

## Bénéfice thérapeutique d'une faible dose d'indapamide : résultats d'une étude européenne contrôlée en double aveugle contre placebo

R. Asmar\*, D. Guez\*\*, M. Malbezin\*\*, Y. Brault\*\*, A. de Cordoue\*\*, S. Barrandon\*\*,  
M.C. Bruxelles\*\* et C. Chastang\*\*\*

### Summary

#### Therapeutic Benefit of a Low Dosage of Indapamide : Result of a Double-blind, Placebo Controlled European Study.

Indapamide is a diuretic prescribed in the treatment of hypertension at the dosage of 2.5 mg per day. In accordance with international recommendations concerning the need to use low doses of antihypertensives, a new lower-dose form of indapamide has been developed to achieve the best safety/efficacy ratio by decreasing the incidence of hypokalemia. A new pharmaceutical sustained-release (SR) form was developed to give a smooth pharmacokinetic profile in comparison with the indapamide instant release (IR) form. The aim of this study was to determine the lowest new dosage of the SR form producing similar hypertensive efficacy as the LR form, and decreasing the percentage of patients with a serum potassium concentration below 3.4 mmol/l. This multicenter study was designed as a single-blind, run-in, placebo period of 1 month, followed by a double-blind, active treatment period of 2 months, using parallel groups : 285 patients with essential uncomplicated mild-to-moderate hypertension (95 mmHg  $\leq$  supine diastolic blood pressure (sDBP)  $\leq$  114 mmHg) were included and randomly treated by either IR indapamide (2.5 mg) or SR indapamide (1.5, 2.0, 2.5 mg). After 2 months of active treatment, the one-way analysis of variance on the principal criterion (difference in sDBP between M2 and M0) revealed a significant treatment effect ( $p = 0.016$ ). The mean drop in sDBP ( $\pm$  standard deviation) was 5.8 mmHg ( $\pm 8.6$ ) after 2 months of placebo ; 10.1 mmHg ( $\pm 7.0$ ) after indapamide IR 2.5 mg ; and 11.0 mmHg ( $\pm 9.4$ ), 8.9 mmHg ( $\pm 9.4$ ), and 10.5 mmHg ( $\pm 8.5$ ) after indapamide SR 1.5 mg, 2 mg, and 2.5 mg, respectively. The difference between the placebo and indapamide treatment was significant ( $p \leq 0.05$ ). No significant difference was detected between the various indapamide treatments, i.e., no difference between the IR and SR formulations, no difference between the various dosages of the SR form, and therefore no dose/effect relationship in the dose interval tested (SR 1.5, 2, and 2.5 mg). The incidence of patients with a serum potassium concentration less than 3.4 mmol/l was lower with indapamide SR 1.5 mg (11 %) than with indapamide 2.5 mg, SR 2 mg, and SR 2.5 mg, respectively : 29 %, 18 % and 14 %. These results show the interest of a low dose of indapamide in improving the safety while producing the same antihypertensive efficacy. *Arch Mal Cœur* 1995 ; 88 : 1083-7.

Les diurétiques constituent un traitement de première intention de l'hypertension artérielle : leur efficacité dans la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire a en effet été démontrée par de nombreuses études épidémiologiques [1], notamment chez les hypertendus âgés [2, 3]. Ainsi, ils constituent des traitements largement prescrits et cités systématiquement dans les recommandations de toutes les instances scientifiques nationales [4] et internationales [5].

**MOTS CLÉS : hypertension, indapamide, efficacité, sécurité, faible dose.**

(\*) Service de médecine interne, hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75674 Paris Cedex 14.

(\*\*) Institut de recherches internationales Servier, 6, place des Pleiades, 92415 Courbevoie Cedex.

(\*\*\*) Département de biostatistique et informatique médicale, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10.

(Tirés à part : Dr D. Guez. IRIS, 6 place des Pléiades, 92415 Courbevoie Cedex).

Indapamide est un diurétique non thiazidique chlorosulfamoylé actif par voie orale. Il est cependant apparenté aux thiazidiques par son site d'action sur le néphron [6]. Ses effets principaux sont une réduction de la pression artérielle par relaxation du muscle lisse artériel. Son efficacité antihypertensive à la dose de 2,5 mg à libération immédiate (LI) a été démontrée par des études contrôlées en double aveugle contre placebo et produits de référence ; il ne présente pas d'effet délétère sur le bilan glucido-lipidique [7].

Le développement récent d'indapamide sous la forme à libération ralentie (LR) a pour objectif l'amélioration du rapport efficacité/sécurité, en particulier la réduction des hypokaliémies. Deux moyens ont été utilisés conjointement afin d'atteindre cet objectif ; la diminution de la dose de principe actif : recherche d'une dose efficace inférieure à 2,5 mg par jour et supérieure à 1 mg par jour, dernière dose qui s'était révélée non efficace dans les études antérieures, et l'élaboration

d'une nouvelle forme galénique d'indapamide à libération ralentie permettant l'obtention d'un lissage de son profil pharmacocinétique.

Le but de cette étude est la détermination pour cette nouvelle formulation du plus petit dosage ayant une activité antihypertensive comparable à celle d'indapamide LI 2,5 mg et capable de réduire le pourcentage des patients ayant une kaliémie inférieure à 3,4 mmol/l.

## MÉTHODES

### Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique européenne (France : 11 centres ; Italie : 2 centres ; Grande-Bretagne : 2 centres ; Belgique : 3 centres) approuvée par un Comité d'éthique de chacun des pays. Après une période de pré-inclusion d'un mois sous placebo conduite en simple aveugle (visite de sélection : M-1), les patients hypertendus suivis en ambulatoire étaient randomisés (visite d'inclusion : M0) en 5 groupes parallèles et recevaient l'un des traitements suivants en aveugle pendant 2 mois : placebo, indapamide LI 2,5 mg, indapamide LR 1,5 mg, indapamide LR 2,0 mg, indapamide LR 2,5 mg (visite à 1 mois de traitement actif : M1, visite de fin de traitement : M2). Aucun autre traitement antihypertenseur n'était autorisé pendant la durée de l'étude.

Le choix des doses a été fondé sur les résultats des études de relation dose-effet antihypertenseur réalisées avec indapamide LI [6]. En raison de l'inefficacité de la dose de 1 mg, il a été décidé de n'évaluer que 3 doses de la nouvelle forme LR : 1,5 mg ; 2 mg ; 2,5 mg.

### Investigations

Un examen clinique avec mesure de la pression artérielle, fréquence cardiaque et poids, était réalisé à toutes les visites à 1 mois d'intervalle (M-1, M0, M1, M2). Le recueil des données de sécurité clinique et biologique était réalisé aux visites M0, M1 et M2. À M1, si la kaliémie était inférieure ou égale à 3,5 mmol/L, le patient devait être supplémenté en potassium. Un électrocardiogramme était réalisé à M0 et M2.

### Patients

Des patients ambulatoires, âgés de 18 à 70 ans, ayant une hypertension artérielle essentielle légère à modérée, définie par une pression artérielle diastolique couchée comprise (PADc) entre 95 et 114 mmHg, ont été sélectionnés à M-1. Tous les patients ont donné leur consentement conformément à la réglementation en vigueur dans chaque pays. Ils étaient inclus à M0 s'ils présentaient une pression artérielle diastolique en

position couchée comprise entre 95 et 114 mmHg et une observance pour la prise de placebo > 80 % (comptage des comprimés).

Les patients présentant un des critères suivants n'étaient pas inclus dans l'étude : une hypertension artérielle secondaire, une hypertension artérielle essentielle sévère (pression artérielle diastolique en position couchée > 114 mmHg) ou limite (pression artérielle diastolique en position couchée < 95 mmHg) ou compliquée (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral dans les 6 mois précédant le début de l'étude, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale organique avec créatininémie > 150  $\mu$ mol/l), une hypertension artérielle connue comme résistante aux diurétiques, une hépatopathie (enzymes hépatiques au-dessus de 3 fois la limite supérieure de la normale, taux de prothrombine < 70 %), un diabète non insulino-dépendant mal contrôlé ou insulino-dépendant, des antécédents de goutte et/ou une uricémie > 536  $\mu$ mol/l, une kaliémie < 3,5 mmol/l, une obésité sévère et enfin une hypersensibilité connue aux sulfamides. De plus les traitements suivants étaient interdits : laxatifs stimulants, corticostéroïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens en traitement chronique, lithium, acide tiénilique, lidoflazine, prénylamine, vincamine, metformine, neuroleptiques, antiarythmiques, digitaliques. Les femmes en période d'activité génitale sans contraception efficace, enceintes, ou en période d'allaitement, ainsi que les patients ayant participé à un autre essai thérapeutique dans les 3 mois précédents, ne pouvaient être inclus.

### Mesure de la pression artérielle

La pression artérielle était mesurée conventionnellement à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure, au repos après 10 minutes de décubitus, à 3 reprises espacées chacune d'une minute ; la moyenne des 3 mesures était prise en compte. Les mesures ont été effectuées à M0, M1 et M2, sur le même bras, pour le même patient, le matin, 24 heures après la dernière prise médicamenteuse. La phase I des bruits de Korotkoff était considérée pour la détermination de la pression artérielle systolique et la phase V pour la pression artérielle diastolique.

### Analyse statistique

Le critère principal d'efficacité était la variation de la pression artérielle diastolique en position couchée. Le nombre de patients a été calculé en fonction du critère principal et des études précédentes réalisées avec indapamide LI 2,5 mg. Le calcul a été effectué pour mettre en évidence une différence de réduction tensionnelle de 10 mmHg entre le placebo et les groupes traités pour la pression artérielle diastolique en position couchée, avec un risque  $\alpha$  de 5 % et un risque  $\beta$  de 10 % (test bilatéral) ; 40 patients par

groupe étaient nécessaires, soit 200 patients pour les 5 groupes. Les critères secondaires étaient la pression artérielle systolique en position couchée, la pression artérielle diastolique et la pression artérielle systolique en position debout (PADd, PASd).

Les données évaluées pour la sécurité étaient cliniques et biologiques.

L'analyse statistique, réalisée avec le logiciel SAS, concernait tous les patients ayant suivi l'étude jusqu'à M2 pour l'efficacité (analyse *per protocol*), et tous les patients inclus pour l'évaluation de la sécurité (analyse en intention de traiter).

La comparaison des traitements pour l'efficacité a été réalisée par une analyse de variance à un facteur sur la variation des moyennes entre M0 et M2, suivie d'un test de Newman-Keuls en cas d'effet traitement significatif. Les pourcentages de patients normalisés (PADc  $\leq$  90 mmHg) et répondeurs à M2 (PADc  $\leq$  90 mmHg ou baisse de la PADc  $\geq$  10 mmHg) étaient analysés par un test de chi 2. Les données biologiques de sécurité ont été évaluées en calculant un intervalle de confiance à 95 % de la différence d'évolution (dernière valeur recueillie-valeur à M0) entre le traitement indapamide LR 1,5 mg et les autres traitements.

## RÉSULTATS

On a sélectionné 364 patients ; 285 patients ont été inclus et ont reçu un traitement randomisé. À l'inclusion, les groupes de traitement étaient comparables. Les caractéristiques démographiques des patients sont présentées dans le tableau I. Parmi ceux-ci, 2 patients présentaient une déviation majeure sans arrêt de traitement (inclusion à tort : PADc < 95 mmHg) et 17 ont arrêté le traitement avant M2 : 4 pour déviation majeure (un patient pour une PADc < 95 mmHg, un autre pour anomalies du bilan hépatique et 2 pour une observance insuffisante), 1 pour HTA sévère, 3 pour cause non liée au traitement (2 patients ont refusé de

poursuivre l'étude, 1 a déménagé), 9 pour événement indésirable (ci-après décrits). Pour l'analyse de l'efficacité à M2, 266 patients étaient donc évaluables.

TABLEAU I - CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS (N = 285)

	n	Âge (années)	Poids (kg)	Sex-ratio (H/F)
Placebo	58	53,3 $\pm$ 8,4	72,8 $\pm$ 12,2	33/25
Indapamide				
. LI 2,5	59	55,3 $\pm$ 10,0	69,1 $\pm$ 12,3	28/31
. LR 1,5	57	55,2 $\pm$ 11,3	70 $\pm$ 12,1	25/32
. LR 2	55	53,5 $\pm$ 11,1	73,2 $\pm$ 11,9	26/29
. LR 2,5	56	53,3 $\pm$ 9,7	71,6 $\pm$ 11,2	26/30

LI : libération immédiate ; LR : libération ralentie ;  $\pm$  : standard déviation.

## Efficacité

L'analyse du critère principal (différence de PADc entre M2 et M0) a montré un effet traitement significatif ( $p = 0,016$ ). La baisse moyenne de la pression artérielle diastolique en position couchée ( $\pm$  déviation standard, DS) a été de 5,8  $\pm$  8,6 mmHg après 2 mois de placebo ; 10,1  $\pm$  7,0 mmHg avec indapamide LI 2,5 mg ; 11,0  $\pm$  9,4 mmHg, 8,9  $\pm$  9,4 mmHg et 10,5  $\pm$  8,5 mmHg respectivement avec indapamide LR 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg. Il y avait une différence significative ( $p \leq 0,05$ ) entre le placebo et les traitements par indapamide (LI 2,5 mg, LR 1,5 mg, LR 2,5 (mg)). Aucune différence significative entre les différents traitements indapamide n'a été mise en évidence : pas de différence entre la forme LI et les formes LR, pas de différence entre les divers dosages de la forme LR, pas de relation dose/effet dans l'intervalle des doses testées (LR 1,5, 2 et 2,5 mg). L'évolution de la pression artérielle diastolique couchée pour les différents traitements figurent dans le tableau II.

TABLEAU II - ÉVOLUTION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE DIASTOLIQUE EN POSITION COUCHÉE

	Pression artérielle systolique couchée				N (%)	R (%)
	M0	M1	M2	M2-M0		
Placebo	102,8 $\pm$ 5,1	96,8 $\pm$ 9,6	96,7 $\pm$ 9,6	-5,8 $\pm$ 8,6	22	33
Indapamide						
. LI 2,5	101,2 $\pm$ 4,6	91,5 $\pm$ 8,3	91,1 $\pm$ 8,1	-10,1 $\pm$ 7,0*	45	53
. LR 1,5	101,0 $\pm$ 4,4	90,4 $\pm$ 9,1	89,9 $\pm$ 10,6	-11 $\pm$ 9,4†	57	63
. LR 2	101,8 $\pm$ 5,4	93,5 $\pm$ 10,1	93,1 $\pm$ 9,3	-8,9 $\pm$ 9,4‡	35	50
. LR 2,5	101,7 $\pm$ 4,9	93,4 $\pm$ 7,9	91,3 $\pm$ 10,2	-10,5 $\pm$ 8,5§	53	67

\* :  $p = 0,005$  ; † :  $p = 0,003$  ; ‡ :  $p < 0,083$  ; § :  $p = 0,007$  ; LI : libération immédiate ; LR : libération ralentie ; M0 : visite d'occlusion ; M1 : visite après 1 mois de traitement ; M2 : visite après 2 mois de traitement ; N : normalisé, PADc  $\leq$  90 mmHg ; R : répondeur ; PADc  $\leq$  90 mmHg et/ou baisse de PADc  $\geq$  10 mmHg. Les valeurs de p sont basées sur la comparaison 2 à 2 de chaque traitement versus placebo.

TABLEAU III - ÉVOLUTION DE LA KALIÉMIE

	Placebo	Indapamide			
		à libération immédiate 2,5	à libération ralentie		
			1,5	2	2,5
M0					
. n	58	59	57	55	56
. kaliémie ± DS	4,15 ± 0,44	4,16 ± 0,38	4,28 ± 0,46	4,16 ± 0,43	4,18 ± 0,37
M2					
. n	57	58	56	55	56
. kaliémie ± DS	4,15 ± 0,50	3,73 ± 0,39	3,84 ± 0,43	3,78 ± 0,49	3,72 ± 0,48
M2-M0					
. kaliémie ± DS	0,00 ± 0,44	-0,43 ± 0,45	-0,44 ± 0,52	-0,38 ± 0,51	-0,46 ± 0,49
M2					
. kaliémie (ajustement M0)	4,16	3,74	3,80	3,79	3,72
			relation dose effet (p < 0,001)		
M1 K < 3,4 mmol/l n (%)	0 (0 %)	17 (29 %)‡	6 (11 %)§*	10 (18 %)‡	8 (14 %)†

M0 : visite d'inclusion ; M2 : visite après 2 mois de traitement ; M1 K < 3,4 : pourcentage de patients présentant une kaliémie incidente < 3,4 à M1 ; \* : p < 0,05 versus placebo ; † : p < 0,01 versus placebo ; ‡ : p < 0,001 versus placebo ; § : p < 0,05 versus LI 2,5 mg.

L'analyse des critères secondaires pour les autres pressions artérielles confirme l'effet traitement significatif à M2 ; il existe par ailleurs une différence significative entre le placebo et les traitements par indapamide (p ≤ 0,01 pour la PADd et la PASd ; p ≤ 0,05 pour la PASc sans relation dose/effet. Pour tous les traitements par indapamide sauf le LR 2 mg, les pourcentages de patients normalisés et répondeurs ont été statistiquement différents de ceux du placebo, avec pour LR 1,5 mg respectivement 57 versus 22 % (p < 0,001) et 63 versus 33 % (p = 0,002).

### Données de sécurité

Les données de sécurité ont été évaluées chez tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement soit 285 patients ; 9 patients ont arrêté le traitement pour événement indésirable : 1 céphalée (placebo) ; 1 hypokaliémie (K<sup>+</sup> = 2,8 mmol/l, LI 2,5 mg), 2 allergies cutanées (LR 1,5 mg et LR 2 mg), 2 vertiges, 1 asthénie, 1 crise de goutte et 1 hypokaliémie (K<sup>+</sup> = 2,8 mmol/l) avec LR 2,5 mg. Aucun événement indésirable sévère n'a été signalé et l'incidence d'effets cliniques indésirables mineurs à modérés est comparable dans tous les traitements, y compris le placebo. Aucune hypotension orthostatique n'a été cliniquement notée. Le pourcentage de patients ayant une différence de pression artérielle diastolique et de pression artérielle systolique couché-debout supérieure respectivement à 10 et 20 mmHg était comparable entre les traitements placebo, LR 1,5 mg et LI 2,5 mg.

Indapamide LR 1,5 mg se différencie sensiblement des autres traitements indapamide par des modifications plus faibles des données biologiques.

Par rapport au placebo, l'uricémie augmente moins sous LR 1,5 : 41,63 ± 13,25 μmol/l ± 13,3 (écart sur la moyenne) que sous LI 2,5 : 71,62 ± 16,24 μmol/l, soit une différence de -29,99 μmol/l (p = 0,026).

La kaliémie moyenne (tableau III) diminue significativement entre M0 et M2 sous indapamide (p < 0,05) alors qu'elle reste inchangée sous placebo. Les valeurs de kaliémie à M2 ont été estimées en ajustant sur les valeurs de M0 pour les 4 traitements et sont les suivantes : placebo 4,16 mmol/l ; indapamide LR 1,5 mg 3,80 mmol/l ; indapamide LR 2 mg 3,79 mmol/l ; indapamide LR 2,5 mg 3,72 mmol/l. Il existe une relation dose/effet linéaire (p < 0,001 ; analyse de covariance) dans ces 4 groupes de traitement.

Pour les patients ayant une kaliémie inférieure à 3,4 mmol/l à M1, il y avait un effet traitement global (p < 0,001), avec en particulier : 6 cas (11 %) pour LR 1,5 mg (p = 0,026 vs placebo et p = 0,014 vs LI 2,5) et 17 cas (29 %) pour LI 2,5 mg (p < 0,001 vs placebo). Par ailleurs, un effet traitement existe aussi pour les patients supplémentés en potassium à M1 (p = 0,001) : 25 % pour LI 2,5 mg (p < 0,001 vs placebo), 9 % pour LR 1,5 mg (p = 0,054 vs placebo et p = 0,018 vs LI 2,5 mg), 13 % pour LR 2 mg (p < 0,05 vs placebo), 14 % pour LR 2,5 mg (p < 0,05 vs placebo), et 0 % pour le placebo.

### DISCUSSION

La puissance méthodologique de cet essai permet de tester correctement les hypothèses de départ : le nombre nécessaire de patients a été atteint ; l'homogénéité

néité sur le critère principal a été vérifiée ; l'étude a été menée de façon rigoureuse et conformément aux Bonnes pratiques cliniques dans les 4 pays ; il n'y a eu aucun perdu de vue, la mesure de la pression artérielle a été réalisée conformément aux recommandations de l'OMS (même investigateur, même bras et même heure de la journée).

L'ensemble de ces précautions et le contrôle de la qualité des données (double saisie) permet de considérer que les résultats ainsi obtenus sont fiables et reproductibles.

Les résultats confirment l'efficacité antihypertensive d'indapamide, dont l'action s'établit dès le premier mois de traitement. La baisse tensionnelle observée sous indapamide dans cette étude concorde avec celle obtenue avec les autres traitements antihypertenseurs [8] (11 mmHg pour la pression artérielle diastolique, 18 mmHg pour la pression artérielle systolique). Il n'existe pas de différence significative d'efficacité entre les 4 traitements indapamide. L'absence de relation dose/effet antihypertenseur entre les 3 dosages d'indapamide LR est probablement due au fait que les 3 dosages définissent un intervalle étroit, où l'efficacité maximale est déjà atteinte.

Ces résultats s'intègrent bien à ceux des études dose/effet réalisées avec indapamide LI [6].

Les données de sécurité d'indapamide, connues par la pharmacovigilance de nombreuses années d'utilisation d'indapamide LI 2,5 mg, sont confirmées dans cette étude. La bonne sécurité clinique et l'absence d'effet délétère sur le bilan glucidique observé au cours de cette étude, confirment les données acquises. La kaliémie moyenne baisse de 0,4 mmol/l après un mois de traitement sous indapamide LI 2,5 mg ce qui est à rapprocher de ce que l'on observe avec les autres médicaments de la classe des diurétiques [9]. En revanche, indapamide LR 1,5 mg se différencie d'indapamide LI 2,5 mg, par un pourcentage de patients présentant une kaliémie inférieure à 3,4 mmol/l à M1 réduit de 66 % (11 contre 29 %) et par un pourcentage de patients supplémentés en potassium plus faible (9 contre 25 %). Aucun patient traité par indapamide LR 1,5 n'a présenté de kaliémie au-dessous de 3 mmol/l. Ainsi les données de sécurité concernant la kaliémie sont plus satisfaisantes avec indapamide LR 1,5 mg.

## CONCLUSION

L'utilisation d'une forme galénique à libération ralentie avec un dosage d'indapamide réduit à 1,5 mg a permis une meilleure acceptabilité sur la kaliémie par rapport aux autres doses tout en conservant une même efficacité antihypertensive.

Ce résultat s'intègre dans le cadre des recommandations internationales et permet de proposer dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle une forme à libération ralentie d'indapamide dosée à 1,5 mg.

*Nous tenons à remercier les investigateurs de l'étude. France : Prs M. Safar, J.J. Blanc, M. Bory, A. Carré, M. Dallochio(†), F. Galinier, J.P. Fillastre, J.L. Imbs, J.M. Mallion, P. Zech et Dr B. Lardy. Belgique : Drs J.M. Coupez, G. Creytsens et J. Verhaeghe. Grande-Bretagne : Drs J. Raj et M. Macmahon. Italie : Prs E. Ambrosioni et G. Finardi.*

## Références

- Collins R, Peto R, McMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure : overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 ; 335 : 827-38.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults : principal results. *BMJ* 1992 ; 304 : 405-12.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991 ; 265 : 3255-64.
- The fifth report fo the Joint National Committee on Detection. Evaluation and treatment of high blood pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 154-83.
- 1993 Guidelines for the management of mild hypertension : memorandum from a WHO/ISH meeting. *J Hypertens* 1993 ; 22 (3) : 392-403.
- Chaffman M, Heel RC, Brogden RN et al. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984 (updated June 1988) ; 28 : 189-235.
- Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, Scapellato L. Long-term effects of indapamide : final results of a two year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : H 72-H 77.
- Omvik P, Thaulow E, Herland OB et al. Double-blind, parallel, comparative study on quality of life during treatment with amlodipine or enalapril in mild or moderate hypertensive patients : a multicentre study. *J Hypertens* 1993 ; 11 : 103-13.
- Morgan DB, Davidson C. Hypokaliemia and diuretics : an analysis of publications. *BMJ* 1980 ; 280 : 905-8.