

Estudo Comparativo Duplo-Cego da Eficácia e Segurança do Cilazapril Comparadas à Nifedipina "Retard" no Tratamento da Hipertensão Arterial Leve e Moderada

Iván F. Velasco-Cornejo, Décio Mion Jr, Luis Cuadrado Martin, Taís Tinucci, Maristela Sampaio, Istênio J. Pascoal, Rita C. Athanázio-Heliodoro, Marcello Marcondes, Roberto J. S. Franco
São Paulo, SP, Botucatu, SP

Objetivo - Avaliar a eficácia anti-hipertensiva e segurança do cilazapril vs. nifedipina retard para tratamento da hipertensão arterial (HA) leve e moderada.

Métodos - Foram randomizados 40 pacientes ambulatoriais portadores de HA leve e moderada (diastólica: 95-115mmHg) que, após 15 dias de placebo, iniciaram tratamento, dose única diária, com cilazapril 2,5mg (n=20) ou nifedipina "retard" 20mg (n=20) por 4 semanas. A seguir, aqueles que não normalizaram a pressão (diastólica \leq 90mmHg) receberam, 2 vezes ao dia, cilazapril 2,5mg ou nifedipina 20mg, completando 10 semanas de estudo. Realizou-se avaliação clínica antes e quinzenalmente após o início da medicação e laboratorial nas semanas 0, 4 e 10.

Resultados - A pressão arterial ao final do placebo não foi diferente entre os grupos (cilazapril $151 \pm 14/103 \pm 5$; nifedipina $157 \pm 17/108 \pm 7$ mmHg, $p > 0,05$), porém a redução da diastólica já na 2ª semana, foi estatisticamente significativa (cilazapril 95 ± 9 ; nifedipina 90 ± 11 mmHg, $p < 0,05$, comparada com a semana 0), mantendo-se a significância durante todo o tratamento nos 2 grupos estudados. Obteve-se normalização pressórica em 58% dos pacientes com cilazapril e em 81% com nifedipina. Nos 2 grupos as avaliações laboratoriais não apresentaram alterações significantes. Seis (16%) pacientes do grupo cilazapril e 15 (39%) do grupo nifedipina relataram reações adversas, porém sem diferença entre os grupos.

Conclusão - O cilazapril em dose oral de 2,5 a 5mg/d normalizou a pressão arterial em 58% de portadores de HA leve e moderada, com eficácia comparável a 20-40mg/d de nifedipina "retard". O tratamento com cilazapril não alterou os parâmetros bioquímicos, e teve baixa incidência de efeitos colaterais.

Palavras-chave: cilazapril, nifedipina, inibidor de enzima conversora de angiotensina

Double-Blind Comparative Study of Efficacy and Safety of Cilazapril Compared to Nifedipine Retard in the Treatment of Mild and Moderate Hypertension

Purpose - To evaluate the antihypertensive efficacy and safety of cilazapril compared to nifedipine retard in mild to moderate hypertension.

Methods - forty randomized out-patients with mild moderate hypertension, diastolic pressure (DP) between 95 and 115mmHg, with placebo for 15 days were randomized and allocated for treatment, double-blind, once daily with cilazapril 2.5mg (n=20) or nifedipine retard 20mg (n=20) for four weeks. The non-responders (DP > 90mmHg) had the dosage increased twice, b.i.d., while responders were maintained up to 10 weeks. Clinical visits were performed before, at baseline and every two weeks and the laboratory test was performed after placebo run-in, 4th and 10th weeks of treatment.

Results - The blood pressure (BP) were similar between groups at the end of the placebo (cilazapril $151 \pm 14/103 \pm 5$ - nifedipine $157 \pm 17/108 \pm 7$ mmHg, $p > 0.05$). DP decreased already at second weeks (cilazapril 95 ± 9 - nifedipine 96 ± 11 mmHg, $p < 0.05$, compared to week 0) in both groups at the end of study with no difference inter groups. BP normalization was obtained in 58% of the patients with cilazapril and in 81% in the nifedipine group. Adverse biochemical effects were not observed in any group. Six (16%) patients of the cilazapril and 15 (39%) of nifedipine related collateral events, although no difference were observed between groups.

Conclusion - Cilazapril 2.5 to 5mg normalized BP in 58% of mild and moderate hypertension patients, and this efficacy was similar to sustained-release nifedipine 20 to 40mg. Cilazapril had no adverse effects on the biochemical parameters with low incidence of collateral effects.

Key-words: cilazapril, nifedipine retard, angiotensin converting enzyme inhibitor

Arq Bras Cardiol, volume 62 (nº3), 159-164, 1994

são arterial (HA) ^{1,2}. Atuam, diminuindo a resistência vascular periférica, preservando ou melhorando o débito cardíaco e fluxo sanguíneo aos órgãos durante o repouso e exercício. Desde a introdução do captopril como o primeiro IECA oral para o tratamento da HA ³, novos compostos do mesmo grupo foram desenvolvidos ⁴⁻⁶, entre os quais o cilazapril. Este inibidor não-sulfidrílico, inicialmente sob forma inativa, é hidrolisado *in vivo* a metabólito ativo, o cilazaprilato diácido ^{6,7}. A meia-vida longa do cilazapril, como componente inicial de 2h e outro tardio de 30-50h, torna possível sua utilização em dose única diária ⁵⁻¹⁰. Embora não sendo propriedade exclusiva, a partir de estudos originais com cilazapril, foi descrita a ação dos IECA sobre o endotélio vascular ¹¹⁻¹³. Observou-se que estes compostos têm as propriedades de prevenir a infiltração de macrófagos no espaço subendotelial ¹⁴, diminuir a hipertrofia da camada média arterial e impedir a proliferação da íntima, independente da redução da pressão arterial (PA) ^{7,15-18}.

O cilazapril tem sido testado principalmente em estudos clínicos não comparativos ^{5,7,9,19,20}. Quando comparado a outros anti-hipertensivos, nas doses de 2,5 a 5mg uma vez ao dia, mostrou eficácia terapêutica semelhante a 25 a 50mg/dia de hidroclorotiazida, 80 a 160mg/dia de propranolol, 25 a 60mg/dia de captopril, 50 a 100mg/dia de atenolol ou 10 a 20mg/dia de enalapril ^{5,7,21,22}. O objetivo do presente trabalho, duplo-cego, foi o de comparar a eficácia anti-hipertensiva, segurança, efeitos metabólicos e colaterais do cilazapril com a nifedipina de liberação lenta na HA leve e moderada.

Métodos

Participaram do estudo 40 pacientes, 20 homens e 20 mulheres, com diagnóstico de HA leve e moderada não complicada (OMS estádios I e II) com idade entre 21 a 62 anos e que, ao final de um período placebo de 2 semanas, apresentaram níveis médios de PA diastólica entre 95 a 115mmHg (fase V de Korotkoff), utilizando manômetro de coluna de mercúrio, manguito de 12 x 23cm, na posição sentada, braço direito, em 2 tomadas consecutivas realizadas no Ambulatório de Hipertensão da Disciplina de Nefrologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da UNESP (Botucatu) e Faculdade de Medicina da USP (São Paulo). Foram excluídos pacientes com história de angina instável, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio recente, eventos cerebrovasculares, hipersensibilidade a IECA ou antagonista do cálcio, edema angioneurótico, pacientes em uso de anti-inflamatórios não-hormonais, doença renal (creatinina plasmática >140 µmol/l), doenças respiratórias, hepáticas, gastrintestinais, neurológicas, hematológicas, car-diovasculares, auto-imunes, metabólicas ou endócrinas, abuso de drogas ou álcool, além de mulheres grávidas ou em período de lactação. O estudo foi feito sob as condições da declaração de Helsinque/Tóquio/Veneza. Todos os indivíduos es-

tudados foram devidamente informados e deram sua aprovação escrita para participar no estudo, que foi aprovado por Comitês de Ética dos hospitais participantes.

Após um período de 2 semanas sem medicação, foi realizada consulta com anamnese, avaliação clínica e determinação dos parâmetros de laboratório. A seguir, os pacientes foram randomizados e receberam 2,5mg de cilazapril (grupo cilazapril) com 20 pacientes ou 20mg de nifedipina de liberação lenta (grupo nifedipina) também com 20 pacientes. A medicação foi administrada sob forma de comprimido, dose única pela manhã, de acordo com a randomização e com esquema duplo-cego. As visitas de avaliação foram realizadas a cada 2 semanas, depois do início da terapêutica, durante período de 10 semanas. Se houvesse controle insatisfatório da PA (diastólica >90mmHg) na semana 4, a dose era duplicada. Caso houvesse piora do controle pressórico com níveis de diastólica >115mmHg, aparecimento de efeito colateral grave, violação do protocolo, decisão pessoal, insuficiência cardíaca (New York Heart Association, classe III ou IV), frequência cardíaca abaixo de 50bpm, ou outro critério médico que envolvesse risco, o paciente era imediatamente excluído do estudo e tratado com outra droga. Nas consultas de controle, os exames físico e laboratorial eram acompanhados de medidas de peso, frequência cardíaca e PA. Como reações adversas foram consideradas aquelas referidas espontaneamente pelos pacientes, catalogadas pelos investigadores como prováveis, possíveis ou remotas com relação à droga utilizada e, de acordo com a severidade em leves (sinal ou sintoma tolerável), moderadas (desconforto suficiente para interferir nas atividades habituais) e severas (incapacidade para desempenhar as atividades habituais).

Para se avaliar as alterações metabólicas e/ou colaterais foram realizados os seguintes exames laboratoriais nas semanas 0, 4 e 10 do estudo: hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, plaquetas, bilirrubina total, fosfatase alcalina, SGOT, SGPT, creatinina sérica, LDH, uréia, sódio, potássio, glicemia e exame de urina tipo I. Os métodos estatísticos empregados foram o de análise de variância, com o teste de Bonferroni para dados pareados e não-pareados, teste exato de Fisher para análise de proporções e teste do "qui-quadrado" para comparação de frequências. Foi considerado nível de significância estatística os valores de $p < 0,05$. Os resultados são apresentados sob forma de média \pm desvio-padrão.

Resultados

Dos 40 pacientes estudados, 37 terminaram o estudo e 3 foram retirados, 1 por abandono e 2 por violação do protocolo (fig. 1). Dentre os participantes que tomaram cilazapril, 8 (42%) completaram o estudo, recebendo 2,5mg/d de cilazapril e os 11 restantes (58%) precisaram aumentar a dose para 5mg/d. Dentre os pacientes tra-

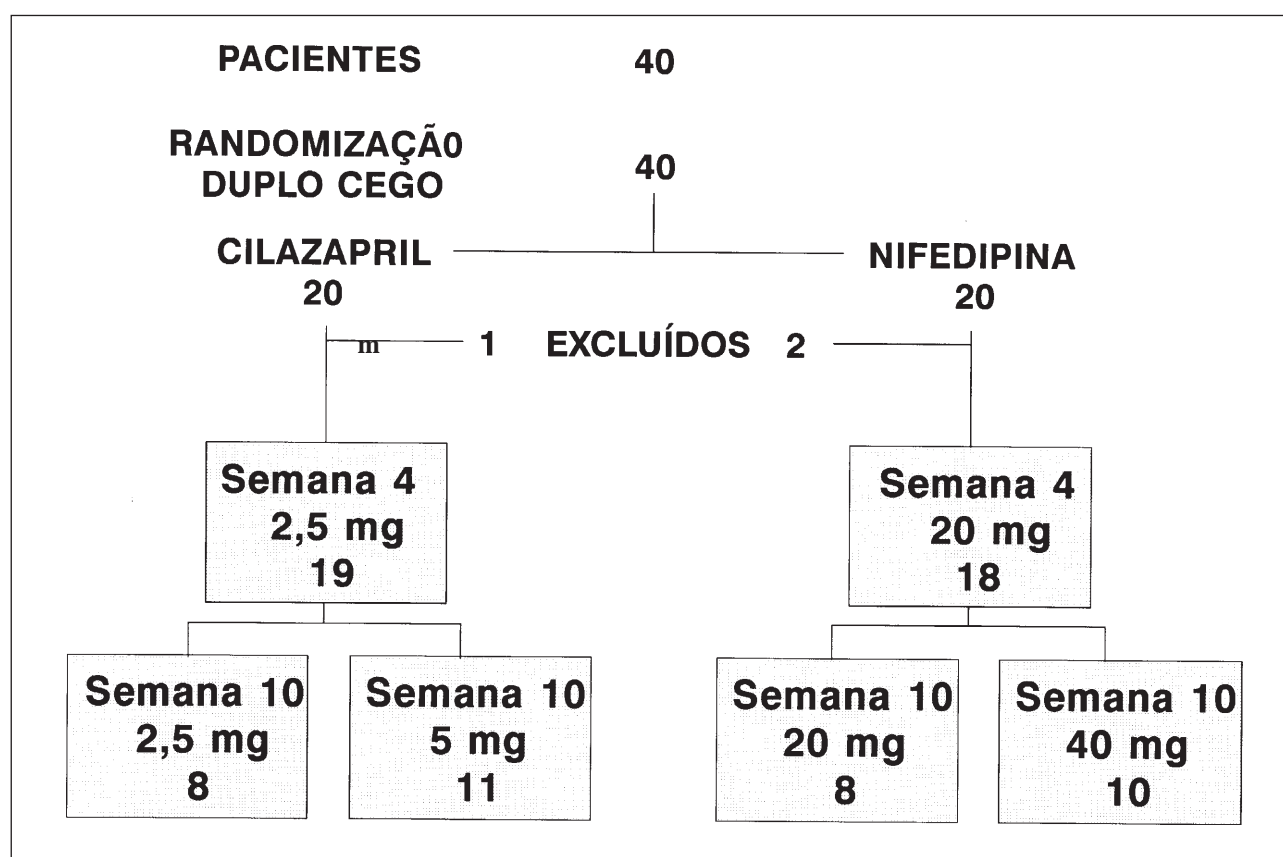


Fig. 1 - Esquema evolutivo do número de pacientes e da dose utilizada de cilazapril ou nifedipina, durante as 10 semanas de estudo.

tados com nifedipina, 18 completaram o estudo, sendo que 8 (44%) controlaram sua PA com 20mg/d e em 10 (56%) foi necessário duplicar a dose.

A tabela I indica as características clínicas dos pacientes hipertensos de acordo com o tratamento, observando-se que ambos os grupos foram similares com relação a sexo, idade, peso, altura, frequência cardíaca e PA sistólica e diastólica, não se encontrando diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A PA, após período placebo no grupo cilazapril, foi de $151 \pm 14 / 103 \pm 5$ e no grupo nifedipina foi $157 \pm 17 / 106 \pm 7$ mmHg ($p > 0,05$). Na figura 2 está registrada a evolução da pressão sistólica e diastólica nos 2 grupos durante o tratamento. Houve queda significativa da PA sistólica e diastólica na 2ª semana de tratamento, excetuando-se a sistólica no grupo cilazapril ($142 \pm 15 / 95 \pm 9$ mmHg, com cilazapril e $144 \pm 17 / 96 \pm 11$ mmHg, com nifedipina). A pressão permaneceu significativamente mais baixa do que na semana 0 durante todo o período de tratamento, apresentando os menores valores na 10ª semana ($135 \pm 16 / 91 \pm 9$ mmHg, com cilazapril e $133 \pm 13 / 89 \pm 11$ mmHg, com nifedipina). Não se observou diferença na PA entre os grupos durante todo período de tratamento. A frequência cardíaca não apresentou variação estatisticamente significativa, quando comparada a semana 0 ou comparando-se os 2 grupos. A porcentagem de normalização da PA (diastólica ≤ 90 mmHg) foi de 58% com cilazapril e 61% com nife-

dipina. Quando a análise da queda pressórica foi feita separadamente nos hipertensos leves e moderados, a redução da diastólica nos pacientes tratados com cilazapril foi similar nos hipertensos leves ($n=13$; 99 ± 3 mmHg ao final do período placebo; 88 ± 6 mmHg na semana 10, queda 11 mmHg) e moderados ($n=6$; 110 ± 1 mmHg ao final do período placebo; 97 ± 12 mmHg na semana 10, queda de 13 mmHg). No grupo tratado com nifedipina, a queda da pressão foi mais acentuada nos hipertensos moderados ($n=8$; diastólica 113 ± 5 mmHg na semana 0; 94 ± 7 mmHg na semana 10, queda de 19 mmHg), que nos hipertensos leves ($n=10$; 100 ± 2 mmHg na semana 0; 89 ± 15 mmHg na semana 0, queda de 11 mmHg), porém sem diferença estatística entre os subgrupos.

Tabela I - Características clínicas (média \pm desvio padrão) dos pacientes hipertensos antes do tratamento com cilazapril ou nifedipina após 2 semanas de placebo.

	Cilazapril	Nifedipina
Número	19	18
Sexo (M/F)	11/8	7/11
Idade (anos)	47 \pm 11	47 \pm 12
Peso (kg)	72 \pm 12	69 \pm 14
Altura (cm)	165 \pm 8	161 \pm 10
Pressão arterial		
Sistólica (mmHg)	151 \pm 3	157 \pm 4
Diastólica (mmHg)	103 \pm 1	106 \pm 2
Frequência cardíaca (bpm)	78 \pm 10	77 \pm 10

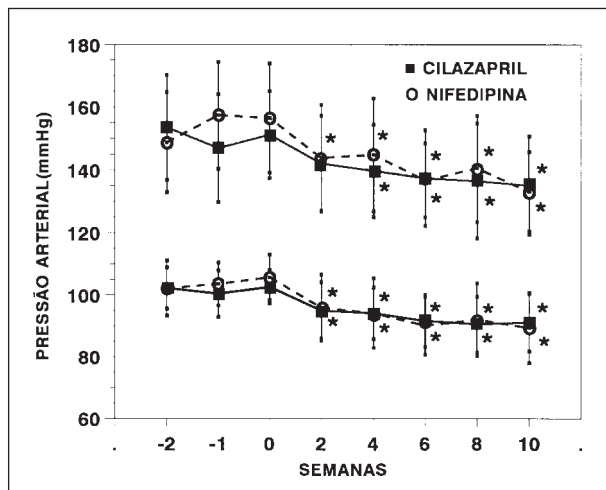


Fig. 2 - Evolução da pressão arterial (mmHg) dos pacientes tratados com cilazapril (■) comparado a nifedipina (○). * $p < 0,05$ comparado com semana 0.

A tabela II registra, nas semanas 0, 4 e 10, os exames laboratoriais mais importantes dos pacientes hipertensos de acordo com o tratamento. Não houve variação estatisticamente significativa em nenhum dos parâmetros avaliados, quando comparados com a semana 0 ou entre os grupos.

Reações adversas prováveis, possíveis ou remotas com relação à droga utilizada (tab. III) foram relatados por 3 pacientes no grupo cilazapril (16%) e 7 no grupo nifedipina (39%). Apesar da diferença numérica ser expressiva, não houve diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($\chi^2 = 1,5$). A reação adversa mais comum registrada durante a terapia com nifedipina foi cefaléia (17% dos pacientes), contra 5% do mesmo sintoma no grupo cilazapril. A porcentagem de ocorrência das outras reações no grupo cilazapril foi 5% para cada uma delas. A discriminação das reações adversas em relação à droga administrada está registrada na tabela IV.

Discussão

Este estudo mostrou que após 10 semanas de tratamento, o cilazapril foi igualmente efetivo como agente anti-hipertensivo à nifedipina tanto nos níveis de redução quanto nos períodos de normalização da PA em população de pacientes hipertensos leves e moderados sem complicações. No grupo cilazapril, foi relatado discreto número de reações adversas que foram bem toleradas, além de não se registrar alterações nos parâmetros laboratoriais considerados.

A ação farmacológica do cilazapril, inibindo a ECA, interrompe a cascata do sistema renina-angiotensina. A redução pressórica é consequência da diminuição da vasoconstrição causada pela angiotensina II e consequente ação sobre a secreção de aldosterona, além de diminuir a degradação de bradicinina que, por sua vez, pode influir, aumentando a síntese de prostaglandinas, como já demonstrado com outros IECA⁷. Por sua vez, a nifedipina é um bloqueador dos canais lentos do cálcio, que atua inibindo o fluxo transmembranoso desse íon para a musculatura lisa e cardíaca, sem alterar a concentração sérica de cálcio. Reduz a resistência vascular periférica,

Tabela III - Número de pacientes com reações adversas prováveis, possíveis ou remotas durante tratamento com cilazapril ou nifedipina.

	Cilazapril (19 pacientes)	Nifedipina (18 pacientes)
Rubor facial	1	1
Cefaléia	1	3
Edema pré-tibial	1	1
Taquicardia	1	0
Precordialgia	1	1
Edema facial	1	0
Cansaço	0	1
Arritmia	0	1
Mal estar	0	2
Náusea	0	1
Tontura	0	2
Escotoma	0	1
Rubor generalizado	0	1
Total de reações adversas	6	15
Total de pacientes acometidos	3	7

Tabela II - Exames laboratoriais durante o tratamento com cilazapril ou nifedipina nas semanas 0, 4 e 10.

	Cilazapril			Nifedipina		
	Semana 0	Semana 4	Semana 10	Semana 0	Semana 4	Semana 10
Sódio(mEq/L)	138±1	140±1	139±1	139±1	140±1	138±1
Potássio(mEq/L)	4±0,1	4,1±0,1	4,3±0,1	4,4±0,1	4,3±0,1	4,2±0,1
Glicemia(mmol/L)	5,6±0,1	5,3±0,1	5,6±0,2	5,9±0,2	5,6±0,2	5,5±0,3
Creatinina(µmol/L)	89±5	85±5	92±6	80±3	83±4	80±3
Bilirrubina total(µmol/L)	11±7	10±6	9±5	1±8	10±6	11±7
TGO (U/L)	13±13	9±3	9±3	10±3	9±4	10±4
TGP (U/L)	21±29	14±9	12±5	2±5	14±7	14±12
DHL (U/L)	179±62	169±61	161±57	230±220	206±217	165±43
Uréia (mmol/L)	4,8±1,6	5,2±1,7	5,2±1,5	5,7±1,5	5,6±1,5	5,7±1,1

TGO- transaminase glutâmico acética; TGP- transaminase glutâmico pirúvica; DHL- dehidrogenase láctica.

Tabela IV - Discriminação das reações adversas apresentadas pelos pacientes durante tratamento com cilazapril ou nifedipina.

	Cilazapril (19 pacientes)	Nifedipina (18 pacientes)
<i>Grau de severidade</i>		
Leve	4	5
Moderada	2	7
Severa	0	3
<i>Relação com medicação</i>		
Provável	3	6
Possível	2	5
Remota	1	4

o que resulta em queda da PA sistólica e diastólica, com pouca alteração da frequência cardíaca se utilizado sob forma de cápsulas de liberação lenta. Tem sido amplamente estudada desde a década de 70, demonstrando alta eficácia anti-hipertensiva²³. Mundialmente, o uso da nifedipina tem sido associado a uma incidência global de aproximadamente 20% de efeitos colaterais, geralmente ligados à ação vasodilatadora da droga. Os efeitos adversos mais comuns no tratamento com nifedipina são principalmente cefaléia (7%), rubefação (5 a 7%), tontura (3 a 12%), sintomas gastrintestinais (5 a 8%) e edema sem retenção de líquidos (1 a 8%)²⁴. O aumento da dosagem de nifedipina provoca um aumento da incidência de efeitos adversos. A sua vida-média fugaz acarreta desvantagem, pois resulta em posologia fracionada, sendo necessária administração de pelo menos 2 doses diárias.

Quanto a eficácia anti-hipertensiva, obtivemos normalização pressórica de 58% dos pacientes com cilazapril. Kogler⁵ numa revisão de aproximadamente 1200 pacientes hipertensos leves e moderados, mostrou que a eficácia terapêutica com cilazapril como monoterapia, está entre 43 e 62%, portanto comparável aos nossos resultados. Nos pacientes que receberam nifedipina de liberação lenta, obtivemos 61% de normalização pressórica, o que não foi estatisticamente significativo diferente do cilazapril. Embora a nifedipina tenha reduzido significativamente a PA sistólica mais rapidamente que o cilazapril poder-se-ia, em parte, explicar este resultado pelo maior valor da PA sistólica no primeiro, que no grupo que recebeu cilazapril, previamente ao uso de droga ativa.

Alguns pesquisadores constataram que a nifedipina tem um efeito mais acentuado na diminuição da pressão quando a pressão inicial é elevada²⁵⁻²⁹ enquanto os IECA como captopril³⁰ enalapril³¹ ou cilazapril²¹ reduzem a PA na mesma proporção em indivíduos com diversos níveis de hipertensão. Desse modo, os IECA atuam sobre a PA por meio de um mecanismo que normalmente mantém a pressão, enquanto a nifedipina atua numa anormalidade funcional da musculatura vascular que se acentua à medida que a pressão aumenta³¹. Nosso resultado mostrou que o cilazapril teve a mesma proporção de diminuição da pressão nos hipertensos leves e moderados, em

concordância com outros estudos²¹. No grupo nifedipina, a queda da PA foi mais acentuada nos hipertensos moderados, sendo que esta diminuição foi quase o dobro da queda da diastólica do que os hipertensos moderados tratados com cilazapril, porém nenhum dos diferentes subgrupos foi significativamente diferente quando comparados. Portanto, em nosso estudo, a nifedipina diminuiu, na mesma proporção, a pressão em todos os grupos, similarmente ao relatado por outros pesquisadores^{32,33} que não encontraram correlação entre níveis de pressão pré-tratamento e diminuição pressórica durante terapia. Gill e col³⁴ mostraram que estas correlações positivas são matematicamente inevitáveis e podem não ser válidas.

A frequência cardíaca não foi alterada pelo cilazapril, em concordância com outros estudos^{35,36}. A ausência da aceleração cardíaca pode ser explicada em parte pelo aumento do tono parassimpático devido à redução da ação vagolítica da angiotensina II^{7,35,36}. Durante o tratamento prolongado da hipertensão, o cilazapril inibe a resposta simpática à estimulação dos baro-receptores pela manobra de Valsalva, porém, sem afetar a resposta parassimpática da frequência cardíaca⁶ e sem alterar os níveis plasmáticos de noradrenalina^{35,37}. A nifedipina não provocou alterações na frequência cardíaca, resultado similar a trabalhos anteriormente publicados³².

Neste estudo, o cilazapril não causou alterações nos parâmetros bioquímicos estudados, como referido na literatura^{5,7,21,38}, da mesma forma que a nifedipina. Quanto à tolerabilidade, na maioria dos pacientes, o cilazapril foi bem tolerado. Três pacientes (16%) deste grupo e 7 (39%) do grupo nifedipina relataram reações adversas prováveis, possíveis e remotas. O efeito adverso mais comum foi a cefaléia, 17% no grupo nifedipina. Estes resultados são similares a outros anteriormente publicados^{5,7,21,22}. Em estudos comparados com placebo, o tipo e incidência de reações adversas não foram diferentes das referidas com cilazapril^{5,7}. Não existe uma relação clara entre a dosagem do cilazapril e a incidência de efeitos indesejáveis^{5,7}. Embora o grupo nifedipina tenha apresentado um número maior de reações e de paciente com reações adversas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos.

Portanto, os nossos dados mostram que cilazapril apresenta eficácia anti-hipertensiva semelhante à nifedipina de liberação lenta e melhor tolerabilidade no tratamento de pacientes com hipertensão leve e moderada.

Referências

1. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med 1993; 153: 154-83.
2. Kaplan N - Grand rounds from Southwestern. Newer approaches to the treatment of hypertension: part II. Cardiovasc Rev Rep 1987; 8: 25.
3. Mior Jr D, Silva HB, Marcondes M - Captopril na terapêutica da hipertensão.

- são resistente. Estudo multicêntrico. Arq Bras Cardiol 1983; 40: 363-7.
4. Brunner H, Waeber B, Nussberger J - The present molecules of converting enzyme inhibitors. J Cardiovasc Pharmacol 1985;(suppl I): S2-S11.
 5. Kogler P - Cilazapril: a new non-thiol-containing angiotensin-converting enzyme inhibitor. Worldwide clinical experience in hypertension. Am J Med 1989; 87(suppl 6b): 50-5s.
 6. Kleinbloesem C, van Brummelen P, Francis R, Wiegand U - Clinical pharmacology of cilazapril. Am J Med 1989; 87(suppl 6b): 45-9s.
 7. Deget F, Brogden R - Cilazapril: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in cardiovascular disease. Drugs 1991; 41: 799-820.
 8. Rotmensch H, Vlases P, Swanson B et al - Antihypertensive efficacy of once daily MK 521, a new non-sulphydryl angiotensin converting enzyme inhibitor. Am J Cardiol 1984; 53: 116-9.
 9. Kobrin I, Ben-Ishay D, Brampni R et al - Efficacy and safety of cilazapril in elderly patients with essential hypertension. A multicenter study. Am J Med 1989; 87(suppl 6b): 33-6s.
 10. Wellstein A, Essig J, Belz G - Inhibition of angiotensin I response by cilazapril and its time course in normal volunteers. Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 639-44.
 11. Clozel M - Cilazapril and the endothelium. Vasodilation and prevention of macrophage infiltration. In: Highlights from the 3rd International Symposium of Cilazapril and the 5th Erasmus Medical Workshop - Winter 1991. The Munich Report, 10036, F. Hoffmann-La Roche Limited, CH-4002, Basel, Switzerland 1991.
 12. Mombouli JV, Nephtail M, Vanhoutte P - Effects of the converting enzyme inhibitor cilazapril on endothelium-dependent responses. Hypertension 1991; 18(suppl II): II22-II29.
 13. Clozel M - Mechanism of action of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelial function in hypertension. Hypertension 1991; 18(suppl II): II37-II42.
 14. Clozel M, Kuhn H, Hefti F, Baumgartner R - Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. Hypertension 1991; 18: 132-41.
 15. Roux S, Clozel JP, Kuhn H - Cilazapril inhibits wall thickening of vein bypass graft in the rat. Hypertension 1991; 18(suppl II): II43-II46.
 16. Clozel JP, Kuhn H, Hefti F - Effects of cilazapril on the cerebral circulation in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1989; 14: 645-51.
 17. Clozel JP, Powell J, Kuhn H et al - Vascular protection with cilazapril. Drugs 1991; 41(suppl): 62-7.
 18. Clozel JP, Kuhn H, Hefti F - Decreases of vascular hypertrophy in four different types of arteries in spontaneously hypertensive rats. Am J Med 1989; 87(suppl 6b): 92-95s.
 19. Shionori H, Gotoh E, Miyakawa T et al - Pharmacokinetics of single and consecutive doses of cilazapril and its depressor effects in patients with essential hypertension. Am J Hypertens 1988; 1: 269S-73S.
 20. Shionori H, Gotoh E, Takagi N et al - Antihypertensive effects and pharmacokinetics of single and consecutive doses of cilazapril in hypertensive patients with normal or impaired renal function. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 11: 242-9.
 21. Morgan T - Efficacy of cilazapril compared with hydrochlorothiazide in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. Am J Med 1989; 87(suppl 6b): 37-41s.
 22. Johnston C, McGrath B, Matthews P, Jackson B - Treatment of hypertension with angiotensin converting enzyme inhibitors. Clin Exp Pharmacol Physiol 1982; (suppl 7): 135-44.
 23. Buhler F - Calcium antagonists. In: Laragh J, Brenner B (eds) - Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York, Raven Press 1990; 2169-79.
 24. Murdoch D, Brogden R - Sustained release nifedipine formulations. An appraisal of their current uses and prospective roles in the treatment of hypertension, ischaemic heart disease and peripheral vascular disorders. Drugs (in press).
 25. McGregor G, Rotellar C, Markandu N, Smith S, Sagnella G - Contrasting effects of nifedipine, captopril, and propranolol in normotensive and hypertensive subjects. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4: S358-S62.
 26. Bartorelli C, Magrini F, Moruzzi P et al - Haemodynamic effects of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in hypertension: therapeutic implications. Clin Sci Mol Med 1978; 55: 291s-2s.
 27. Donnelly R, Elliott H, Meredith P, Kelman A, Reid J - Nifedipine: individual responses and concentration-effect relationships. Hypertension 1988; 12: 443-9.
 28. Erne P, Bolli P, Berthel O et al - Factors influencing the hypotensive effects of calcium antagonists. Hypertension 1983; 5(suppl II): II97-II102.
 29. McGregor G, Rotellar C, Markandu N, Smith S, Sagnella G - The acute response to nifedipine is related to pretreatment blood pressure. Postgrad Med J 1983; 59(suppl 2): 91-4.
 30. MacGregor G, Marandu N, Roulston J - Does the renin-angiotensin system maintain blood pressure in both hypertensive and normotensive subjects? A comparison of propranolol, saralasin and captopril. Clin Sci 1979; 57: 145s-8s.
 31. Ashida T, Abe H, Kawano Y et al - Efeitos da nifedipina retard e enalapril sobre a pressão arterial no consultório, ambiente doméstico e monitorização ambulatorial de pacientes com hipertensão arterial manifesta em ambiente clínico ("White-coat hypertension"). Arq Bras Cardiol 1992; 63: 277-80.
 32. Schulte KL, Meyer-Sbellek W, Haertenberger A et al - Antihypertensive and metabolic effects of diltiazem and nifedipine. Hypertension 1986; 8: 859-65.
 33. Midtbo K, Hals O, van der Merr J - Verapamil compared with nifedipine in the treatment of essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4: S363-S8.
 34. Gill J, Beevers D, Zezulka A, Davies P - Relation between initial blood pressure and its fall with treatment. Lancet 1985; 1: 567-9.
 35. Ajayi A, Elliott H, Reid J - The pharmacodynamics and dose response relationships of the angiotensin enzyme inhibitor cilazapril in essential hypertension. Br J Clin Pharmacol 1986; 22: 167-75.
 36. Elliot H, Ajayi A, Reid J - The influence of cilazapril on indices of autonomic function in normotensives and hypertensives. Br J Clin Pharmacol 1989; 27: 303S-7S.
 37. Crozier I, Teoh R, Kay R, Nicholls G - Sympathetic nervous system during converting enzyme inhibition. Am J Med 1989; 87(suppl 6b): 29-32s.
 38. Shionori H, Sugimoto K, Minamisawa K et al - Glucose and lipid metabolism during long term treatment with cilazapril in hypertensive patients with or without impaired glucose metabolism. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15: 933-8.