

Hafif Orta Hipertansiyon Tedavisinde Amlodipin ve Lisinopril'in Etkinliğinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF AMLODIPINE AND LISINAPRIL IN THE TREATMENT OF MILD-MODERATE HYPERTENSION

Murat SOYSAL*, Mürvet YILMAZ**, Özlem ESKİOĞLU", Boray ERDİNÇ**, Zekai KUYUBAŞI

* Uz.Dr.Haseki Hastanesi 2.İç Hastalıkları Kliniği Aksaray,

** Dr.Haseki Hastanesi 2.İç Hastalıkları Kliniği Aksaray,

*** Doç.Dr.Haseki Hastanesi 2.İç Hastalıkları Kliniği Aksaray, İSTANBUL

ÖZET

Çalışmamızda hafif ve orta derecede hipertansiyonla hastalarda amlodipin ve lisinopriin, sistolik ve diastolik arter basıncı, kalp hızı, hemogram, elektrolitler ve bazı biokimyasal kan parametreleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık

Diastolik arter basınçları 95-110 mm'Hg arasında bulunan 17 hastaya başlangıçta ve iki ilaç arasında 15 günlük ilaçsız dönem bırakmak üzere 4'er hafta süreyle önce amlodipin (5 mg/gün), sonra lisinopril (20 mg/gün) uygulandı. Hastaların başlangıç ve bu iki ilaçla; yatarken, ayakta ve izometrik egzersiz testi (handgrip) esnasında sistolik, diastolik arter basınçları ve kalp hızları karşılaştırıldı. Ayrıca her iki ilacın 13 kan parametresi üzerindeki etkinliği ve yan etkileri araştırıldı.

Amlodipin (A) ve lisinopril (L) verilen hastalarda her iki ilaçla da yatarken, ayakta ve egzersiz esnasında sistolik arter basınçları (SAB), başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu (p-0.001 ve p-0.003 arasında). Yalnız L verilen grupta yatarken ve egzersiz esnasında SAB değerleri A verilen gruba göre daha anlamlı düşük idi (sırasıyla p-0.021, p-0.003). Her iki grubun yatarken, ayakta ve egzersiz esnasındaki diastolik arter basınçlarında (DAB) başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde düşükdü (p değerleri 0.019 ile 0.001 arasında). L verilen grupta A verilen gruba kıyasla egzersiz esnasındaki DAB değerlerini daha belirgin olarak düşük bulundu (p-0.017). A tedavisi sonunda kan sodyum ve kalsiyum değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düşerken (sırasıyla p<0.001, p-0.036), lisinopril tedavisi sonunda kan potasyum düzeyi anlamlı olarak arttı (p-0.053).

Geliş Tarihi: 31.1.1995

Yazışma Adresi: Dr.Murat SOYSAL

Haseki Hastanesi 2.İç Hastalıkları
Kliniği Aksaray, İSTANBUL

"Bu çalışma 24-27 Ekim 1994 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 3. Ulusal Hipertansiyon ve Ateroskleroz Kongresi'nde serbest bildiri olarak sunulmuştur.

SUMMARY

In our study, we aimed to compare the effects of amlodipine and lisinopril on systolic and diastolic blood pressures measured in different postures, heart rates and some biochemical measurement in patients with mild-moderate essential hypertension.

After a drug free period of 15 days, seventeen patients with diastolic blood pressures between 95-110 mmHg recieved amlodipine (5 mg/day) for a period of 4 weeks and after another drug free period of 15 days, the patients recieved lisinopril (20 mg/day) for a period of 4 weeks.

Systolic and diastolic blood pressures and heart rates of the patients were measured before the therapy and after the treatment with these two drugs in the supine and standing postures and during the isometric exercise testing (handgrip) and results were compared. The efficiency and side effects of both drugs on 13 blood parameters were also investigated.

Systolic blood pressures measured in all postures during and after the exercise were significantly lowered by amlodipine (A) and lisinopril (L) compared to the pretreatment values (p values between 0.001-0.003), L lowered the systolic blood pressures in the supine position and during the exercise more significantly compared to A (0.021 and 0.003 respectively). Both drugs significantly lowered the diastolic blood pressures in different postures compared to the pretreatment values (p values between 0.019 and 0.001).

L compared to A, lowered the diastolic blood pressures more significantly during and after the exercise (p-0.017). A significantly lowered blood Na⁺ and Ca⁺⁺ values compared to the initial values (p<0.001, p-0.036 respectively), while after the lisinopril treatment K⁺ values were significantly increased (p-0.053).

Although our study revealed that both drugs were effective in the treatment of mild-moderate essential

Sonuç olarak hafif ve orta derecede hipertansiyonlu kişilerin tedavisinde her iki Hacı'nın da anlamlı etkinlik göstermesine karşın, özellikle izometrik egzersiz esnasında kan basıncını kontrol etmede lisinoprilin daha etkili olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Amlodipin, Lisinopril, İzometrik egzersiz

T Klin Kardiyoloji 1995, 8:193-197

hypertension, we concluded that L is more effective in controlling especially during the exercise.

Key Words: Hypertension, Amlodipine, Lisinopril, isometric exercise

T Klin J Cardiol 1995, 8:193-197

Kalp ve damar hastalıklarının oluşumunda en önemli risk faktörlerinden biri olan hipertansiyonun morbidite ve mortalitesini azaltmak amacıyla, hipertansiyon tedavisinde birçok gelişme sağlanmıştır. Günümüzde hem hekim hem de hasta, yaşam kalitesini mümkün olduğu kadar az etkileyen, kullanımı kolay, etkisi güçlü antihipertansif ilaçları seçmektedir. Kullanılan antihipertansif ilacın yan etkilerinin az olması yanında günlük yaşam aktivitelerinde de kan basıncının tehlikeli yükselmelerini önlemesi gereklidir.

Günümüz hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri ve ACE inhibitörleri; tek doz uygulanabilirlikleri, klinik ve metabolik yan etkilerinin oldukça az olması, sol ventrikül ve damar düz kas hipertrofini geriletmeleri gibi üstün özellikleri nedeniyle, gittikçe daha fazla kullanılmaktadırlar.

Temelde bir dihidropiridin derivativesi olan amlodipin, periferik ve koroner arter düz kas hücrelerinde yavaş kanallara kalsiyum girişini inhibe ederek etkisini gösterir. Böylece periferik ve koroner damar yatağında vazodilatasyon oluşturur (1).

Lisinopril, enalaprilin aktif ACE inhibitör metaboliti olan enalaprilatın bir lisin derivativesidir. Lisinopril, anjiotensin II ve aldosteronun plazma konsantrasyonlarını azaltarak periferik damarlarda genişleme ve damar direncinde düşme sağlar (2).

Bu çalışma, hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu hastalarda amlodipin ve lisinoprilin çeşitli konumlarında ve izometrik egzersiz esnasında sistolik ve diastolik arter basıncı, kalp hızı ve biokimyasal kan parametreleri üzerine etkilerini, araştırmak için planlandı.

MATERYEL VE METOD

Çalışma, Haseki Hastanesi Hipertansiyon Polikliniğinde izlenen, hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu (diastolik arter basınçları 95-110 mmHg arasında) yaş ortalaması 55±11 olan 11'i kadın, 6'sı erkek olmak üzere 17 hastada yapıldı. Hipertansiyona ilişkin ciddi komplikasyonu ilave başka hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. 21 hasta ile başlanan çalışmadan, bir hasta her iki ilaçla da oluşan hipotansiyon, üç hasta ise çalışmaya uyumsuzluk nedeniyle çıkarıldı.

Çalışmaya alınan bütün hastaların fizik ve gözdibi muayenesi, elektrokardiografik ve telekardiografik tet-

kikleri yapıldı. Daha önce aldıkları tüm ilaçlar kesildi, iki haftalık ilaçsız dönem sonunda, 12-14 saatlik bir açlığı takiben hemogram, rutin kan biokimyasal ve idrar tahlili için örnekler alındı. Ertesi gün hastaların kan basınçları ve kalp hızları; yatarken, ayakta ve izometrik egzersiz testi (hand grip) esnasında ölçüldü. Aynı gün amlodipin 5 mg/gün dozunda başlandı ve 4 hafta devam edildi. Ardından ilaç kesildi ve 2 haftalık ilaçsız dönemin sonunda lisinopril 20 mg/gün dozunda başlandı ve 4 hafta devam edildi. Çalışma boyunca sabit, az tuzlu bir diyetle uymaları önerilen hastalar. 15 günde bir kontrole çağrılarak ilaç alımından yaklaşık 6 saat sonra, belirtilen konumlarda kan basınçları ve kalp hızları ölçüldü. Bu arada ilaçların yan etkileri soruldu. Her bir ilacın başlangıç ve 4. hafta sonunda hemogram, kan biokimyası ve idrar tahlilleri tekrarlandı, ilaç tedavilerinin 2. haftası sonunda hedef kan basıncı değerlerine (yatarken DAB <90 mmHg) ulaşamayan hastalarda ilaç dozları iki katma çıktı. Her bir ilacın başlangıcında ve tedavinin 4. hafta sonunda kan glukoz, BUN, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, T kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, hemoglobin ve tam idrar tahlilleri tekrarlandı. Biokimyasal kan analizleri Abbott Spectrum Epx otoanalizörü ile, hemogram ise Medtronic CA 610 tipi celi counter ile yapıldı.

Hastaların kan basınçları yatarken ve ayakta bir aneroid sfigmomanometre (Erka) ile nondominant (genellikle sol) koldan ölçüldü. Her iki pozisyonda hastalar 5 dakika bekletildikten sonra, arka arkaya üç ölçüm yapıldı ve ortalaması alındı.

izometrik egzersiz testi, her bir ilacın alımından önce, 2. ve 4. hafta sonunda yapıldı. Başlangıçta her hastanın maksimal izometrik kontraksiyon gücü (MİKG) bir handgrip dinamometresi (Erka) ile ölçüldü. Bunun için her hastada dinamometre yardımıyla, ayakta, kolları sarkık ve yere dik pozisyonda iken dominant koldan 30 saniye aralıklarla üç kez MİKG belirlenerek, bu üç değerlerin ortalaması alındı. Sonra hasta oturtularak, belirlenen MİKG'nün %50'si şiddetindeki egzersiz, dinamometre yardımıyla dominant koldan 3 dakika süreyle yaptırıldı (3). Egzersiz sırasında 1.-2.-3. dakikalarda, kan basıncı ve kalp hızı ölçüldü ve ortalamaları alındı.

Sonuçlar, ortalama ± standart sapma olarak verildi. Olgu sayısının kısıtlı olması ve bazı ölçütlere

Tablo 1. Amlodipin ve lisinopril tedavilerinden önceki ve sonraki kan basıncı ve kalp hızı değerleri

	Ayakta		Yatarken		Egzersiz esnası	
	SAB mmHg	DAB mmHg	SAB mmHg	DAB mmHg	SAB mmHg	DAB mmHg
Tedavi öncesi	146.8±12.7	99.7±10.7	147.1±10	94.1±8.2	178.4±15.3	115.2±9.9
Amlodipin tedavi sonrası	127.4±16.4*	88.8±9.9*****	131.8±15.9*	86.5±9.3****	151.9±15.1***	101.2±9.8**
Lisinopril tedavi sonrası	125.9±17.4***	85±12.3*	120.6±16.6**	81.8±10.6*****	138.3±14.4**	95.1±9.8**

SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, *p=0.003; **p<0.001, ***p=0.002, ****p=0.019, *****p=0.004 (Tedavi öncesine göre), *****p=0.017, Γp=0.021

değişim aralığının çok geniş olması nedeniyle bulgular, Wilcoxon testi (eşlendirilmiş diziler testi) ile değerlendirildi (4), p<0.05 bulunan sonuçlar, anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hem amlodipin hem de lisinopril tedavisi, ayakta, yatarken ve egzersiz esnasındaki sistolik arter basınçlarını (SAB), başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde düşürdü (A için P değerleri 0.001-0.002 arasında L için P değerleri 0.002 ile 0.001 arasında) (Tablo 1). Lisinopril, yatarken ve egzersiz esnasında ölçülen SAB değerlerini, amlodipine göre daha anlamlı düşürdü (p=0.021 ve p=0.003). Lisinopril, amlodipine kıyasla egzersiz esnasındaki DAB değerlerini daha belirgin düşürdü (p=0.02) (Tablo 1). Amlodipin hastaların sistolik ve diastolik arter basınçlarında %8-15 arasında bir düşme oluştururken, lisinopril %12-22 arasında değişen oranlarda bir azalma sağlamıştır. Tablo 2'de her iki ilaçla sistolik/diastolik kan basıncı düşme yüzdeleri görülmektedir.

Amlodipin yatarken, ayakta ve egzersiz esnasında kalp hızını etkilemedi. Lisinopril ise egzersiz dışındaki tüm konumlarda kalp hızını, başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde arttırdı (p=0.01, p<0.03) (Tablo 3).

Amlodipin kan sodyum, kalsiyum değerlerini, başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düşürdü (sırasıyla p<0.001, p=0.036). Lisinopril, kan potasyum düzeyini anlamlılık sınırında yükseltti (p=0.053). Her iki ilaçla diğer biokimyasal kan parametrelerinde anlamlı değişiklikler olmadı. Her iki ilaçla hastalarda gözlenen yan etkiler ve bunların görülme sıklığı Tablo 4'de görülmektedir. Hastalarda tedaviyi kesmeyi gerektirecek ve geri dönüşümsüz yan etkilere rastlanmamasına karşın, amlodipin ile lisinopril'e göre daha fazla yan etki saptandı. En sık görülen yan etkiler, amlodipin ile yorgunluk (%17.6) ve başdönmesi (%11.8) lisinopril ile öksürüktü (%11.8).

TARTIŞMA

Bu çalışma, hem amlodipin hem de lisinoprilin, hafif-orta esansiyel hipertansiyon tedavisinde ilk basamak ilacı olarak etkili ve güvenle kullanılabileceğini gös-

Tablo 2. Sistolik/diastolik arter kan basınçlarında azalma (%)

	Ayakta SAB/DAB	Yatarken SAB/DAB	Egzersiz esnası SAB/DAB
Amlodipin tedavi sonrası	13/11	10/8	15/12
Lisinopril tedavi sonrası	14/15	18/13	22/17*

*p<0.05

Tablo 3. Amlodipin ve lisinopril tedavisinin hastaların çeşitli konumlarında kalp hızı değerleri üzerine etkisi

	Kalp hızı (vuru/dakika)		
	Ayakta	Yatarken	Egzersiz esnası
Tedavi öncesi	85.2±9.6	75.4±6.8	83.9±9.3
Amlodipin tedavi sonrası	85.5±10.9	76.2±8.3	83.3±8
Lisinopril tedavi sonrası	90.1±12*	81.1±9.3*	85.7±11.6

*p=0.01, rp=0.03 (Wilcoxon testi)

Tablo 4. Amlodipin ve lisinopril tedavisi esnasında gözlenen yan etkiler ve görülme sıklığı

Yan etkiler	Amlodipin		Lisinopril	
	Sayı	%	Sayı	%
Ödem	1	5.9	—	—
Flushing	1	5.9	—	—
Yorgunluk	3	17.6	1	5.9
Baş dönmesi	2	11.8	—	—
Kramp	1	5.9	1	5.9
Pollaküri-noktüri	1	5.9	1	5.9
Öksürük	—	—	2	11.8
Çarpıntı	1	5.9	1	5.9
Sıkıntı	1	5.9	1	5.9

termiştir. 5 mg/gün amlodipin dozu ile 17 hastanın 12'sinde (%70.6) hedeflenen kan basıncı değerlerine ulaşılırken, dozun 10 mg/gün'e çıkarılması ile toplam 16 hastada (%94) kan basıncı normal düzeylere inmiştir. Amlodipin ile yapılan çeşitli çalışmalarda %61.1-%95.2 (ortalama %73,2) arasında değişen başarı yüzdeleri bildirilmiştir (5-9). Çalışmamızda amlodipin, hastaların sistolik ve diastolik arter basınçlarında %8-15 arasında bir düşme sağlamıştır. Amlodipin ile hafif-orta esansiyel hipertansiyonu hastaları kapsayan plasebo kontrolü çalışmalarda sistolik ve diastolik arter basınçlarında %10-18 arasında değişen oranlarda azalmalar belirlenmiştir (10-14). Lisinopril'in 20 mg/gün dozu ile 17 hastanın 15'inde (%88.2) kan basıncı normal değerlere inerken, lisinopril dozunun 40 mg/gün'e çıkarılması ile toplam 16 hastada (%94) hedeflenen kan basıncı değerlerine ulaşıldı. Lisinopril ile hastaların sistolik ve diastolik arter basınçlarında %12-22 arasında değişen oranlarda bir düşme saptanmıştır. Lisinoprilin plasebo ve çeşitli antihipertansiflerle karşılaştırıldığı çalışmalarda hastaların %63-%89'unda ortalama (%79.7) hedeflenen kan basıncı değerlerine inilmiş ve lisinopril ile sistolik ve diastolik arter basınçlarında %11-24 arasında değişen oranlarda düşme saptanmıştır (15-21). Çalışmamızda her iki ilaçla erişilen değerler, literatürde bildirilen bu değerler ile uyumludur ve monoterapide lisinopril, amlodipine göre daha başarılı görünmektedir. Amlodipinin enalapril ile (9,22), lisinoprilin de nifedipin ile (20,21) karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda, her iki grup ilacın benzer etkinlikte olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda amlodipin ve egzersiz sonrası kalp hızını başlangıca göre anlamlı olarak artırırken, lisinopril egzersiz dışındaki tüm konumlarda kalp hızında anlamlı artış oluşturmuştur. Ancak iki ilaç karşılaştırıldığında lisinopril, yalnızca yatarken ölçülen kalp hızı ortalamasını amlodipine göre anlamlı düzeyde yükseltti. Amlodipin ile yapılan çalışmalarda, gerek tek oral dozdan sonra, gerekse uzun süreli oral tedavi esnasında refleks taşikardi oluşumu genellikle görülmemiştir (11,14,23). Bu durumun, vazodilatasyon ve refleks beta adrenajik stimülasyon nedeniyle oluşabilecek taşikardinin, kalsiyum antagonistlerinin negatif kronotropik etkisiyle nötralize edilmesinden dolayı olabileceği ileri sürülmektedir (24). Sağlıklı normotansiflerde ve hipertansif hastalarda, diğer ACE inhibitörleri ile olduğu gibi lisinopril ile kan basıncının düşürülmesi esnasında, refleks taşikardinin oluşmadığı bildirilmektedir (25-27). Lisinopril ile refleks taşikardinin inhibisyonu için çeşitli olası mekanizmalar ileri sürülmekle birlikte, en geçerli nedenin hem merkezi hem de periferik olarak artmış parasempatik aktivite olabileceği vurgulanmaktadır (2). Çalışmamızın kalp hızı ile ilgili sonuçları, literatür ile uyum göstermemekle birlikte, bu konu yurdumuzda yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalarla aydınlatılabilir.

Çalışmamızda amlodipinin kan sodyum ve kalsiyum değerlerini başlangıca göre anlamlı düzeyde düşürdüğü görülmektedir. Literatürde amlodipinin bio-

kimyasal kan parametreleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Amlodipinin potansiyel natriüretik etkisini vurgulayan klinik çalışmalar olmasına karşın, esansiyel hipertansiyonu hastalarda idrar volümünde ve idrar sodyum itrahında klinik olarak anlamlı değişiklikler yaptığı gösterilememiştir (1,13). Saptadığımız kan sodyum düzeyi düşmesi, kısmen amlodipinin bu natriüretik etkisiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda lisinoprilin kan potasyum düzeyini istatistik anlamlılık sınırında hafif yükselttiği belirlendi. Literatürde lisinoprilin kan potasyum düzeyini hastaların %1.3'ünde normal sınırlar üzerine çıkarmasına karşın, diğer biokimyasal parametreleri etkilemediği bildirilmektedir (28).

Çalışma esnasında hastalarda her iki ilacın da keşilmesini gerektirecek bir yan etki görülmedi. Amlodipin ve lisinoprilin yan etki profili birbirinden farklı olup en sık görülen yan etkiler; amlodipin ile yorgunluk (%17) ve başdönmesi (%12), lisinopril ile ise öksürük idi (%12). Yapılan çalışmalarda birçok araştırmacı, amlodipinin hastaların %85'i tarafından iyi ya da çok iyi tolere edildiğini bildirmektedir (1). 40 çift kör plasebo kontrollü çalışmanın metaanalizinde, yan etki sıklığının plasebo alanlarla (%22) karşılaştırıldığında amlodipin alanlarda %29.8 oranında olduğu belirlenmiştir (29). Amlodipin ile plaseboya göre anlamlı düzeyde yüksek bulunan yan etkiler; ödem (%9.8) yorgunluk (%4.6) ve flushing (%2.4) idi. Lisinopril de hastaların çoğunda oldukça iyi tolere edilmektedir. Rush ve Merrill tarafından yapılan bir metaanalizde lisinoprilin kullanıldığı hipertansif hastalarda en sık oluşan yan etkilerin; başağrısı (%6.2), başdönmesi (%5.6) ve öksürük (%3.4) olduğu belirlendi (28). Bu yan etkiler her iki ilaçla da ancak hastaların %1'inde tedaviyi kesmeyi gerektirecek nitelikteydi.

Çalışmamızda her iki ilacın da hafif-orta esansiyel hipertansiyon tedavisinde ilk basamak ilacı olarak oldukça etkin olmasına karşın, özellikle egzersiz esnasındaki kan basıncı yükselmesini kontrol etmede lisinoprilin daha başarılı olduğu sonucuna vardık. Ayrıca amlodipin ile karşılaştırıldığında lisinoprilin daha iyi tolere edildiğini belirledik.

KAYNAKLAR

1. Murdoch D and Heel RC. Amlodipine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1991; 41(3):478-505.
2. Lancaster SG and Todd PA. Lisinopril: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1988; 35:646-69.
3. Müniboğlu Karcier S, Orbay B, Özder AB, Gürses N, İiras AR, Yurdalan U, Öztürk M, Demiroğlu C. Nitrendipine as a first-step drug in mild to moderate hypertension. *Acta Therapeutica* 1989; 15:373-82.

4. Şenocak M. Temel biostatistik. İstanbul: Çağlayan Kltabevi, 1990: **95-100,112-4**.
5. de Bruijn B, Cocco G, Tyler HM. Multicenter placebo controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharma* **1988**; 12(7):107-9.
6. Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, Johnson BF, Reeves RL et al. A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate systemic hypertension. *J Cardiovasc Pharma* 1988; 12(7):**103-6**.
7. Lorimer AR, Smedsruud T, Walker P, Tyler HM. Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharma* 1988; 12(7):89-93.
8. Rofman BA. Long-term open evaluation of amlodipine versus hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharma* 1988; 12(7):**94-7**.
9. Mehmehl HC, Gorne RC. Monotherapy of mild to moderate hypertension. Double-blind comparative study; amlodipine versus enalapril. *Forstchr Med* 1993; 111(28):447-50.
10. Abernethy DR, Gutkowska J, Lambert MD. Amlodipine in elderly hypertensive patients; pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Cardiovasc Pharma* 1988; 12(7):67-71.
11. Mroczek WJ, Burris JF, Allenby KS. A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharma* 1988; **12(7):79-84**.
12. Raftery EB, Heber ME, Brigden G, Al Khawaja J. 24-hour control of blood pressure with the new once-daily calcium antagonist amlodipine. Symposium: Topics in cardiovascular medicine. 24 Hour protection and control: a new area of calcium antagonists: Nice, **14-15 Sep, 1989; 12-5**.
13. Reams GP, Lau A, Hamory A, Bauer JH. Amlodipine therapy corrects renal abnormalities encountered in the hypertensive state. *Am J Kid Dis* **1987**; **10:446-51**.
14. Kochar MS, Bolek G, Kalbfleisch JH, Olzinski P. A 52-week comparison of lisinopril, hydrochlorothiazide and their combination in hypertension. *J Clin Pharma* 1987; 27:373-7.
15. Pool JL, Gennari J, Goldstein R, Kochar MS, Lewin AJ et al. Controlled multicentre study of the antihypertensive effects of lisinopril, hydrochlorothiazide and lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of **394** patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharma* 1987; 9(3):36-42.
16. Bolzano K, Arriaga J, Bemal R, Bernardes H, Calderon JL et al. The antihypertensive effects of lisinopril compared to atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharma* 1987; 9(3):**43-7**.
17. Seedat YK, Venava Y, Cohen JD, Dateling F, Milne JF et al. Evaluation of the antihypertensive effect of lisinopril compared to atenolol in Black. Mixed and Indian patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Current Therapeutic Research* 1987; 41:852-64.
18. Zacharian PK, Bounet G, Chrysant SG, DeBaker G, Goldstein R et al. Evaluation of antihypertensive efficacy of lisinopril compared to meipropolol in moderate to severe hypertension. *J Cardiovasc Pharma* **1987**; 9(3):53-8.
19. Morlin C, Baglivo H, Boejinga JK, Breckenridge AM, Clement D et al. Comparative trial of lisinopril and nifedipine in mild to severe essential hypertension. *J Cardiovasc Pharma* 1987; 9(3):48-52.
20. Richardson PJ, Meany B, Breckenridge AM, Grimmer SFM, Johnston GD et al. Lisinopril in essential hypertension: a six month comparative study with nifedipine. *Journal of Human Hypertension* 1987; **1:175-9**.
21. Omuik P, Herland OB, Thaulow E, Eide I, Midha R, Turner RR. Dose antihypertensive treatment with amlodipine or enalapril effect quality of life? A multicenter study in general practice. *Tidsskr-Nor Laegeforen* 1993; 113(11):1137-43,
22. Williams DM, Cubeddu LX. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharma* 1988; **28:990-4**.
23. Fujita T, Nöda H. Hemodynamic changes associated with long-term antihypertensive therapy with new calcium antagonist. *Jpn Heart J* 1983; 74:587.
24. Ajagi AA, Campbeil BC, Howie CA, Reid JL. Acute and chronic effects of the converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril on reflex control of heart rate in normotensive man. *J Hypertens* 1985; **3:47-53**.
25. Amodeo C, Messerli FH, Ventura HO, Kobrin i, Garavaglia G et al. Disparate cardiac effects of afterload reduction in hypertension. *J Hypertens* 1985; 3(3):371-3.
26. Bussien JP, Waeber B, Nussberger J, Gomez HJ, Brunner EH. Once daily lisinopril in hypertensive patients: effect on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Current Therapeutic Research* 1985; **37:342-51**.
27. Rush JE, Merrill DD. The safety and tolerability of lisinopril in clinical trials. *J Cardiovasc Pharma* **1987**; 9(3):99-102.
28. Osterloh I. The safety of amlodipine. *Am Heart J* **1989**; **118:1114-20**.