meðferð 3: E 20 mg + H 12,5 mg; meðferð 4: E 20 mg + H 25 mg. Spurt var kerfisbundið um 31 hugsanlega hjáverkun og mælingar gerðar á 12 breytum í blóði. Blóðþrýstingur bæði í liggjandi og standandi stöðu var lægri á meðferð 1 en fyrir meðferð, en engin frekari marktæk breyting varð á meðferð 2, 3 og 4. Tíðni hjáverkana var hæst á meðferð 4, en næsthæst á meðferð 2. Í báðum tilvikum var skammtur H 25 mg. Líttill ávinningur reyndist af því að auka skammta umfram E 10 mg + H 12,5 mg.

### INNGANGUR

Fjórir flokkar lyfja eru um þessar mundir taldir henta best í meðferð háþrýstings: Þvagræsilyf – einkum tíasíð, betablokkar, kalsíumblokkar og angiótensín ummyndunar ensímblokkar (AUB). AUB-lyf eru áhrifarík. Hjáverkanir eru sjaldgæfar, nema hósti. En þau eru alldýr, einkum í samanburði við tíasíð þvagræsilyf. Af AUB-lyfjum hafa enalapríl og kaptópríl verið langlengst í notkun og mest ávísað af íslenskum læknum.

Meðalsvæsninn eða vægur háþrýstingur lækkar viðunandi með 20 mg dagskammti af enalapríl (1,2). Það hefur sýnt sig að stærri skammtar (40-60 mg) valda ekki umtalsvert auknu þrýstingsfalli. Hins vegar

olli gjöf tíasíða viðbótarfalli blóðþrýstings sem nam um 10 mm Hg í slagbili og lagbili (3). Ekki liggur fyrir traust vitneskja um heppilegustu blönduna af AUB og tíasíðum gegn háþrýstingi. Verkunarkúrfur beggja lyfjaflokkanna verða hvor um sig flatar með hækkandi skömmtum, en hugsanlegt er að þær breytist við gjöf samtímis.

Tilgangur þessarar rannsóknar var því að prófa fjórar samsetningar AUB og tíasíða með það fyrir augum að finna lægstu skammtana sem höfðu tilætluð áhrif. Þannig skyldi dregið úr hættu á hjáverkunum og kostnaði stillt í hof.

### AÐFERÐIR

Til rannsóknarinnar völdust í upphafi 35 sjúklingar, sem voru í eftirliti á göngudeild Landspítalans vegna háþrýstings. Enginn þeirra hafði haft svæsninn háþrýsting, en allir höfðu lagþrýsting >95 mm Hg við að minnsta kosti þrjár mælingar án lyfja. Tilgangur rannsóknarinnar var útskýrður og samþykki allra fengið. Sex sjúklinganna hófu aldrei lyfjatöku, þrír vegna þess að blóðþrýstingur þeirra var innan eðlilegra marka er meðferð skyldi hefjast, einn hætti við þáttöku, annar hafði of mikið kalíum í sermi og enn einn hafði hjartsláttartruflanir. Einn hætti í 10. viku vegna svima, annar í 13. viku vegna hósta, þriðji í 16. viku vegna kláða og tveir í 22. viku, annar vegna of hás blóðþrýstings og hinn vegna meiðsla og utanheilamengisblæðingar.

Tuttugu og fjórir þátttakendur luku rannsókninni og miðast frekari úrvinnsla við þann hóp. Honum var skipt af handahófi í hóp A (13 sjúklingar, allt karlar) og hóp B (11 sjúklingar, þar af tvær konur). Meðalaldur beggja hópa var 63 ár. Meðalþyngd var 90 kg (A) og 87 kg (B).

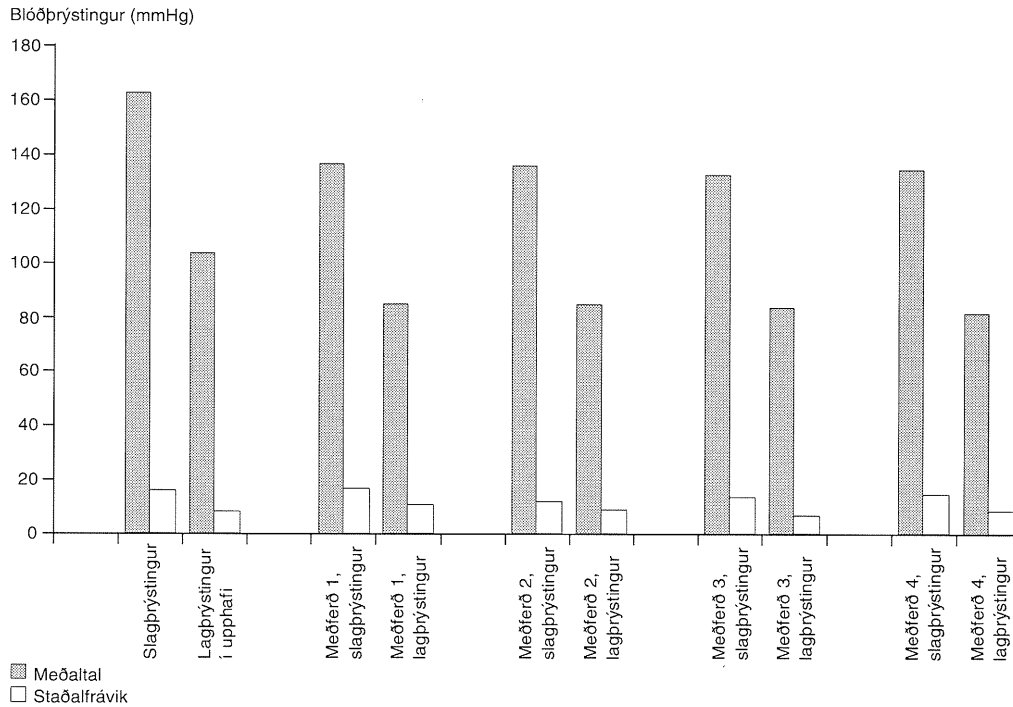
Delta h/f framleiddi lyfin sem notuð voru í rannsókninni.

Frá <sup>1)</sup>lyflækningadeild Landspítala, Háskóli Íslands, <sup>2)</sup>lyflækningadeild Borgarspítala. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Pórrður Harðarson, lyflækningadeild Landspítalans, 101 Reykjavík.

Hópur A																												
Meðferð 1					Meðferð 2					Meðferð 3					Meðferð 4													
E 10 mg + H 12,5 mg					E 10 mg + H 25 mg					E 20 mg + H 12,5 mg					E 20 mg + H 25 mg													
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Án lyfja					E 10 mg + H 25 mg					E 10 mg + H 12,5 mg					E 20 mg + H 25 mg					E 20 mg + H 12,5 mg								
a.m.k. 4 vikur					Meðferð 2					Meðferð 1					Meðferð 4					Meðferð 3								
Hópur B																												

E= Enalapríl  
H= Hýdróklórtíasið

Mynd 1. Blóðþrýstingur fyrir og á meðferð.



Mynd 2. Blóðþrýstingur í lok hvernar meðferðar auk blóðþrýstings í upphafi meðferðar.

**Meðferð:** Í öllum tilvikum var töku háþrýstingslyfja hætt, að minnsta kosti í fjórar vikur. Eftir það fékk hópur A lyfin í eftirfarandi röð (mynd 1): Enalapríl (E) 10 mg + hýdróklórtíasið (H) 12,5 mg (meðferð 1), E 10 mg + H 25 mg (meðferð 2), E 20 mg + H 12,5 mg (meðferð 3) og E 20 mg + H 25 mg (meðferð 4). Hópur B tók lyfin þannig: E 10 mg + H 25 mg, E 10 mg + H 12,5 mg, E 20 mg + H 25 mg og E 20 mg + H 12,5 mg. Engri annari blóðþrýstingslækkandi meðferð

var beitt og enginn þátttakenda fékk kalíum. Skammtastærðum var breytt á sex vikna fresti. Öll rannsóknin tók því 28 vikur. Rannsóknin var tvíblind.

**Mælingar og efirlit:** Blóðþrýstingur þátttakenda var mældur með kvikasilfursmæli liggjandi og standandi eftir fimm mínútna hvíld. Fimmta hljóð Korotkoffs var notað til marks um lagþrýsting. Sami hjúkrunarfræðingur framkvæmdi allar mælingarnar. Þátttakendur komu til mælingar

að minnsta kosti í lok fjórðu, 10., 16., 22. og 28. viku, það er að segja fyrir lyfjameðferð og í lok hverrar meðferðarlotu. Í hvert skipti voru þátttakendur spurðir um 31 hugsanlega hjáverkun (sjá viðbæti), meðal annars einkenni lagþrýstings, vöðvaverki, sinadrátt, hósta, gigtverki, húðbreytingar. Allar hjáverkanir voru flokkaðar í smáþægindi og veruleg óþægindi.

Fyrir lyfjagjöf voru eftirfarandi mælingar gerðar á sermi: Glúkósi, kreatínín, þvagsýra, kalíum, bikarbónat, kólesteról, HDL kólesteról, þríglýceríð, alkalískur fosfatasi, G-GT og ASAT. Sömu mælingar voru gerðar í 28. viku. Í lok fimmtu viku var mælt kreatínín og kalíum og þær mælingar endurteknar auk kólesteról og þríglýceríð mælinga í lok 10., 16. og 22. viku.

*Tölfræði:* Niðurstöður mælinga voru táknaðar sem meðaltal ásamt staðalfrávikum. Samanburður breytna var gerður með þöruðu t-prófi Students og ANOVA greiningu.

## NIÐURSTÖÐUR

Tafla I sýnir meðalblóðþrýsting hópanna tveggja fyrir upphaf meðferðar og í lok hvers meðferðartímabils. Blóðþrýstingur bæði í liggjandi og standandi stöðu var lægri á meðferð 1 en fyrir meðferð, en engin marktæk breyting varð þótt lyfjaskammtar E og H væru auknir, eins og gert var í meðferðum 2, 3 og 4. Nánast engin breyting varð á liggjandi blóðþrýstingi, en smávægileg ómarktæk lækkun varð á blóðþrýstingi mældum í standandi stöðu. Mynd 2 sýnir blóðþrýsting liggjandi fyrir meðferð og í lok hverrar meðferðarlotu.

Tafla II sýnir tíðni hjáverkana eftir meðferðarlotum. Algengustu kvartanirnar voru svimi, sinadráttur, nefstífla, þreyta, andvaka og liðverkir. Tíðni "verulegra óþæginda" var langhæst við meðferð 4, en næst hæst við meðferð 2. Dreifing niðurstaðnanna er þó svo mikil að mismunurinn er ekki marktækur. Í 75% tilvika var tíðni "verulegra óþæginda" hæst við meðferð 4, en í 25% tilvika við meðferð 2. Þessar meðferðarlotur eiga það sameiginlegt að skammtar H voru hærri en við meðferð 1 og 3. Við meðferð 4 var hæst tíðni eftirfarandi hjáverkana (sjá viðbæti): Hjáverkun nr. 7 (svimi), 11 (sinadráttur), 14 (nefstífla), 21 (þreyta), 26 andvaka, 28

Tafla 1. Blóðþrýstingur fyrir og á meðferð.

	Hópur A mmHg	Hópur B mmHg	Hópur C mmHg
<i>Án lyfja:</i>			
Slagþrýstingur liggjandi	165	160	163
Lagþrýstingur liggjandi	103	105	104
Slagþrýstingur standandi	157	155	156
Lagþrýstingur standandi	106	103	105
<i>Meðferð 1:</i>			
Slagþrýstingur liggjandi	144	129	137
Lagþrýstingur liggjandi	89	81	85
Slagþrýstingur standandi	135	135	135
Lagþrýstingur standandi	92	88	90
<i>Meðferð 2:</i>			
Slagþrýstingur liggjandi	137	135	136
Lagþrýstingur liggjandi	85	85	85
Slagþrýstingur standandi	137	125	131
Lagþrýstingur standandi	87	85	86
<i>Meðferð 3:</i>			
Slagþrýstingur liggjandi	134	132	133
Lagþrýstingur liggjandi	83	85	84
Slagþrýstingur standandi	130	131	130
Lagþrýstingur standandi	85	86	85
<i>Meðferð 4:</i>			
Slagþrýstingur liggjandi	139	130	135
Lagþrýstingur liggjandi	84	80	82
Slagþrýstingur standandi	132	121	127
Lagþrýstingur standandi	84	81	83

Tafla II. Hve oft viðkomandi meðferð veldur flestum hjáverkunum.

	Smáþægindi (%)	Veruleg óþægindi (%)	Bæði smá- og veruleg óþægindi (%)
Meðferð 1	16,7	0,0	13,2
Meðferð 2	30,0	25,0	28,9
Meðferð 3	40,0	0,0	31,6
Meðferð 4	13,3	75,0	26,3

Meðaltal hjáverkanafjölda (allt að 31) með staðalfrávikum.

	Engar aukaverkanir	Smáþægindi	Veruleg óþægindi
Meðferð 1	93,63 (6,85)	6,25 (6,87)	0,12 (0,63)
Meðferð 2	91,31 (8,27)	8,30 (8,15)	0,39 (1,21)
Meðferð 3	91,78 (7,06)	8,08 (7,01)	0,14 (0,76)
Meðferð 4	92,20 (6,71)	6,74 (5,97)	1,06 (2,33)

(verkur í liðum). Fyrir upphaf meðferðar höfðu allir þátttakendur eðlileg gildi kalíums, bikarbónats, HDL kólesteróls og lifrarprófa, nema tveir sem höfðu hækkuð serumgildi alkalísks fosfatasa (153 og 160 einingar) og einn hækkuð ASAT gildi (185 einingar) og einn aukið G-GT (62 einingar). Einn hafði aukið kólesteról í sermi (8,1 mmól/L).

Engin marktæk breyting hafði orðið á þessum breytum við lok meðferðar. Hins vegar jókst meðalgildi glúkósa úr  $5,1 \pm 1,3$  mmól/L í  $5,8 \pm 1,9$  mmól/L ( $p < 0,01$ ), kreatínin úr  $99,0 \pm 25,6$  mmól/L í  $107,7 \pm 26,5$  mmól/L ( $p < 0,05$ ) og þvagsýru úr  $0,35 \pm 0,06$  mmól/L í  $0,40 \pm 0,08$  mmól/L ( $p < 0,01$ ). Einn hafði hækkaða glúkósu í upphafi meðferðar,  $10,5$  mmól/L, en  $13,6$  við lok meðferðar og tveir höfðu aukið kreatínin  $145$  og  $187$  mmól/L, en  $108$  og  $191$  í lokin. Í meðferðarloftum 1, 2, og 3 urðu engar marktækar breytingar á kalíumi og kreatínini. Engin kalíumgildi mældust lægri en  $3,3$  mmól/L og aðeins átta mælingar voru á bilinu  $3,3 - 3,4$  mmól/L.

### UMRÆÐA

Rannsókn þessi sýnir að skammta-/verkunarkúrfa E og H er næstum flöt við hærri skammta en  $10 + 12,5$  mg á dag, að minnsta kosti ef blóðþrýstingur er mældur í liggjandi stöðu. Blóðþrýstingur lækkaði nokkuð mældur í standandi stöðu við stærri skammta E og H. Það var hins vegar aðeins við meðferð 4 sem viðbótarþrýstingsfallið nam meira en  $5$  mm Hg, en við þá skammtastærð jukust hjáverkanir. Við stærstu skammtana jókst mismunur slagþrýstings liggjandi og standandi úr  $2$  mm Hg við meðferð 1 í  $8$  mm Hg og er óvíst hvort slíkt þrýstingsfall telst æskilegt.

Tíðni "verulegra hjáverkana" reyndist langmest við meðferð 4. Allar eru þær þekktir fylgikvillar háþrýstingsmeðferðar almennt, svo sem svimi og þreyta, og tíasíðmeðferðar sérstaklega, svo sem verkur í liðum vegna aukinnar þvagsýru í sermi og sinadráttur, sem oft er tengdur truflun á elektrólýtum. Þrátt fyrir aukningu hjáverkana með hækkingu skömmtum reyndist hún ekki marktæk vegna mikillar dreifingar og yfirleitt fárra hjáverkana. Marktæk aukning varð á þvagsýru, kreatínini og glúkósu í sermi í rannsókninni og er þar um að ræða þekktar verkanir tíasíða, þó er talið að AUB-lyf dragi úr þvagsýruhækkun af völdum tíasíða (4). Engar marktækar breytingar urðu á meðalkalíumi í sermi þótt sveiflur yrðu á gildum hjá einstaka þátttakanda. Aðeins einn þátttakandi kvartaði um hósta sem er þekkt hjáverkun AUB-lyfja.

Ekki er vitað um aðrar rannsóknir sem hafa beinst að því að finna heppilegustu

samsetningu E og H, þótt lyfin séu mikið notuð saman gegn háþrýstingi. Sassano og félagar (3) sýndu fram á að ekkert væri unnið við að auka skammta E upp fyrir  $20$  mg á dag og mun áhrifaríkari kostur að gefa H með E. Í rannsókn Jones og féлага (5) kom einnig fram að unnt er að komast af með minni E skammta ef H er gefið með. Svipað kom fram í kanadískri rannsókn (6). Þó er E eitt sér líklega öllu virkara en atenólól (7) sem oft hentar vel við háþrýstingi og er mikið beitt meðal annars hérlendis. Dahlöf og félagar (8) sýndu fram á að  $12,5$  mg skammtur af H dygði jafn vel og  $25$  mg til að magna verkun E í háþrýstingi, en þeir prófuðu hins vegar ekki mismunandi E skammta. Þetta samrýmist þeirri stefnu síðustu ára að reyna að komast af með litla tíasíðskammta. Þó eru ekki allar rannsóknir samhljóða um að ekkert sé unnið við að gefa H í stórum skömmtum (9). Vera má að samsetning E og H geri verkunarkúrfur beggja lyfjanna flatari.

Tíðni hjáverkana af E+H var svipuð og áður hefur verið lýst (10). Sama er að segja um mælibreytur í sermi.

E dregur úr aukningu glúkósa og þvagsýru og lækkun kalíumgilda af völdum tíasíða (11). Aukning á kólesteróli í sermi sem oft fylgir tíasíðgjöf kom heldur ekki fram. Gjölf AUB-lyfja tefur framgang nýrnaskemmda hjá sykursjúkum með háþrýsting (12). Loks eru AUB-lyf meðal hinna áhrifaríkustu til að draga úr slegilsþykkun í háþrýstingi (13) og notkun E dregur úr dánartíðni af völdum hjartabilunar (14).

Í stuttu máli virðist lítið gagn í því að auka skammta E og H í vægum eða meðalsvæsum háþrýstingi umfram  $10$  mg +  $12,5$  mg á dag. Náist ekki viðunandi árangur með þessum skömmtum er reynandi að bæta við þriðja lyfi eða skipta um lyf. Þessi niðurstaða styrkist enn frekar vegna vaxandi hjáverkana (og kostnaðar) við gjölf stærri skammta. Áhugavert væri að rannsaka verkun enn minni H skammta, til dæmis  $6,25$  mg á dag.

### ÞAKKIR

Höfundar vilja þakka Guðbjörgu Eddu Eggertsdóttur fyrir veitta aðstoð, dr. Stefáni Jökli Sveinssyni fyrir vinnuframlag hans við úrvinnslu gagna og Elísabetu Snorradóttur fyrir ritarastörf.

## SUMMARY

Studies are lacking regarding the optimal combination of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-blockers) and thiazides in mild to moderate hypertension. Therefore a randomized double-blind cross-over study was performed on 24 hypertensive patients who were randomized to group A, 13 patients, and group B, 11 patients, all except two were males.

Group A received enalapril (E) 10 mg + hydrochlorothiazides (H) 12.5 mg (regime 1), E 10 mg + H 25 mg (regime 2), E 20 mg + H 12.5

mg (regime 3) and E 20 mg + H 25 mg (regime 4). Each regime lasted four weeks. For group B regimes 1 and 2 and 3 and 4 were switched. The patients were interviewed with regard to 29 potential side-effects, each classified minor or major and several biochemical variables were measured.

A significant fall of blood pressure was found at regime 1 in comparison with control values: supine (mean) 163/104 vs 137/85 mm Hg and standing 156-105 vs 135/90 mm Hg. However, no significant blood pressure fall was produced

## Viðbætur

Rannsókn á enalapríli og hýdróklórtíasiði við háþrýstingi. Aukaverkanaeyðublað.

Sjúklingur nr. \_\_\_\_\_

Dags. \_\_\_\_\_

Merki: Nei = 1

Já (smáþægindi) = 2

Já (veruleg óþægindi) = 3

Algengar spurningar koma fyrst

1. Hefur þú haft nokkrar aukaverkanir af lyfjunum?  
Ef já hvers konar óþægindi? \_\_\_\_\_

Nú spyr ég um veikindi eða óþægindi sem þú hugsanlega hefur haft síðustu sex vikur:

2. Líður þér betur eða verr en við síðustu heimsókn? Betur/verr/eins \_\_\_\_\_
3. Hefur þú verið móður með pípi og sogum fyrir brjósti, átt erfitt með andardrátt? \_\_\_\_\_
4. Hefur þú fundið fyrir hægum hjartslætti? \_\_\_\_\_
5. Hefur þú fundið fyrir hröðum hjartslætti? \_\_\_\_\_
6. Hefur þú fundið fyrir óreglulegum eða þungum hjartslætti? \_\_\_\_\_
7. Hefur þú fengið svima yfir höfuð eða sortnað fyrir augum þegar þú ríst upp? \_\_\_\_\_
8. Hefur þú fundið fyrir roða í andliti? \_\_\_\_\_
9. Hefur þú fengið verk í kálfana við að ganga upp brekku eða upp stiga,  
eða við göngu hratt á jafnsléttu? \_\_\_\_\_
10. Hefur þú þreytu í vöðvum við áreynslu? \_\_\_\_\_
11. Hefur þú fundið fyrir sinadrætti? \_\_\_\_\_
12. Er þér kalt á höndum og fótum? \_\_\_\_\_
13. Hefur þú haft hósta, ertingu í hálsi eða slímuppgang, án þess að vera kvefaður? \_\_\_\_\_
14. Hefur þú fundið fyrir nefstíflu? \_\_\_\_\_
15. Hefur þú fundið fyrir breytingum á bragðskyni? \_\_\_\_\_
16. Hefur þú verið þurr í munni? \_\_\_\_\_
17. Hefur þú haft ógleði? \_\_\_\_\_
18. Hefur þú haft magaverk? \_\_\_\_\_
19. Hefur þú haft niðurgang? \_\_\_\_\_
20. Hefur þú haft hægðatregðu? \_\_\_\_\_
21. Hefur þú verið óvenju þreyttur? \_\_\_\_\_
22. Hefur þú fundið fyrir höfuðverk? \_\_\_\_\_
23. Hefur þú verið óvenju taugatrekktur? \_\_\_\_\_
24. Hefur þú verið niðurdreginn? \_\_\_\_\_
25. Hefur þú átt erfitt með svefn á kvöldin? \_\_\_\_\_
26. Hefur þú vaknað oft á nóttu? \_\_\_\_\_
27. Hefur þú haft martröð? \_\_\_\_\_
28. Hefur þú fengið skyndilega sáran verk í stórutálið eða aðra liði? \_\_\_\_\_
29. Hefur þú fundið fyrir breytingum á kynlífi? \_\_\_\_\_
30. Hefur þú haft þurk eða ertingu í augum? \_\_\_\_\_
31. Hefur þú haft útbrot eða kláða í húð? \_\_\_\_\_

by further increasing the dose. A non-significant tendency to more numerous and more severe side-effects was observed at the higher doses of H. In addition, higher H doses were associated with significant increases in serum creatinine, uric acid and glucose.

Little is gained by increasing the dose of enalapril and hydrochlorothiazide above 10 mg and 12.5 mg. Higher doses are associated with elevated cost, metabolic disturbances and probably more numerous side-effects.

#### HEIMILDIR

1. Lessem JN, Rucinka E, Vickers FF, Espie J, Sromovsky JA. Long-term enalapril – a new converting enzyme inhibitor – in the treatment of mild to moderate essential hypertension. Results of a worldwide multiclinic study. *Clin Exp Hypertens (A)* 1985; 7: 1515-39.
2. Sassano P, Chatellier G, Billaud E, Alhenc Gelas F, Corvol P, Mendard J. Treatment of mild to moderate hypertension with or without the converting enzyme inhibitor enalapril as the first step. A six-month double-blind trial. *Am J Med* 1987; 83: 227-35.
3. Sassano P, Chatellier G, Billaud E, Corvol P, Ménard J. Comparison of increase in the enalapril dose and addition of hydrochlorothiazide as second-step treatment of hypertensive patients not controlled by enalapril alone. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 314-9.
4. Vaisse B, Souchet T, Delage Y, Poggi L. Étude comparative de l'énalapril, de l'hydrochlorothiazide et de leur association dans le traitement de l'HTA essentielle. *Ann Cardiol Angéiol* 1991; 40: 51-4.
5. Jones DW, Sands CD. Treatment of essential hypertension in Asians: Enalapril as monotherapy versus combination therapy with hydrochlorothiazide. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 127-30.
6. The Enalapril-Hydrochlorothiazide in Essential Hypertension Canadian Working Group. Enalapril and enalapril-hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *Clin Ther* 1993; 15: 364-73.
7. Helgeland A, Hagelund CH, Strømmen R, Tretli S. Enalapril, atenolol and hydrochlorothiazide in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1986; i: 872-5.
8. Dahlöf B, Hansson L, Acosta JH, et al. Controlled trial of enalapril and hydrochlorothiazide in 200 hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1988; 1: 38-41.
9. Magee PFA, Freis ED. Is low-dose hydrochlorothiazide effective. *Hypertension* 1986; Suppl. II: 135-9.
10. Strocchi E, Bossini A, Ranieri G, Filitti V. Efficacy and tolerability of enalapril (20 mg) / hydrochlorothiazide (12.5 mg) combination therapy in essential hypertension. *Clin Ther* 1991; 13: 737-46.
11. Prince MJ, Stuart CA, Padia M, Bandi Z, Holland OB. Metabolic effects of hydrochlorothiazide and enalapril during treatment of the hypertensive diabetic patient. Enalapril for hypertensive diabetics. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2363-8.
12. Parving HH, Anderson AR, Smidt UM, et al. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1985; i: 1175-9.
13. Dahlöf B, Hansson L. Regression of left ventricular hypertrophy in previously untreated essential hypertension: Different effects of enalapril and hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 1992; 10: 1513-24.
14. Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.