

Análisis del efecto antihipertensivo de la primera dosis y del tratamiento a largo plazo con maleato de enalapril* en la hipertensión esencial leve y moderada. Estudio multicéntrico

Coordinadores:

LUIS I. MOLEDO, RAMIRO A. SANCHEZ y ENRIQUE J. MARCO

Análisis estadístico:

LIC. CARLOS GIANNONE.

Asesor Farmacológico:

FRANCISCO STEFANO.

Participantes:

H. BAGLIVO, C. BELLONE, A. DEMARTINI, A. VIARENGHI, M. BRIAMONTE, A. BALLESTRINI, L. MONTERO, J. SCAGLIA, P. LIPSZYC, C. ZIN, O. MARUCCO, F. SOSA, R. SZIENKERMANN, V. SENATORE, R. COMOLLI, J. COSTA, R. QUINTANA, M. SARDIÑA, J. VAZQUEZ, E. AMATO, E. ACTIS, R. ABAURRE, J. POMPOSIELLO, G. LOPEZ TORRES, J. CARBO, A. DAMONTE DE ELIA, H. VIDAL, H. MUSACCHIO, M. HOMINAL, D. MACKINNON, F. NUÑEZ BURGOS, J. FUENTES ORO, R. PEÑATE, S. GRABOW, D. PERONI y L. JUNCOS.

Trabajo recibido para su publicación: 4/86. Aceptado: 5/86

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la seguridad y la eficacia del Enalapril (E) en el tratamiento a largo plazo de pacientes con hipertensión esencial leve y moderada, y analizar el efecto de la primera dosis a las 2, 3 y 4 horas de su administración. Los diversos tratamientos previos, fueron mantenidos hasta 24 horas antes del inicio del tratamiento con E. Ingresaron en el estudio 610 pacientes (396 varones y 214 mujeres), con edades comprendidas entre los 22 y 70 años, media 52.6 ± 0.8 (ESM). 183 pacientes sin tratamiento previo recibieron placebo durante 15 días, mientras que en los 427 restantes la medicación antihipertensiva se interrumpió 24 horas antes del comienzo del estudio. Se analizó el efecto de la primera dosis luego de administrar 10 mg de E. La misma se incrementó a 20, 30 y 40 mg y se agregaron 25 mg de hidrociorotiazida y 2.5 mg de Amilorida a las 4, 8, 12 y

16 semanas respectivamente, cuando la presión arterial diastólica (PAD) fue mayor de 90 mm Hg. La dosis que normalizó la PAD se mantuvo hasta la finalización del estudio (semana 16). Al finalizar el estudio, se comprobó un descenso de la presión arterial sistólica (PAS) y PAD ($p < 0.001$) en posición supina, sin cambios en la frecuencia cardíaca (FC). El 75.5% de los pacientes normalizaron la PAD sólo con E, en tanto que el 10.2% necesitó la asociación de diurético y el 14.3% no logró normalizarla. De los pacientes que normalizaron la PAD, el 47% lo hizo con 10 mg de E, el 31% con 20 mg, el 10% con 40 mg y el 12% con 40 mg y el agregado de diurético. La dosis promedio utilizada fue de $19.6 \text{ mg} \pm 0.8$. El máximo descenso de la PAD se produjo a las 4 horas de administrado el E ($p < 0.001$), aunque en los pacientes que sólo requirieron 10 mg este descenso fue significativo a las 2 horas. Los efectos adversos se presentaron en 67 pacientes (10.9%) (31 pacientes presentaron mareos, 8 pacientes hipertensión no controlada, 2 pacientes proteinuria, 2 pacientes neutropenia, y 2 pacientes

* El Maleato de Enapril fue Suministrado por Merck Sharp & Dohme International.

rush cutáneo). De ellos, 31 fueron retirados del estudio (10 pacientes presentaron mareos, 8 pacientes hipertensión no controlada, 2 pacientes pérdida de gusto o náuseas, 2 pacientes lipotimia, 2 pacientes proteinuria, 2 pacientes leucopenia y 2 pacientes *rush cutáneo*); y 3 de ellos fallecieron por causas no relacionadas a la droga. Al finalizar el estudio, el 76% de los pacientes refirió una mejoría subjetiva.

El E administrado en una sola toma diaria es efectivo en el tratamiento de la hipertensión esencial leve y moderada. La baja incidencia de efectos adversos y la mejoría subjetiva modificarían favorablemente la calidad de vida de estos pacientes.

INTRODUCCION

Los mecanismos de control de la presión arterial en el hombre, incluyen el tono vascular mediado por el sistema nervioso simpático, las catecolaminas circulantes y el sistema renina angiotensina, a través de los efectos vasculares de la angiotensina II, (potente vasopresor)¹⁻². La angiotensina II es un octapéptido producido por la acción de la enzima convertidora sobre un decapeptido precursor, la angiotensina I³⁻⁴. Corresponde señalar que la enzima convertidora es también responsable de la degradación de la bradiquinina, un potente vasodilatador⁵⁻⁶. Además de su acción vasopresora, la angiotensina II estimula la síntesis de aldosterona, hormona que promueve la reabsorción tubular de sodio⁷. Por lo tanto, la inhibición de la formación de angiotensina II promovería vasodilatación y pérdida de sodio mediante diferentes mecanismos⁸⁻⁹.

El captopril fue el primer inhibidor de la enzima convertidora por vía oral que demostró un potente efecto antihipertensivo¹⁰⁻¹¹. Sin embargo, la aparición de efectos adversos probablemente relacionados con el grupo sulfidrilico, ha limitado el uso terapéutico del mismo¹²⁻¹³.

El maleato de enalapril es una prodroga que se absorbe inmediatamente en el tracto gastrointestinal luego de su administración por vía oral. Luego es hidrolizada en el hígado donde se convierte en la forma activa, ácido enalaprílico, potente inhibidor de la enzima de conversión¹⁴⁻¹⁶. En el hombre, la máxima inhibición de la enzima convertidora por el enalapril se produce entre las 2 - 4 horas luego de su suministro, y persiste por más de 24 horas¹⁶⁻¹⁷.

El objeto del presente estudio multicéntrico abierto, es evaluar el efecto, de la primera dosis de enalapril inmediatamente luego de su administración oral en pacientes con hipertensión arterial esencial leve y moderada, asimismo constatar la seguridad y eficacia de la droga en el tratamiento a largo plazo.

MATERIAL Y METODO

Ingresaron en el estudio 610 pacientes con hipertensión arterial leve y moderada, en la fase evolutiva I y II (OMS). La población fue constituida por 396 varones y 214 mujeres con edades comprendidas entre los 22 y 70 años (media 52.6 ± 0.8 años). Según las condiciones de ingreso, los pacientes se diferenciaron en 2 grupos: Grupo I, sin tratamiento antihipertensivo previo, y Grupo II, con tratamiento antihipertensivo hasta 24 horas antes del suministro de enalapril*.

Grupo I: Se incluyeron 183 pacientes, con cifras de PAD comprendidas entre 95 y 115 mm Hg (semana 2).

Durante dos semanas se administraron 2 comprimidos de placebo diarios. Al finalizar la última semana, se registró la PAS, PAD y FC en decúbito supino, y en posición de pie (semana 0), luego se administró por vía oral 10 mg de maleato de enalapril, controlando nuevamente las mismas variables a las 2, 3 y 4 horas.

Grupo II: Se incluyeron 427 pacientes con comprobado registro de PAD, previos a todo tratamiento antihipertensivo, entre 95 y 115 mm Hg que estaban recibiendo diferente medicación antihipertensiva. En este grupo, no se suministró placebo y se mantuvo la medicación hasta las 24 horas antes del inicio del estudio con enalapril. Cabe destacar que en este grupo la PAD inicial podría estar también dentro de valores iguales o menores a 90 mm de Hg. En este grupo se controló la PAS, PAD y FC en decúbito supino y en posición de pie inmediatamente antes y a las 2, 3 y 4 horas luego de la administración oral de 10 mg de enalapril (semana 0).

En ambos grupos los pacientes se controlaron la PAS, PAD y FC, cada 4 semanas (semanas 4, 8, 12 y 16). La medición de la presión arterial se efectuó inmediatamente antes del suministro de la dosis de enalapril correspondiente al día de la consulta (24 horas después de la última dosis). En la semana 4, si la PAD en decúbito supino era igual o menor de 90 mm Hg, los pacientes continuaban con la misma dosis de 10 mg de enalapril hasta completar el estudio (semana 16). Si por el contrario la PAD era superior a 90 mm Hg, los pacientes pasaban al régimen de 20 mg diarios en una sola toma diaria. Si al finalizar la semana 8 la PAD en posición supina era igual o menor a 90 mm Hg continuaban con esta dosis hasta terminar el estudio. Si la PAD era superior a 90 mm Hg se aumentaba la dosis a 40 mg de enalapril en una sola toma diaria. Si al cabo de la semana 12, la PAD era igual o menor a 90 mm Hg, continuaban con esta dosis hasta la semana 16. Si la PAD era superior a esta cifra se agregaban 25 mg

Tabla 1

Hora	GRUPO I			GRUPO II		
	0	2	4	0	2	4
PAS	166.2 ± 1.8 mmHg	155.4 ± 2.1 mmHg	144.7 ± 2 mmHg *	166.4 ± 1.2 mmHg	155.5 ± 1.3 mmHg	144.6 ± 1.3 mmHg *
PAD	102.6 ± 0.7 mmHg	94.2 ± 1.2 mmHg	88.3 ± 0.7 mmHg *	102.2 ± 0.5 mmHg	95.6 ± 0.7 mmHg	89.1 ± 1 mmHg *
FC	79 ± 1.1 lpm	78 ± 1.1 lpm	77 ± 1.1 lpm	76.1 ± 0.7 lpm	74.8 ± 0.7 lpm	73.8 ± 0.7 lpm

Tabla 2

Semanas		-2	0	4	8	12	16
		GRUPO I	PAS	168.5 ± 1.8 mmHg	166.4 ± 1.8 mmHg	150 ± 2 mmHg *	147 ± 1.7 mmHg *
	PAD	103.8 ± 0.7 mmHg	102.6 ± 0.7 mmHg	91.5 ± 1.1 mmHg *	88.5 ± 1 mmHg *	87.2 ± 0.8 mmHg *	86.8 ± 0.8 mmHg *
	FC	80 ± 1 lpm	79 ± 1.1 mmHg	78 ± 1.2 lpm	78 ± 1 lpm	78 ± 2 lpm	78 ± 1.2 lpm
GRUPO II	PAS	165.6 ± 1.3 mmHg	166.4 ± 1.2 mmHg	156.9 ± 1.4 mmHg *	151.5 ± 1.3 mmHg *	148 ± 1.2 mmHg *	145 ± 0.9 mmHg *
	PAD	101.8 ± 0.3 mmHg	108.2 ± 0.5 mmHg	94.8 ± 0.7 mmHg *	95.6 ± 4.7 mmHg *	88.8 ± 0.6 mmHg *	86.4 ± 0.5 mmHg *
	FC	76.5 ± 0.6 lpm	76.1 ± 0.7 lpm	76 ± 0.8 lpm	77 ± 0.7 lpm	76.7 ± 0.7 lpm	77 ± 0.6 lpm

* p < 0.001 respecto a semana 0

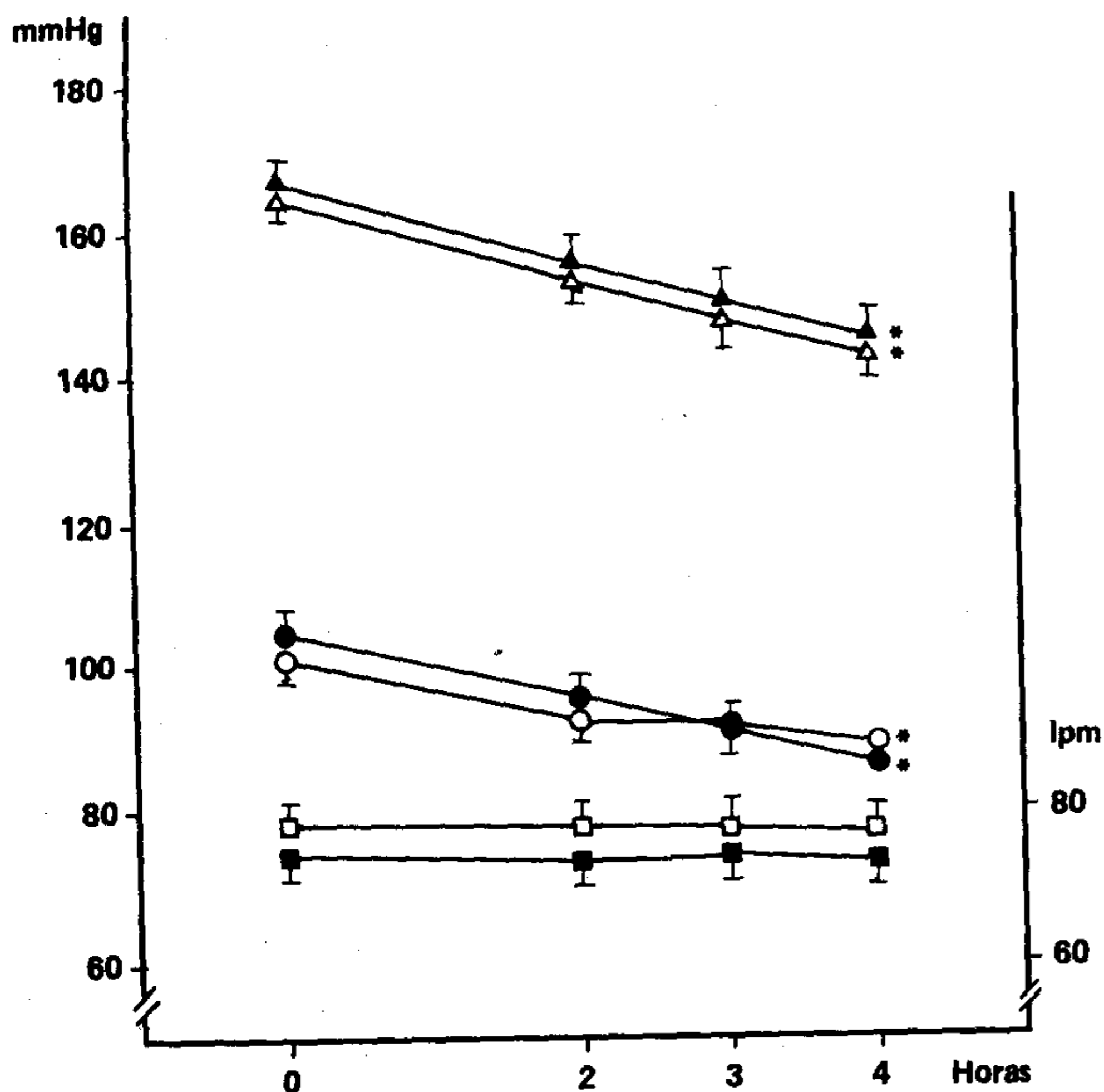


Fig. 1. Efecto de la primera dosis. Δ PAS Grupo I; ▲ PAS Grupo II; ○ PAD Grupo I; ● PAD Grupo II; □ FC Grupo I; ■ FC Grupo II; * p < 0.001 respecto a hora 0.

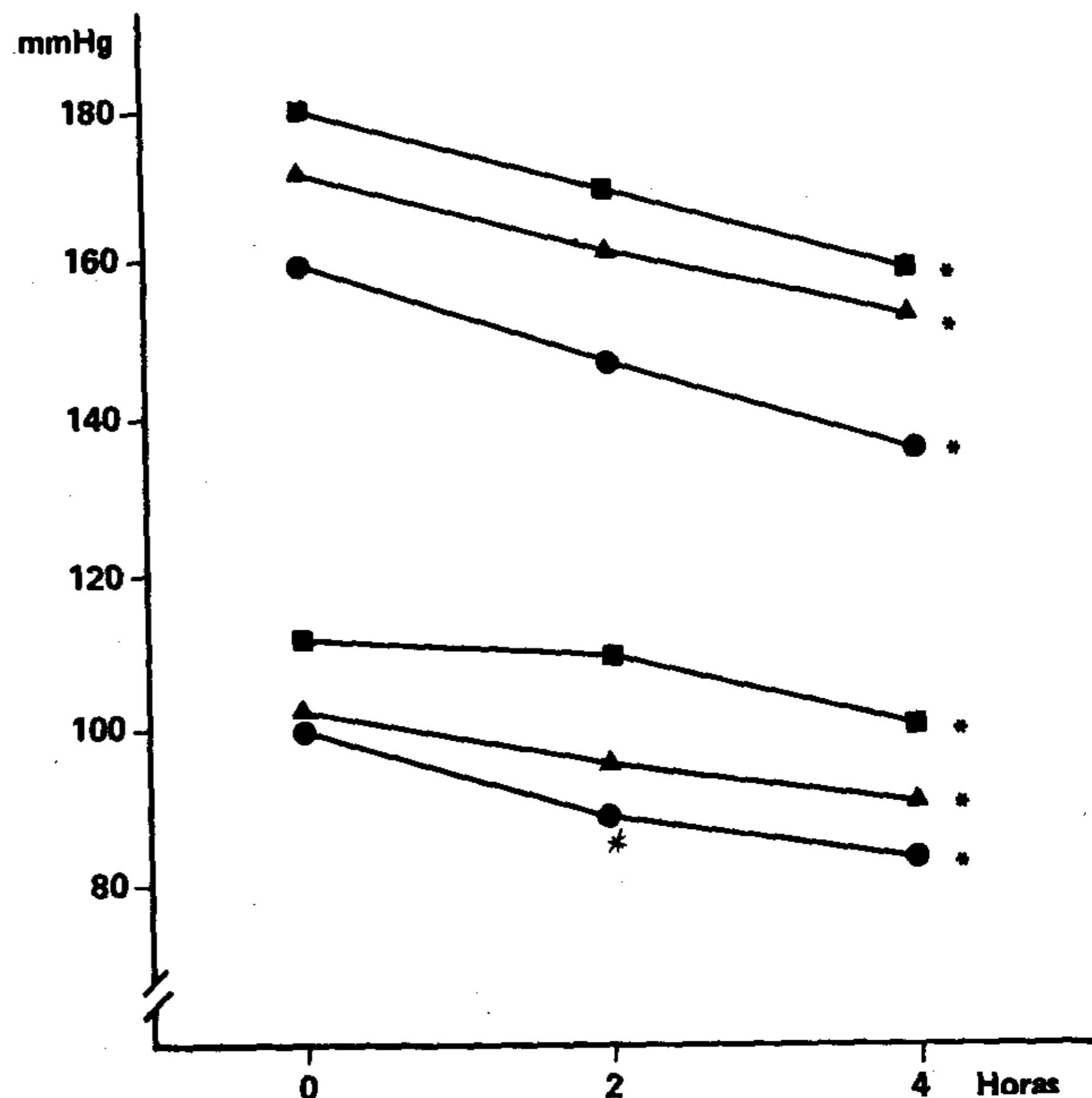


Fig. 2. Efecto inicial según dosis requerida en Grupos I y II. ● 10 mg; ▲ 20 mg; ■ 40 mg; * p < 0.001 respecto a hora 0.

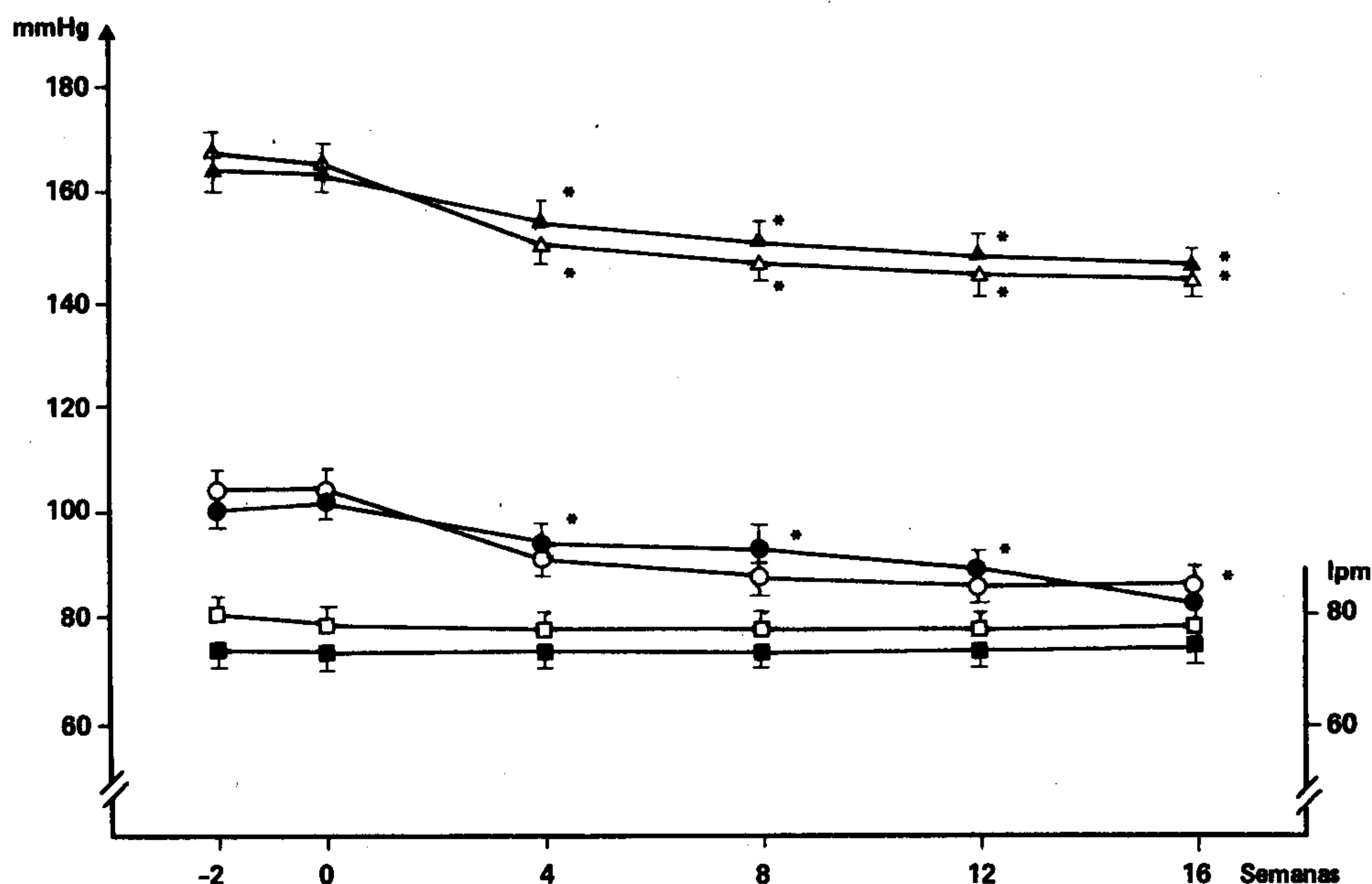


Fig. 3. Respuesta al tratamiento a largo plazo. Δ PAS Grupo I; \blacktriangle PAS Grupo II; \circ PAD Grupo I; \bullet PAD Grupo II; \square FC Grupo I; \blacksquare FC Grupo II; \star $p < 0,001$ respecto a semana 0.

de hidroclorotiazida y 2.5 mg de amilorida durante 4 semanas más.

En las semanas 0 y 16, se efectuaron las siguientes determinaciones de laboratorio: Hemoglobina, hematocrito, recuento de hematíes, recuento y fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas, azoemia, creatinemia, transaminasas glutámico oxalacético y glutámico pirúvico, fosfatasa alcalina, bilirrubinemia total, glucemia: sodio potasio y cloro plasmáticos, densidad urinaria, proteinuria, glucosuria, y sedimento urinario.

En las semanas 4, 8 y 12 se determinaron: hemoglobina, hematocrito, recuento de hematíes, recuento y fórmula leucocitaria, azoemia, calemia, densidad y sedimento urinario, glucosuria y proteinuria. En la semana 0 y 16, se efectuó un electrocardiograma en reposo, y antes de iniciar el tratamiento con enalapril se efectuó una telerradiografía de tórax (de frente). Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente, mediante análisis de varianza (ANOVA).

Y la significación entre medias mediante el test de Neuman-Keules. Los resultados fueron expresados como media y error standard de la media.

RESULTADOS

De los 610 pacientes que ingresaron al estudio, 579 pacientes (95%) completaron las 16 semanas de tratamiento; 31 de ellos fueron retirados del mismo por efectos adversos. Como muestra la tabla I y Fig. 1, se comprobó un descenso significativo tanto de la PAS $p < 0,001$, como de la PAD $p < 0,001$ a las 4 horas de administrada la dosis. Este descenso se observó en ambos grupos. No se observaron cam-

bios significativos en la frecuencia cardíaca. Cuando se analizó el efecto de la dosis inicial, se comprobó que el descenso de la PAD fue significativo ($p < 0,001$) a las 2 horas, en los pacientes que sólo requirieron 10 mg de enalapril / día, mientras que en los pacientes que requirieron 20 mg y 40 mg de enalapril, este descenso fue significativo sólo a las 4 horas. (Fig. 2)

En la tabla 2 se presentan los valores de PAS,

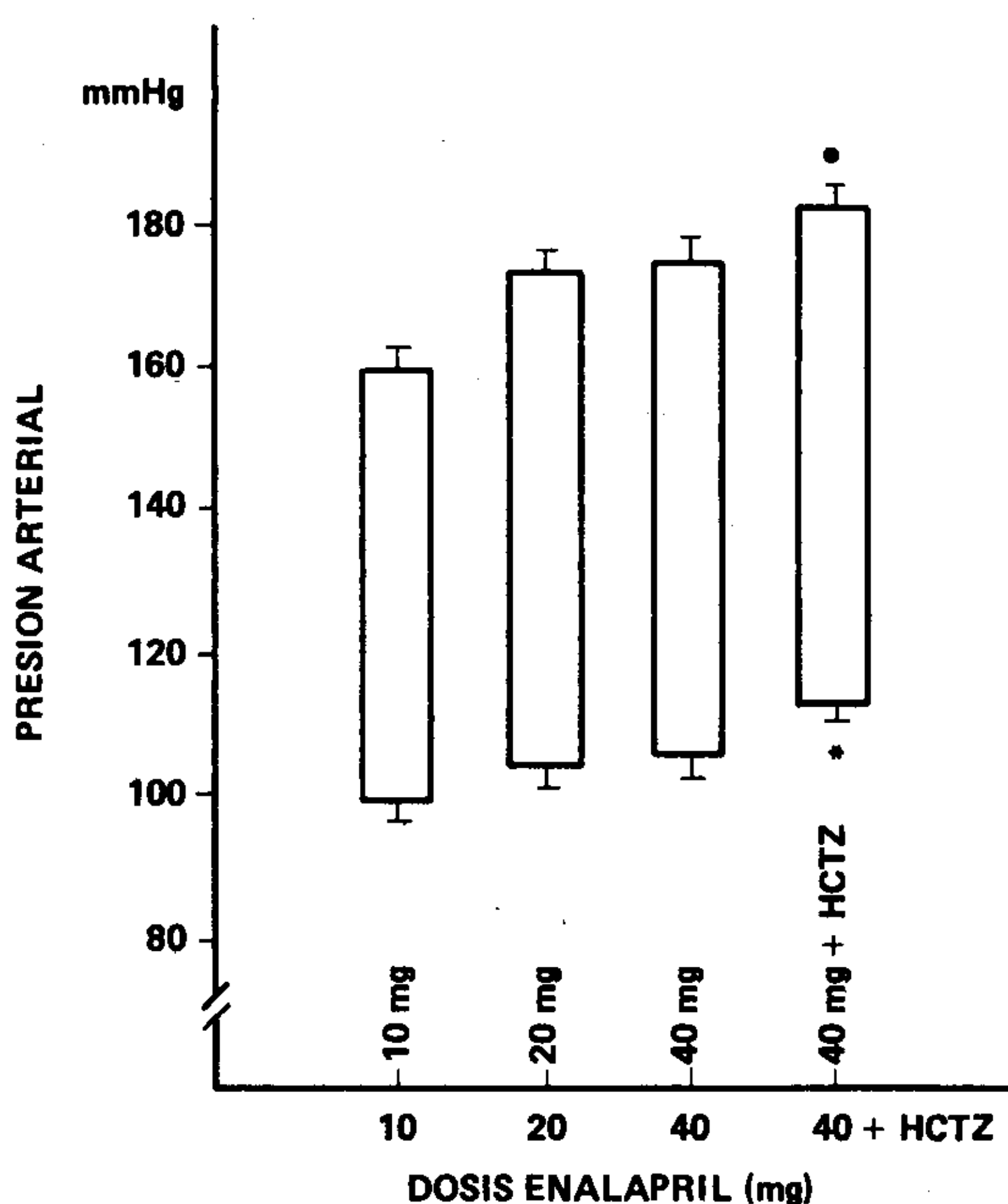


Fig. 4. Presión arterial en semana 0 según dosis de Enalapril requerida. \bullet $p < 0,01$ respecto a 10 mg; \star $p < 0,01$ respecto a las anteriores.

Tabla 3

REACCIONES ADVERSAS PROBABLEMENTE
ASOCIADAS A LA DROGA

	% de Pacientes
EOSINOPENIA	0.5
NEUTROPENIA	1.0
AUMENTO CREATININA	0.8
LEUCOPENIA	1.0
AUMENTO TRANSAMINASA	0.7
VOMITOS	0.8
MAREOS	7.0
SOMNOLENCIA	0.8
EPIGASTRALGIA	0.7
DIARREA	0.5
CEFALEA	1.0
RUSH URTICARIANO	0.4
PERDIDA DEL GUSTO	0.4
SEQUEDAD BOCA	0.8
LIPOTIMIA	0.5
PIROSIS	0.4
DISMINUCION ACTIVIDAD SEXUAL	0.5
TOTAL PACIENTES (SEMANA 0)	= 610
COMPLETAN EL ESTUDIO	= 579
PRESENTAN EFECTOS ADVERSOS	= 67
SUSPENDEN LA MEDICACION	= 31

PAD y FC en posición supina, en las semanas -2, 0, 4, 8, 12 y 16, registrados en ambos grupos. Como se observa en la Fig. 3, la administración de placebo no produjo un descenso significativo de la PAS, ni de la PAD en el grupo I, mientras que la administración de enalapril produjo un descenso tanto de la PAS y de la PAD significativo ($p < 0.001$). Al finalizar el estudio luego de 16 semanas de tratamiento se observó un descenso en la PAS de 22.80 ± 1.48 mm Hg en el grupo I ($p < 0.001$) y de 21.80 ± 0.5 mm Hg ($p < 0.001$) en el grupo II. La PAD descendió 16 ± 0.7 mm Hg ($p < 0.001$) en el grupo I y 15.7 ± 0.5 mm Hg ($p < 0.001$) en el grupo II. No se observaron variaciones significativas en la FC durante las 16 semanas de tratamiento.

La dosis de enalapril promedio utilizada fue de 19.6 ± 0.8 mg. De un total de 579 pacientes que finalizaron el estudio, 85.7% normalizaron la PAD ($PAD \leq 90$ mm Hg). De ellos, el 47% lo hizo con 10 mg de enalapril por día, el 31% con 20 mg por día y el 10% con 40 mg por día. El 12% restante requie-

Tabla 4

PACIENTES RETIRADOS DEL ESTUDIO

MAREOS	10 Pacientes
HIPERTENSION ARTERIAL NO CONTROLADA	8 Pacientes
PERDIDA DEL GUSTO - NAUSEAS	2 Pacientes
LIPOTIMIA	2 Pacientes
MUERTE (*)	3 Pacientes
PROTEINURIA	2 Pacientes
LEUCOPENIA	2 Pacientes
RASH CUTANEO	2 Pacientes
TOTAL DE PACIENTES RETIRADOS DEL ESTUDIO = 31	

(*) no asociado al tratamiento.

rió la adición de 25 mg de HCT 2 y 2.5 mg de Amilorida. En el grupo I, como demuestra la Fig. 4, se observó que los pacientes que necesitaron la adición de diuréticos, presentaban valores de la PAD inicial significativamente mayores.

Se observaron efectos colaterales en 67 pacientes (Tablas 3 y 4); 31 de ellos presentaron mareos, 8 hipertensión no controlada, 2 náuseas y ageusia, 2 pacientes proteinuria, 2 pacientes neutropenia, 2 rash cutáneo, y 3 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con el tratamiento (1 paciente con Ca primitivo de vía biliar, 1 paciente con hipernefoma diagnosticado durante el curso del estudio, y un paciente que hizo una muerte súbita, probablemente debido a un infarto agudo de miocardio).

Al completar el tratamiento con enalapril, el 5% de los pacientes refirió sentirse subjetivamente peor, el 19% no notó cambios, y el 76% manifestó una subjetiva mejoría.

DISCUSION

El objeto del estudio multicéntrico fue analizar la respuesta antihipertensiva y evaluar la seguridad del maleato de enalapril en el tratamiento de la hipertensión esencial leve y moderada.

Con esta finalidad, se estudió en dos poblaciones de pacientes (una con tratamiento antihipertensivo previo y otra virgen de tratamiento), la respuesta aguda a las 2, 3, y 4 horas luego de la administración oral de la primera dosis.

En ambos grupos el efecto antihipertensivo fue similar, el máximo descenso de la PAD se observó en las 4 horas. En aquellos pacientes que requierie-

ron dosis de 10 mg para normalizar la PAD, el descenso ya fue significativo a las 2 horas. Estos resultados coinciden con estudios de farmacocinética en los cuales se comprobó un incipiente bloqueo de la enzima convertidora a los 60 minutos de la administración de enalapril¹⁶.

En el grupo de pacientes que recibían tratamiento antihipertensivo previo, 2 pacientes presentaron hipotensión acentuada con lipotimia (ambos estaban recibiendo diuréticos en forma crónica).

Esta observación sugiere la posibilidad de esta eventualidad en pacientes deplecionados de sodio cuando se le administran bloqueantes de la enzima convertidora. Sería entonces recomendable discontinuar el tratamiento diurético varios días antes de comenzar la terapéutica con inhibidores de la enzima convertidora.

Con esta salvedad, la obtención de similares resultados en ambos grupos de pacientes sugiere que el enalapril se podría administrar sin períodos de lavado de droga prolongados, circunstancia que facilita su uso en la práctica clínica diaria.

Al finalizar las 16 semanas de tratamiento el 75.5% normalizó la PAD con enalapril como monodroga, y el 85.7% con el agregado de diuréticos. De los pacientes que normalizaron la PAD, el 75% requirió no más de 20 mg/día. Estos resultados demuestran la efectividad del enalapril solo o combinado con diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve y moderada. Davies y col.¹⁸, y Schulz y col.¹⁹ comprobaron una efectividad para normalizar la PAD entre el 50 y 66% como monodroga; y del 83 y 96% respectivamente cuando se asocia a hidroclorotiazida. La diferencia en los resultados podría explicarse por las características de la muestra.

Coincidiendo con otros autores, durante el tratamiento no se observaron cambios en la frecuencia cardíaca²⁰⁻²²; tampoco se comprobó hipotensión ortostática, pese a la caída de la presión arterial y a la ausencia del reflejo de cardioaceleración.

Además pudo comprobarse que los pacientes que requirieron el agregado de diuréticos para normalizar la presión arterial tenían una PAD basal significativamente más elevada.

La incidencia de efectos colaterales en pacientes que debieron retirarse del estudio fue del 5%, ligeramente superior a la observada en el estudio de Davies y col.¹⁹. El efecto adverso más frecuente en esta serie fue el mareo (10 pacientes). Otras reacciones probablemente relacionadas con la droga fueron proteinuria leve (2 pacientes), leucopenia (2 pacientes), ageusia (2 pacientes), y rash morbiliforme (2 pacientes). Todos se recuperaron luego de la suspensión de la medicación. 8 pacientes fueron re-

tirados del estudio por fracaso en el descenso de la presión arterial y 3 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con el tratamiento antihipertensivo: 1 paciente, con hipernefroma, 1 paciente con cáncer de vía biliar y 1 paciente por muerte súbita, por probable infarto agudo de miocardio.

Al finalizar el estudio, el 76% de los pacientes refirió una mejora subjetiva corroborando lo observado por otros autores²³.

Los resultados obtenidos permiten concluir que el maleato de enalapril administrado en una sola toma diaria es seguro y eficaz en el tratamiento de la hipertensión esencial leve y moderada. La baja incidencia de efectos colaterales y la mejoría subjetiva observada durante el tratamiento incidiría favorablemente en la calidad de vida del paciente hipertenso.

SUMMARY

The objective of this study was to evaluate safety and efficacy of long term treatment with enalapril (E) in patients with mild to moderate essential hypertension as well as to analyze the first dose effect after 2, 3 and 4 hs, with different previous treatments, that were continued up to 24 hs before the beginning of enalapril therapy. The study included 610 patients (396 males and 214 females) aged 22 to 70 years, mean 52.6 ± 0.8 (SEM). 183 patients without previous treatment received placebo during 15 days, while the remainder 427, the antihypertensive treatment was discontinued 24 hs before the beginning of the study. The first dose effect was analyzed after a 10 mg enalapril dose. It was increased to 20, 40 and 40 mg + 25 mg hydrochlorothiazide and 2.5 mg Amiloride at 4, 8, 12 and 16 weeks respectively, when diastolic blood pressure (DBP) was higher than 90 mm Hg, maintaining the dose that normalized DBP until the end of the study (16^o week).

In supine position, systolic blood pressure and diastolic blood pressure decreased significantly at the end of the study; whereas heart rate did not change during the study. 75.5% patients only normalized DBP with E. 10.2% required the association with diuretics and 14.3% did not normalize DBP. Among patients who achieved DBP values 90 mm Hg, 47% of them required 10 mg enalapril, 31% 20 mg, 10% needed 40 mg, and 12% 40 mg plus diuretic.

The mean dose was 19.6 ± 0.8 . The maximum DBP decrease was observed 4 hs after the enalapril dose ($p < 0.001$), though in patients who only required 10 mg, the decrease was significant within 2 hs.

Side effects were seen in 67 patients (10.9%), 31

were withdrawn from the study, and 3 of them died for reasons non enalapril related.

At the end of the study, 76% of patients, reported subjective "well-being". Enalapril administered one dose daily, is effective in the treatment of mild to moderate hypertension. Lower incidence of adverse effects and the well-being effect could offer a better quality of life to these patients.

AGRADECIMIENTO

A los doctores Carlos Tessi, Andrés Descalzo y Juan Balaz por la colaboración en la planificación del estudio.

A Merck Sharp & Dohme por la provisión de la droga utilizada en este estudio.

BIBLIOGRAFIA

- Guyton AC: Arterial pressure regulation in Hypertension. Manual Edited by Laragh JH New York: York Medical Books, 1973, pp 111-134.
- Goodfriend TL, Peach MJ: Specific Functions of angiotensins I, II and III. Hypertension Physiopathology and treatment. Edited by Jacques Genest cc; Erich Loiw and Otto Kuchel, MD McGraw Hill Book Company 1977, pp 168-172.
- Skeggs LT, Marsk WH, Kahn JR and Shumway NP: The existence of two forms of hypertension. *Exp: Med* 29: 275, 1954.
- Oparil S, Sanders CA and Haber E: In vivo and in vitro conversion of angiotensin I to angiotensin II in dog blood. *Cir Res* 26: 591-599, 1970.
- Yang HT, Erdos EG and Levin Y: A sipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochim. Biophys. Acta* 214: 374-376, 1970.
- Elisseeva YE, Orecovich VN, Pavlikhina LV: Carboxicathepsin a key regulatory component of two physiological systems involved in regulation of blood pressure. *Clin Chim Acta* 31: 413-419, 1971.
- Davies J: Regulation of Aldosterone secretion, in the Hand book of Physiology, Santin T, Vol 6, Edited by H. Blaschko, G Sayers and O Smith. American Physiological Society, Washington DC, 1974/77.
- Atlas SA, Case DB, Sealey JE, Laragh JH and McKinstry DN: Interruption of the renin angiotensin system in hypertensive patients by Captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium retention and natriuresis. *Hypertension* 1 (3): 274-280, 1979.
- Sánchez RA, Marcó E, Gilbert HB, Raffaele P, Brito M, Giménez M, Moledo LI: Natriuretic Effect and changes in renal haemodynamics induced by Enalapril in essential hypertension. *Drugs* 30 (Suppl I): 49-58, 1985.
- Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS: Captopril: A Preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 20: 409-452, 1980.
- Case DB, Atlas SA, Laragh JH, Sealey JE, Sullivan PA, McKinstry DN: Clinical Experience with blockade of the renin - angiotensin - aldosterone system by an oral converting enzyme inhibitor (SQ 14224), Captopril in hypertensive patients. *Prog Cardiovasc Dis* 21: 195-206, 1978.
- Case DB, Atlas SA, Mouradian JA, Fishman RA, Sherman RL, Laragh JH: Proteinuria during long term captopril therapy. *JAMA* 244: 346-349, 1980.
- Amann FW, Buhler FR, Conen D, Brunner H, Rita R, Speck B: Captopril associated agranulocytosis. *Lancet* 1: 150-152, 1980.
- Gross DM, Haris E, Tristram EW: Effect of N- (S) - 1 Carboxy - 3 phenylpropyl L - ala-Lpro and its ethyl ester (MK 421) on angiotensin converting enzyme in vitro and angiotensin I pressor responses in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 216: 552-557, 1981.
- Sweet CS, Arbogast PT, Gaul SL, Blaine EH, Gross DM: Relationship between angiotensin I blockade and antihypertensive properties of single doses of MK 421 and captopril in spontaneous and renal hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 76: 167-176, 1981.
- Gómez HJ, Cirillo VJ, Jones KH: A clinical pharmacology of Enalapril. *Journal of Hypertension* 1 (Suppl 1): 65-70, 1983.
- Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Ferber F, Gavras H, Brunner HR, Schelling GL: Effects of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 11: 461-467, 1981.
- Davies MD, Iryin JD, Kramsch DK, Walker JF: Enalapril Worldwide Experience. *Am J Med* 77 (2A) August 20, 1984.
- Schultz H, Brown D, von Poelnitz M, Gómez HJ, Fletcher AJ, Revert L: Enalapril in essential hypertension. A Multicentric Study in 18 German Cities- In proceedings of the sixth Scientific Meeting of the Interamerican Society of Hypertension. Cleveland USA, 1985.
- Sánchez RA, Marcó E, Gilbert H, Brito M, Moledo LI: Disminución del volumen plasmático durante el tratamiento con Enalapril en la hipertensión arterial esencial. *Rev Arg Card* 52: 330-335, 1984.
- Ibsen H, Egan B, Osterziel K, Vanter A, Julius S: Reflex haemodynamics adjustments and baroreflex sensitivity during converting enzyme inhibition with MK 421 in normal humans. *Hypertension* 5 (Suppl 1) I: 184-191, 1983.
- Ebert TJ: Captopril potentiates chronotropic baroreflex responses to carotid stimuli in humans. *Hypertension* 2: 602-606, 1985.
- Nicholls MG, Fitzpatrick D, Ikram H, Espiner EA: Hemodynamics, exercise performance, hormones and patient well-being with Enalapril in congestive heart failure. In symposium: The management of Congestive Heart Failure and Hypertension, London, England, Feb. 13-14, 1984.