

RAPOARTELE "THROUGH/PEAK" (EFECT ANTIHIPERTENSIV MINIM/EFECT ANTIHIPERTENSIV MAXIM) ALE INHIBITORILOR ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI ȘI ALE ANTAGONIȘTILOR DE CALCIU CU ADMINISTRARE O DATĂ PE ZI*

Faiez Zannad, Agnes Matzinger și Jérôme Larché**

REZUMAT

Administrarea medicamentelor o dată pe zi poate mări complianța la tratamentul antihipertensiv dacă medicamentele au o durată prelungită de acțiune. Aspectele timp/efect prevăzute pentru medicamentele antihipertensive pot să nu depindă în întregime de determinările farmacocinetice (nivele plasmatiche). Astfel, ar trebui măsurate efectele raportului "trough/peak" (T/P) asupra tensiunii arteriale (TA). S-a sugerat că raportul T/P ar trebui să fie mai mare de 50% pentru un control optim al TA pe 24 de ore. Deoarece sunt disponibile foarte puține informații pentru mulți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) și pentru antagoniștii de calciu, privind T/P și așteptând studii comparative prospective cu metodologie adecvată, am analizat durata acțiunii de scădere a TA în timpul terapiei pe termen lung cu IEC și antagoniști de calciu disponibili în comerț în studiile publicate care au folosit supravegherea ambulatorie a TA. Au fost selectate studii cu metodologii comparabile asupra a 24 de IEC și 34 de antagoniști de calciu. Principalele rapoarte T/P au fost calculate după refacerea curbei amplitudinii modificărilor TA în timp. Rezultatele au arătat că administrarea o dată pe zi a IEC a produs o valoare medie mai mare de 50%: fosinopril (64%), ramipril (50 - 63%) și trandolapril (50 - 100%).

Alte studii ale IEC au determinat, în medie, rapoarte egale [enalapril (40 - 64%), cilazapril (10 - 80%), lisinopril (30 - 70%)], sau semnificativ mai mici de 50% [captopril (25%), benazepril (40%), perindopril (35%), quinapril (10 - 40%) și moexipril (0 - 9%)]. Administrarea o dată pe zi a antagoniștilor de calciu, amlodipină (50 - 100%), lacidipină (40 - 100%), nifedipină Coat-Core (50 - 69%), nifedipină, sistemul terapeutic gastrointestinal (GITS) (60 - 94%) ca și formulele cu eliberare lentă de diltiazem (20 - 80%) și verapamil (45 - 100%) au avut valori medii mai mari de 50% în timp ce felodipina ER (30 - 45%), diverse formule cu eliberare lentă de isradipină (10 - 80%) și nitrendipina (10 - 80%) au avut rapoarte mai joase de 50%. Deși analizele retrospective din literatură ar putea avea unele limitări teoretice, ele sugerează că nu toți IEC și antagoniștii de calciu cu administrare o dată pe zi determină un raport T/P mai mare de 50%. Aceasta poate avea implicații clinice. *Am. J. Hypertens* 1996; 9: 633 - 643.

Cuvinte cheie: efect antihipertensiv minim/efect antihipertensiv maxim, medicamente antihipertensive, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști de calciu, experimente clinice.

ABSTRACT

The "TROUGH/PEAK" REPORTS (minimal antihypertension effect/maximal antihypertensive effect) of the inhibitors of the angiotensin conversion enzyme and the calcium channels antagonists with once a day adm

The once a day administration of the antihypertensive drugs can increase the compliance to the treatment if the drugs have a prolonged duration of action. The time/effect aspects for the antihypertensive drugs (medication) may not be wholly dependent of the plasmatic levels of the drugs. Therefore, we should measure the effects of the T/P report on the values of the blood-pressure (B.P.).

We suggest that the "T/P" report has to be bigger than 50% for an optimal control of the BP 24 hour/day.

Because of the lack of information in the literature about T/P report for many of the C.E.I. and for the calcium antagonists and because we are in expectation for other comparative prospective studies with appropriate methodology, we have analysed the duration of decrease action of B.P. during the long term therapy with C.E.I. and calcium antagonists available (in drug-stores) in which there have been used the ambulatory survey of the B.P.

There have been selected a number of studies with comparable methods over 24 species of C.E.I. and 34 calcium antagonists. The main T/P reports were calculated after remake of the amplitude modifies B.P. curve.

The results shown that once a day administration of C.E.I. produced a bigger value over 50% of the T/P for fosinopril (64%), ramipril (50 - 63%) and trandolapril (50 - 100%). Other studies of C.E. indicated equal reports (T/P = 50%) enalapril 40 - 64%, cilazapril 10 - 80%, lisinopril 30 - 70%, or lower than 50% captopril 25%, benazepril 40%, perindopril 35%, quinapril 10 - 40% and moexipril 0 - 9%.

The once a day administration of the calcium channels antagonists amlodipină 50 - 100%, lacidipină (40 - 100%), nifedipină Coat Core (50 - 69%), nifedipină, gastrointestinal system (GITS) 60 - 94%) so as long term liberation formula of diltiazem (20 - 80%) and verapamil (45 - 100%) have a T/P report bigger than 50% mean with Felodipin ER (30 - 45%) and other drug long term liberation formula such as isradipin (10 - 80%), nitrendipin (10 - 80%) had T/P lower than 50%.

Even if the retrospective analysis from literature could have theoretical limits, they suggest that not all of C.E.I. and C.A. with once a day administration may produce a "T/P" report bigger than 50%.

This conclusion may have clinical implications.

Key words: minimal antihypertensive effect/maximum antihypertensive effect, antihypertensive drugs, the inhibitors of the angiotensin conversion, the calcium antagonists, clinical experiments.

* Datele cuprinse în această lucrare au fost prezentate parțial la întâlnirea Societății Americane de Hipertensiune, New York, mai 1994, în cadrul unei prezentări orale.

** Primit pe 11 ianuarie 1995; acceptat pe 21 noiembrie 1995. De la Departamentul de Farmacologie Clinică și Cardiologie, Universitatea Henri Poincaré, Clinica Universitară Nancy, Franța

Studiile farmacocinetice nu oferă întotdeauna metode simple și adecvate care să fie capabile de predicții sigure ale aspectului timp/efect pentru agenții antihipertensivi. O cale de descriere a profilului efectelor agenților antihipertensivi asupra TA de-a lungul celor 24 de ore, în intervalele dintre administrări, o constituie aceea de a caracteriza efectele minim și maxim ale acestor agenți. Efectul antihipertensiv minim reprezintă scăderea TA observată la sfârșitul intervalului dintre doze, imediat înaintea administrării dozei următoare. Întrucât medicamentele cu administrare o dată pe zi se administrează de obicei dimineața, efectul minim apare de obicei în acel moment al zilei când TA crește brusc în cursul procesului de trezire, moment în care riscul producerii evenimentelor cardiovasculare este cel mai înalt. De aceea, un efect antihipertensiv "util" constă într-un control semnificativ al TA la valoarea minimă a concentrației. Efectul antihipertensiv de vârf (maxim) este reprezentat de diminuarea maximă a TA după administrarea medicamentelor. Acest efect poate corespunde, dar nu obligatoriu, momentului (Tmax) în care concentrația plasmatică a medicamentului este la cel mai înalt nivel (Cmax). În general, efectul de vârf se produce relativ devreme de-a lungul intervalului dintre doze, de obicei la mai puțin de 8 ore după administrarea medicamentului. Când efectul de vârf este pronunțat, poate fi asociat cu câteva efecte secundare.

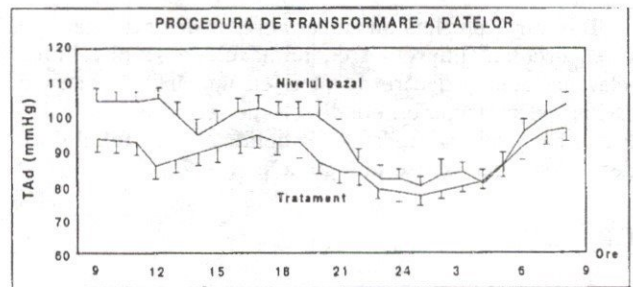
Deși acest efect poate fi intensificat prin mărirea dozei, aceasta poate crea pericolul unui efect de vârf excesiv, cu efecte secundare asociate și cu un răspuns hipotensiv rapid. Pentru atenuarea efectelor tratamentului s-a sugerat ca agenții antihipertensivi cu administrare o dată pe zi să aibă raportul efectelor antihipertensive minim/maxim asupra TA, mai mare de 50% [1]. Într-adevăr, spre deosebire de efectul valorii minime, frecvent, raportul T/P nu poate fi crescut prin simpla mărire a dozei administrate. De exemplu, în studiile clinice ale dozării benazeprilului a rezultat că, deși efectul minim a fost în funcție de doză, raportul minim/maxim a rămas sub 40% pentru un interval larg de doze (5 - 40 mg) administrate o dată pe zi [2].

Deoarece pentru mulți agenți sunt disponibile foarte puține informații asupra efectului în timp și așteptând studii comparative prospective cu tehnologie adecvată, am hotărât să calculăm raportul T/P pe baza unei analize retrospective a studiilor publicate asupra agenților antihipertensivi ce au o popularitate în creștere, adică agenți aparținând clasei IEC și clasei antagoniștilor calciului.

METODE

Toate studiile publicate, evaluând, prin monitorizarea ambulatorie a TA, eficacitatea antihipertensivă a IEC și a antagoniștilor de calciu disponibili pe piață, au fost revăzute pentru a evalua durata de acțiune a acestor medicamente. Noi am selectat articole din bazele de date Medline (1986 - 1993) și Excerpta Medica (1998 - 1994) folosind unul sau mai multe dintre următoarele cuvinte cheie: monitorizarea TA, măsurarea TA (metode), ritmul circadian, TA ambulatorie, monitorizarea ambulatorie a TA pe 24 de ore, monitorizarea ambulatorie, IEC, benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril și trandolapril, ca și antagoniștii de calciu: amlodipină, diltiazem, felodipină, isradipină, lacidipină, nifedipină, nitrendipină și verapamil. Dintre acestea am

Date originale (din literatură)



Date transformate (aranjare vectorială)

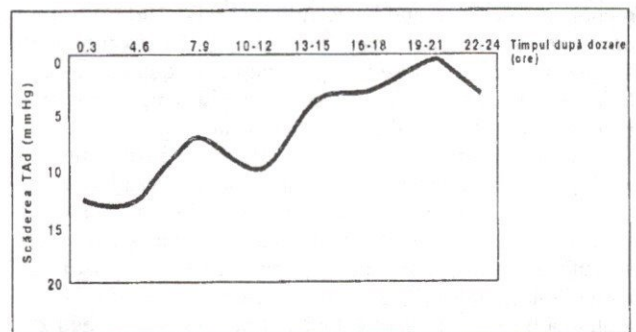


Figura 1 - Procesarea curbei monitorizării ambulatorii a TA. Curba scăderii valorii TAAd în funcție de timp este refăcută după extragerea valorilor medii orare ale TAAd după tratament, din valorile (placebo) anterioare tratamentului și după modularea ulterioară prin regresie polinomială

selectat studiile pe baza următoarelor criterii:

- pacienți cu HTA ușoară sau moderată, netratați sau cu o perioadă anterioară de minim 2 săptămâni fără tratament medicamentos antihipertensiv;
- cel puțin 2 săptămâni de administrare placebo;
- monoterapie administrată o dată pe zi timp de cel puțin 2 săptămâni;
- monitorizare ambulatorie a TA timp de 24 de ore, atât înainte, cât și după tratament;
- valorile medii orare ale TA sistolice (TAs) și TA diastolice (TAAd), disponibile sub formă numerică sau grafică.

Pentru fiecare studiu am calculat și reconstruit curba amplitudinii modificărilor TAAd în timp prin extragerea valorilor după tratamentul activ din valorile obținute în timpul administrării placebo. Această curbă a fost modulată prin utilizarea celei mai adecvate tehnici de regresie polinomială (Figura 1). Au fost de asemenea realizate calcule pentru TAs, dar nu au fost prezentate în acest articol, întrucât ele au dat în principiu aceleași rezultate ca și calculele pentru TAAd. A fost calculat raportul T/P. Efectul minim a fost acela determinat la 24 de ore după administrarea dozei, iar efectul de vârf a fost acela de reducere maximă a TA în timpul următoarelor 8 ore după administrarea dozei.

REZULTATE

Tabelul 1 prezintă un sumar al rezultatelor din baza de date cercetată împreună cu numărul de studii clinice relevante pentru fiecare agent și cu numărul de articole excluse pe baza unor criterii de selecție specifice predefinite. Planul studiului este redat în **Tabelul 2** și în **Tabelul 3**. Rezultatele sunt expuse în **Tabelele 4 - 7**.

DISCUȚII

Datele culese din toate studiile publicate disponibile sugerează că nu toți IEC și antagoniștii de calciu cu administrare o dată pe zi disponibili pe piață concordă cu recomandările Food and Drug Administration (FDA) asupra unui raport T/P mai mare de 50% [1]. De exemplu, în studiile analizate, benazepril perindopril și quinapril, ca și felodipina retard, isradipina retard și nitrendipina au avut rapoarte sub 50% la administrarea o dată pe zi.

Rapoarte anterioare au arătat că între agenții antihipertensivi disponibili pe piață și larg utilizați ar putea exista unele diferențe în ceea ce privește durata de acțiune. Unii agenți cu administrare o dată pe zi au o eficacitate scăzută temporar, dimineața devreme. Acesta este și cazul clasei β-blocantelor [3]. De exemplu, *Graettinger și colab.* au arătat că deși cu un efect echivalent de-a lungul întregii zile cu lisinopril administrat o dată pe zi, atenolol administrat o dată pe zi 50 mg a pierdut din eficacitate în timpul ultimelor 4 ore dinaintea dozei următoare. Într-un studiu condus de *Neutel și colab.* [4] s-a constatat că acebutolol administrat o dată pe zi atinge valori ale rapoartelor mai mari de 50%, spre deosebire de atenolol. Alte rapoarte au indicat că felodipina retard cu administrare o dată pe zi ar putea să nu realizeze o scădere eficientă a TA de-a lungul a 24 de ore [5]. Evident, situația multor medicamente cu administrare o dată pe zi, cu privire la raportul T/P, rămâne neclară.

Interesant, *Graettinger și colab.* [3] au demonstrat că pierderea temporară a eficienței β-blocantelor poate să nu se coreleze cu o durată inadecvată a acțiunii farmacologice,

eficiența antihipertensivă restabilindu-se către jumătatea dimineții chiar în absența unei doze suplimentare de medicament. Aceasta sugerează că pot fi necesare proprietăți farmacologice specifice suplimentare pentru acoperirea optimă a creșterii TA dimineața devreme. De aceea, în unele cazuri, așa-numitul efect minim, care se întâmplă să aibă loc dimineața devreme pur și simplu pentru că momentul administrării este de obicei între orele 7 și 10 a.m., poate fi determinat pe baza unor factori fiziopatologici și farmacodinamici, alții decât durata acțiunii antihipertensive. Din alt punct de vedere, momentul administrării poate de asemenea influența aspectul timp/efect. *Palatini și colab.* [6] au arătat că administrarea o dată pe zi, în timpul serii, a quinaprilului, un IEC de scurtă durată, a oferit un aspect antihipertensiv mai favorabil față de cel din cazul administrării matinale a aceleiași doze.

Tabel 1 Rezultatele selectării bazei de date cercetate și studiate (1988 - 1994)

	Antagoniștii calciului	IEC
Număr total de articole	335	250
Număr total de lucrări originale	251	188
Număr de articole excluse		
Placebo sau tratament < 2 săpt.	4	58
Fără monoterapie	29	40
Fără regim de tratament o dată pe zi	48	4
Fără monitorizarea în ambulator a TA	114	42
Lipsa unor date numerice sau grafice	25	28
Număr total de studii selecționate	34	24

Tabel 2

Planul studiilor clinice asupra antagoniștilor de calciu (studii care au fost selecționate pentru analiză)

Agent	Autor (Bibliogr nr.)	Număr de pacienți	Faza Placebo (săpt.)	Faza tratament (săpt.)	Doză (mg)	Ora administr. medicam.
Amlodipină	Grandinett (28)	11	3	4	5 - 10*	12 - 14 h
	Heber (29)	11	2	4	5 - 10*	9 h
	Lacourciere (30)	21	4	8	5 - 10*	7 h
	Lund-Johansen (31, 32)	12	2	24	5 - 10*	9 h
	Mroczek (33, 34)	16	4	4	5	6 h**
	Waeber (35)	36	2	4	5	8 h**
	Perticone (36)	20	2	4	5	9 h
Felodipină	Fariello (37)	12	2	4	10 EP	7 h
	Hwang (38)	19	2	4-5	5 - 10*EP	9 h
	Porcellati (39)	12	3	2	10EP	8 h
Isradipină	Celis (40)	12	3	3	5EM	7 - 8 h
	Christensen (41)	16	3	6	5EL	8 h**
	Diemont (42)	(1) 10	4	4	(1)13±2 EM*	8 h**
		(2) 24	3	4	(2a) 5 EM	8 h**
	Fogari (7)**	18	4	4	(2b) 10 EM	8 h**
					5 EL7 h (1) - 19 h (2)	

	Lacourciere (43)	76	4	4	5 - 10 EM*	8 h**
	Lohmann (44)	51	2	4	5 EP	9 h**
	Waeber (45)	34	2 - 4	6	5 SRO	8 h**
Lacidipină	Palatini (6, 46)	24	3	6	4 - 6*	8 h
	Zito (47)	24	3	4	2 - 4*	7 h**
Nifedipină	Rizzoni (48)	(1) 6	2	6	(1) 30 CC*	10 h
		(2) 6	2	6	(2) 60 CC*	10 h
	Zanchetti (49)	(1) 25	2	4	(1) 30 GITS*	8 - 10h**
		(2) 28	2	4	(2) 60 GITS*	8 - 10h**
Nitrendipină	Asmar (50)	17	2	4	20	8 - 10 h
	Fogari (51)	12	2	4	20	7 h 30
	Grandinetti (28)	13	3	4	10 - 20*	12 - 14 h
	Lohmann (44)	51	2	4	20	9 h**
	Meilhac (8)**	16	2	4	207 h(1) - 19 h(2)	
	Mengden (52)	26	2	4	20	9 h
	Waeber	30	2	4	20	8 h**
Diltiazem	Dupont (53)	12	2	3	300 EL	8 h
	Kelly (54)	186	4	12	120 - 360*	9 h
	Massie (55)	47	4 - 6	8	120 - 360*	7 - 9 h
	Whelton (56)	54	4	4	(1) 120 EL6 h 30	8 h 30
		54	4	4	(2) 240 EL6 h 30	8 h 30
		56	4	4	(3) 360 EL6 h 30	8 h 30
		55	4	4	(4) 480 EL6 h 30	8 h 30
Verapamil	Carr (57)	16	3 - 6	4(1)	240 SODAS	7 h**
		14	3 - 6	4(2)	480 SODAS	7 h**
	Novo (58)	11	2	2	240 EL	8 h

EL = eliberare lentă; EM = eliberare modificată; EP = eliberare prelungită; CC = Coat-Core; GITS = sistem terapeutic gastrointestinal;

SODAS = sistem de absorbție a medicamentului cu administrare orală

* Studiu de titrare a dozei

** Ora pentru administrarea medicamentului nu a fost fixată în aceste studii. Valorile prezentate sunt cele obținute în perioada inițierii monitorizării ambulatorii a TA

*** Studii comparative pentru dozarea matinală versus dozarea vesperală

Tabel 3

**Planul studiilor clinice asupra IEC
(studii carea au fost selecționate pentru analiză)**

Agent	Autor (Bibliogr nr.)	Număr de pacienți	Faza Placebo (săpt.)	Faza tratament (săpt.)	Doză (mg)	Ora administr. medicam.
Benazepril	Porcellati (59)	13	4	36	10 - 20*	8 - 9 h
Captopril	Mann (60)	17	2	6	25 - 100*	8 - 10 h**
Cilazapril	Kraft (61)	12	2	4	2,5	8 h
	Lacourciere (62)	(1) 14	2	4	(1) 2,5	8 h**
		(2) 14	2	4	(2) 2,5	8 h**
	Prager (63)	(1) 54	4	4	(1) 2,5	8 h
(2) 55		4	4	(2) 5	8 h	
Enalapril	Gourlay (64)	13	2 - 4	4 - 5	10	8 h**
	Silagy (65)	24	3	6	10	7 - 9**
	Takabatake (66)	19	4	4	5	9 h
	Verdecchia (67)	12	3	4	20	8 h
	Whelton (68)	27	2	4	10	8 - 9 h
Fosinopril	Omboni (69)	39	3	6	20	8 - 10 h**
Lisinopril	De Cesaris (70)	12	2	8	10 - 20*	8 h
	Gourlay (64)	13	2 - 4	4 - 5	10	8 h**
	Graetfinger (3)	9	4	12	20 - 80*	8 h
	Herpin (71)	23	3	4	20	8 h
	Mann (60)	17	2	6	10 - 40*	8 - 10 h**
	Whelton (72)	37	2	4	10	8 h
	Whelton (68)	25	2	4	10	8 - 9 h
	Zachariah (73)	8	2	20	40 - 80*	8 h**

REFERATE GENERALE

Moexipril	White (74)	(1) 16	4	8	(1) 7,5	8 - 10 h**
		(2) 18	4	8	(2) 15	8 - 10 h**
Perindopril	Santoni (75)	21	4	12	4 - 8*	8 h
Quinapril	De Cesaris (70)	11	2	8	20 - 40*	8 h
	Lacourceire (76)	20	4	8	10 - 20*	8 h**
	Palatini (46)	18	2	4	20	8 h (1) 22 h (2)
Ramipril	Perticone (36)	20	2	4	5	9 h
	McCarron (77)	64	3 - 4	4	10	8 h**
Trandolapril	Cesarone (78)	(1) 15	4	2	(1) 1	8 - 9 h
		(2) 15	4	2	(2) 2	8 - 9 h
	Kownator (79)	23	3	4	2	8 h**
	Mancia (80)	31	4	6	2	8 h**

** Ora pentru administrarea medicamentului nu a fost fixată în aceste studii. Valorile prezentate sunt cele obținute în perioada inițierii monitorizării ambulatorii a TA

** Studii comparative pentru dozarea matinală versus dozarea vespérală

Durata de acțiune a fost mai lungă și consecutiv raportul calculat s-a schimbat de la sub 50% la peste 50%. Această ar putea avea câteva explicații, incluzând o posibilă schimbare în aspectul farmacocinetic, cu o absorbție și un clearance întârziate - după administrarea de seară, ca și efecte farmacodinamice suplimentare, cum ar fi o activitate simpatică ce poate predomina în timpul zilei - după administrarea de dimineață. Dimpotrivă, în studii ce compară, de asemenea, administrarea de dimineață, raportul T/P la isradipină [7] și nitrendipină [8] tinde să fie mai mare după administrarea de dimineață, ceea ce poate necesita explicații suplimentare. Totuși, cel mai adesea, eșecul în atingerea raportului adecvat este corelat cu agenții cu acțiune scurtă administrați la intervale prea lungi și în doze relativ mari pentru a atinge o scădere "utilă" a TA la valoarea minimă. De fapt, acesta reprezintă un obstacol previzibil în căutarea sistematică a unui regim cu administrare o dată pe zi, regim care este considerat a fi "standardul de aur" al terapiei antihipertensive.

Determinările duratei clinice de acțiune

Prin studii de mică amploare de faza a doua pentru stabilirea dozei cu una sau mai multe administrări, pe un număr mic de pacienți care au fost urmăriți pentru cel puțin 24 de ore, se pot obține numai informații preliminare. Limitarea majoră a acestei abordări este aceea că rezultatele

ar putea să nu fie reprezentative pentru o populație hipertensivă normală în condiții de viață obișnuite. Monitorizarea ambulatorie a TA este o alternativă utilă pentru a compara eficacitatea și durata de acțiune a diferitelor medicamente antihipertensive și permite cuantificarea raportului T/P. Spre deosebire de studiile bazate pe măsurările TA la cabinetul medical, evaluarea terapiei antihipertensive folosind tehnici de monitorizare ambulatorie a TA nu arată efectele placebo [9, 10]. Reproducibilitatea nivelurilor TA pe 24 de ore a fost verificată în studii folosind atât monitorizarea intraarterială cât și pe cea neinvazivă [11, 12]. Modelul circadian al TA, incluzând diferențele între valorile diurne și nocturne, pare să aibă un grad înalt de reproducibilitate în timpul perioadelor de monitorizare ambulatorie, separate de câteva săptămâni [12]. Mancia și colab. [13] au stabilit câteva limitări ale monitorizării ambulatorii a TA, dintre care unele trebuie avute în vedere și la utilizarea acestei metode pentru evaluarea aspectului timp/efect la medicamentele antihipertensive. De exemplu, reproducibilitatea mediilor orare ale TA ar putea fi slabă între perioada placebo și perioadele de tratament activ când activitatea pacienților nu este controlată. Pe lângă aceasta, citirile greșite și imprecise pot aduce confuzie în determinarea efectelor de vârf și a celor minime. Totuși, noi credem că multe dintre aceste neajunsuri pot fi evitate printr-o planificare și o interpretare statistică atentă a datelor.

Tabel 4 Tensiunea arterială diastolică (TAd) anterioară tratamentului și rapoartele "trough/peak" pentru diferiți antagoniști de calciu din studiile clinice selecționate

Agent	Autor (Bibliogr. nr.)	TAd medie înainte de tratament	Rapoarte "trough/peak" (%)
Amlodipină	Grandinetti (28)	96	70
	Heber (29)	98	50
	Lacourciere (30)	101	50
	Lund-Johansen (31,32)	111	65
	Mroczek (33, 34)	99	50
	Waeber (35)	91	55
	Perticone (36)	103	100
Felodipină	Fariello (37)	95	40
	Hwang (38)	103	30
	Porcellati (39)	86	45
Isradipină	Celis (40)	103	40

	Christensen (41)	109	<10
	Deimont (42)	(1) 96	60
		(2a) 99	35
		(2b) 99	35
	Fogari (7)	(1) 90	80
		(2) 90	45
	Lacourciere (43)	89	20
	Lobmann (44)	98	40
	Waeber (45)	105	80
Lacidipină	Palatini (6, 46)	102	40
	Zito (47)	86	>100
Nifedipină	Rizzoni (48)	(1) 92	50
		(2) 92	69
	Zanchetti (49)	(1) 94	60
		(2) 91	94
Nitrendipină	Asmar (50)	103	70
	Fogari (51)	87	<10
	Crandinetti (28)	96	60
	Lohmann (44)	98	50
	Meilhac (8)	(1) 102	80
		(2) 102	65
	Mengden (52)	102	20
	Waeber (35)	102	25
Diltiazem	Dupont (53)	101	20
	Kelly (54)	102	80
	Massie (55)	101	50
	Whelton (56)	(1) 100	50
		(2) 101	60
		(3) 99	50
		(4) 100	50
Verapamil	Carr (57)	(1) 103	>100
		(2) 108	>100
	Novo (58)	94	45

Tabel 5 Tensiunea arterială diastolică (TAd) anterioară tratamentului și rapoartele "trough/peak" pentru diferiți inhibitori ai enzimei de conversie din studiile clinice selecționate

Agent	Autor (Bibliogr. nr.)	TAd medie înainte de tratament	Rapoarte "trough/peak" (%)
Benazepril	Porcellati (59)	100	40
Captopril	Mann (60)	97	25
Cilazapril	Kraft (61)	103	80
	Lacourciere (62)	(1) 93	<10
		(2) 93	50
	Prager (63)	(1) 93	47
		(2) 92	66
Enalapril	Gourlay (64)	104	40
	Silagy (65)	76	79
	Takabatake (66)	103	50
	Verdecchia (67)	104	60
	Whelton (68)	100	40
Fosinopril	Omboni (69)	93	64
Lisinopril	De Cesaris (70)	104	60
	Gourlay (64)	104	70
	Graettinger (3)	104	40
	Herpin (71)	102	40
	Mann (60)	97	65
	Whelton (72)	100	30
	Whelton (68)	99	35

	Zachariah (73)	108	50
	Moexipril	White (74)	(1) 8800
		(2) 88	09
Perindopril	Santoni (75)	105	35
Quinapril	De Cesaris (70)	105	30
	Lacourciere (976)	111	<10
	Palatini (46)	(1) 105	40
		(2)	90
Ramipril	Perticone (36)	103	63
	McCarron (77)	103	50
Trandolapril	Cesarone (78)	(1) 99	86
		(2) 99	100
	Kownator (79)	103	100
	Mancia (80)	91	50

Interpretarea nu va fi influențată atunci când datele principale sunt folosite pentru a calcula raportul T/P. Reproducibilitatea TA individuale "între ore" poate fi crescută prin monitorizarea TA în condiții de activitate semicontrolată [14]. Tehnicile de adaptare pot ameliora rezultatele citirilor greșite [15]. Avantajele monitorizării ambulatorii a TA în studierea aspectului timp/efect, duratei de acțiune, ca și a raportului T/P al medicamentelor antihipertensive, par a fi mai presus de limitările tehnice ale metodei. Principalul avantaj este că permite să fie întreprinse studii pe pacienți cu o activitate zilnică normală, ceea ce reprezintă o abordare mai pragmatică decât în faza a doua a studiilor clinice uzuale realizate pe un număr limitat de pacienți și în condițiile artificiale ale unei unități de cercetare. În ciuda faptului că este singura care a fost validată în mod formal, această ultimă metodă (faza a doua a studiilor clinice), nu ar trebui să stea singură la baza unei decizii asupra recomandării intervalului optim între două doze. Abordările evaluative folosind monitorizarea ambulatorie a TA sunt încurajate în mod special de FDA [1] din Statele Unite.

Limitările studiului

Analizele din literatură nu pot înlocui experimentele clinice comparative bine planificate; totuși, lipsa unor astfel de studii necesită extragerea concluziilor din aceste analize din literatură. Analizele retrospective din studii cu planuri diferite pot introduce multe deformări ale datelor, chiar dacă prin utilizarea unor criterii stricte noi am încercat să selectăm studiile cu caracteristici comune. De aceea, comparațiile directe între studii, în special cu privire la modificările absolute ale TA, nu ar trebui făcute. Totuși, după părerea noastră, rapoartele T/P pot fi comparate întrucât aceste rapoarte reprezintă valori relative ce sunt independente de planul de studiu și dozaj, iar pacienții acționează după propriul lor control.

Tabel 6 Valori medii și intervale de variație ale rapoartelor T/P calculate pentru diferiți IEC din studiile selecționate

Agent	Nr. studii	Rapoarte T/P (%) Medie (Interval de variație)
Raport T/P mediu <50%		
Benazepril	1	40
Captopril	1	25
Lisinopril	8	48 (30 - 70)
Moexipril	2	- (0 - 9)
Perindopril	1	35
Quinapril	3	27 (10 - 40)
Raport T/P mediu ≥50%		
Cilazapril	5	51 (10 - 80)
Enalapril	5	51 (40 - 64)
Fosinopril	1	64
Ramipril	2	56 (50 - 63)
Trandolapril	4	84 (50 - 100)

Rapoartele T/P pot fi supraestimate dacă pacienții nu răspund la tratament, iar curba reprezentând modificările TA se va aplatiza apropiindu-se de zero. Datele individuale nu au fost disponibile pentru fiecare pacient în parte; de aceea, numai valorile medii au putut fi analizate. Mai mult încă, nu a fost posibilă calcularea deviațiilor standard în jurul valorii medii. Acest lucru poate că a introdus deviații în analizele noastre, deoarece momentul efectului de vârf poate diferi între pacienți. Astfel, principalul efect de vârf a fost poate subestimat, conducând la o supraestimare a raportului T/P. O altă limitare de care trebuie să se țină seama este că liniile directe propuse de FDA au fost bazate pe evaluări ocazionale ale TA în clinică, mai degrabă decât pe monitorizarea ambulatorie a TA [1]. Zanchetti și colab. au discutat pe larg avantajele și dezavantajele folosirii monitorizării ambulatorii a TA pentru calcularea acestui raport și au încercat diverse metode de calcul [81]. Ei au arătat că determinarea raportului pentru grupuri pe baza rapoartelor individuale prezintă probleme. De pildă, rapoartele individuale ar putea să nu fie normal distribuite [49]. Totuși, acest autor și coautorii au folosit câteva metode de calcul a raportului T/P pentru nifedipină GITS 30 mg și 60 mg și au descoperit că mediile rapoartelor individuale au fost destul de asemănătoare cu rapoartele de grup și de

o consecvență remarcabilă indiferent de metoda de calcul, în ciuda diferențelor și limitărilor potențiale ale diverselor metode [49].

Totuși, este necesar ca rapoartele să fie calculate din rezultatele TA care au fost placebo-corectate [1]. După criteriile noastre este necesară o perioadă de 2 săptămâni de "wash-out"; în toate studiile, în timpul acestei perioade pacienții au primit placebo. De aceea putem afirma că rapoartele noastre T/P au fost calculate din rezultate ale TA care au fost placebo-corectate [1].

În final, în analizele noastre din literatură au fost incluse numai studiile folosind monitorizarea ambulatorie a TA. Studiile în care TA a fost evaluată prin determinări întâmplătoare ale TA pot furniza rezultate ce sunt diferite de cele prezentate aici. De pildă, în ciuda faptului că au fost selectate numai studiile care au respectat criteriile rigide de includere, au existat diferențe importante între studii cu privire la rapoartele T/P calculate pentru oricare dintre medicamente. Raportul calculat în studii a variat de peste două ori pentru cilazapril, lisinopril, quinapril ca și pentru mulți dintre antagoniștii de calciu. Pot fi enumerate multe motive pentru diferențele dintre rezultatele studiilor. Printre acestea - și în mod specific pentru antagoniștii de calciu cu acțiune retard - un important factor este reprezentat de diferențele formulare retard de la un studiu la altul.

În orice caz, prezența unei asemenea variabilități face necesară o viitoare evaluare prospectivă comparativă directă.

Tabel 7 Valori medii și intervale de variație ale rapoartelor T/P calculate pentru diferiți antagoniști de calciu din studiile selecționate

Agent	Nr. studii	Rapoarte T/P (%) Medie (Interval de variație)
Raport T/P mediu <50%		
Felodipină (EP)	3	38 (30 - 45)
Isradipină (EL)	7	44 (10 - 80)
Nitrendipină	7	47 (10 - 80)
Raport T/P mediu ≥50%		
Amlodipină	6	63 (50 - 100)
Diltiazem (EL)	4	51 (20 - 80)
Nifedipină (CC)	1	60 (50 - 69)
Nifedipină (GITS)	1	77 (60 - 94)
Lacidipină	2	62 (40 - 100)
Verapamil (EL)	3	82 (45 - 100)

În plus, unele descoperiri contrastează cu acelea rezultate în urma utilizării unei metodologii alternative cum ar fi în cazul perindoprilului [16]; iar rapoartele T/P ale IEC aprobate de FDA conform noilor instrucțiuni, sunt mai mari decât cele raportate în studiile analizate în această revistă. De exemplu, raportul T/P este prezentat ca fiind de aproximativ 50% pentru benazepril (comparativ cu 10 - 40% în analiza noastră), 50% pentru quinapril (comparativ cu 30 - 40% în analiza noastră) și 50 - 60% pentru ramipril (comparativ cu 40 - 50% în analiza noastră) (*Physicians Desk Reference* 1993). Pe de altă parte, în marea majoritate, ca să nu spunem în toate studiile pe care le-am analizat, rezultatele au fost raportate ca modificări medii observate la grupuri întregi de pacienți fără divizarea în pacienți care "răspund" și pacienți care "nu răspund" la tratament. Acest

lucru a condus poate la o tendință de "diluare" a rezultatelor subestimând amploarea principalelor modificări ale TA, care, dacă au existat, ar fi trebuit să supraestimeze raportul calculat T/P.

Implicații clinice

Există multe implicații clinice asociate cu o reducere stabilă a TA cu un aspect timp/efect "neted". Scăderile valorilor nocturne și diurne ale TA pot fi utile. Este binecunoscut faptul că TA suferă o scădere marcată în timpul nopții, dar chiar și așa, rămâne mai mare la subiecții hipertensivi decât la cei normotensivi [17]. Importanța TA nocturne în determinarea complicațiilor cardiovasculare legate de hipertensiune a fost raportată de câțiva cercetători [18, 19]. Aceasta înfățișează necesitatea realizării unui control bun al TA în timpul somnului pentru a preveni influența negativă a HTA nocturne pe anumite organe țintă. Pe de altă parte, un model caracteristic al TA pe 24 de ore este creșterea bruscă (acută) matinală a TA, care poate să apară înainte de trezire și care continuă și în următoarele ore ale dimineții. Aceste modificări matinale ale TA reflectă probabil o creștere paralelă a tonusului nervos simpatic care este asociată procesului de trezire [20].

Creșterea rapidă și pronunțată a TA dimineața devreme poate contribui la o incidență mai mare a accidentelor vasculare cerebrale ischemice și a infarctului miocardic raportate în acest moment al zilei [21 - 24]. Chiar dacă relația dintre creșterea matinală a TA și apariția evenimentelor cardiovasculare este încă în cercetare, dobândirea unui control terapeutic al TA în cursul acestei perioade de înaltă vulnerabilitate ar putea fi o caracteristică cheie a terapiei antihipertensive având drept scop prevenirea evenimentelor cardiovasculare. În mod evident, acest deziderat poate fi atins numai de către medicamentele cu acțiune îndelungată. Acesta a fost probabil unul dintre motivele care i-a condus pe experții de la FDA la afirmația că: "În studiile controlate în care terapia antihipertensivă a fost asociată cu o reducere a mortalității și/sau a accidentelor cerebro-vasculare, regimul terapeutic utilizat a păstrat probabil cea mai mare parte a efectului său maxim ("peak effect") pe toată durata intervalului dintre doze ("troughs"). FDA a presupus că o relație similară timp/efect ar trebui evidențiată pentru fiecare nou medicament în scopul creșterii beneficiilor clinice pentru pacient [1].

În final, unul dintre dezideratele majore ale terapiei este acela de a menține aderența pacientului la regimul de tratament, pe termen lung. Întrucât HTA este o afecțiune asimptomatică, complianța la tratament solicită o motivație puternică din partea pacientului. Mai mult, tratamentul ar trebui să fie simplu și convenabil; există printre medici un interes crescut pentru utilizarea unor medicamente eficiente prin administrare o singură dată pe zi. Evident, în ciuda entuziasmului pacienților și al medicilor față de medicamentele cu administrare o dată pe zi, există îngrijorarea că unii dintre acești agenți ar putea să nu ofere un control adecvat al TA de-a lungul a 24 de ore [5, 25 - 27]. Și, mai mult, pacientul cu o complianță slabă este supus la pierderea rapidă a capacității de acoperire eficientă a întregului interval dacă una singură dintre dozele de medicament cu acțiune scurtă este omisă sau este amânată ocazional, dar acest lucru nu se întâmplă dacă o singură doză de medicament cu acțiune prelungită este omisă sau amânată [49, 78].

BIBLIOGRAFIE

1. **Lipicky R.J.:** Trough/peak ratio: The rationale behind the United States Food and Drug Administration recommendations. *J. Hypertens* 1994; 12 (suppl. 8): S17 - S19
2. **Weinberger M.H., Black H.R., Lasseter K.C. et al.:** Diurnal blood pressure in patients with mild-to-moderate hypertension treated with once-daily benazepril hydrochloride. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 608 - 617.
3. **Graettinger W.F., Lipson J.L., Klein R.C., et al.:** Comparison of antihypertensive therapies by noninvasive techniques. *Chest* 1989; 96: 74 - 79
4. **Neutel J.M., Schapner H., Cheung D.G., et al.:** Antihypertensive effects of betablockers administered once daily: 24-hours measurements. *Am. Heart J.* 1990; 120: 166 - 171
5. **Rose M., McMahon F.G.:** Some problems with antihypertensive drug studies in the context of the new guidelines. *Am. J. Hypertens* 1990; 3: 151 - 155.
6. **Palatini P., Penzo M., Guzzardi G., et al.:** Ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of hypertensive treatment: 24-hour blood pressure control with lacidipine once a day. *J. Hypertens* 1991 (suppl.); 9: S61 - S66.
7. **Fogari R., Malaco E., Tettamanti F., et al.:** Evening vs morning isradipine sustained release in essential hypertension: a double-blind study with 24 hour ambulatory monitoring. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 35: 51 - 54.
8. **Meilhac B., Mallion J.M., Carré A., et al.:** Etude de l'influence de l'horaire de la prise sur l'effet antihypertenseur et la tolérance de la nitrendipine chez des patients hypertendus essentiels légers à modérés. Intérêt de l'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures (in French). *Thérapie* 1992; 47: 205 - 210.
9. **Gould B.A., Mann S., Davies A.B.:** Does placebo lower blood pressure? *Lancet* 1981; ii: 1377 - 1381.
10. **Conway J., Johnston J, Coats A., et al:** The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the numbers of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. *J. Hypertens* 1988; 6: 111 - 116.
11. **Raftery E.B.:** Understanding hypertension. The contribution of direct ambulatory blood pressure monitoring. In: *Weber M.A., Drayer JIM (eds): Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Darmstadt, Springer-Verla, 1984, pp. 105 - 116*
12. **Weber M.A.:** Documentation of the effective length of action of antihypertensive treatment, *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 43 C - 48 C.
13. **Mancia G., Omboni S., Parati G. et al:** Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: Implications for studies on antihypertensive drugs. *J. Hypertens* 1992; 10: 1531 - 1535.
14. **Gerin W., Rosofsky M., Pieper C., et al.:** A test of reproductibility of blood pressure and heart rate variability using a controlled ambulatory procedure. *J. Hypertens* 1993; 11: 1127 - 1131
15. **White W.B.:** Analysis of ambulatory blood pressure data in an antihypertensive trial. *J. Hypertens* 1991; 9 (suppl. 1): S27 - S32.
16. **Morgan T., Anderson A.:** Clinical efficacy of perindopril in hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol Physiol* 1992; 19 (suppl 19): 61 - 65.
17. **Littler W.A., Honour AJ, Carter RD, et al.:** Sleep and blood pressure. *Br. Med. J.* 1975; 3: 346 - 348
18. **Gosse Ph, Campello G., Roudaut R., et al.:** High night blood pressure in treated hypertensive patients: not harmless? *Am. J. Hypertens* 1988; 1: 195 - 197
19. **O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K.:** Dippers and nondippers. *Lancet* 1988, ii: 397.
20. **Linsell C.R., Lightman S.L., Mullen P.E., et al.:** Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60: 1210 - 1215
21. **Agnoli A., Manfredi M., Mossuto L., et al.:** Rapport entre les rythmes nyctéméraux de la tension artérielle et la pathogénie de l'insuffisance vasculaire cérébrale (in French). *Rev. Neurol.* 1975; 131: 597 - 606.
22. **Marler J.R., Price T.R., Clark G.L., et al.:** Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989; 20: 437 - 467.
23. **Muller J.E., Tofler G.H., Stone P.H.:** Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular diseases. *Circulation* 1989; 79: 733 - 743.
24. **Myers A., Dewar H.A.:** Circumstances attending 100 sudden deaths from coronary artery disease with coroner's necropsies. *Br. Heart J.* 1975; 37: 1133 - 1143.
25. **Bainbridge A.D., Herlihy O., Meredith P.A., et al.:** A comparative assessment of amlodipine and felodipine ER: pharmacokinetic and pharmacodynamic indices. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1993; 45: 425 - 430.
26. **Meredith P.A., Reid J.L.:** Differences between calcium antagonists: duration of action and trough/peak ratio. *J. Hypertens* 1993; 11 (suppl. 1): S21 - S26.
27. **Zannad F.:** Trandolapril: how does it differ from other angiotensin converting enzyme inhibitors? *Drugs* 1993; 46 (suppl 2): 172 - 182.
28. **Grandinetti O, Feraco E.:** Middle term evaluation of amlodipine vs nitrendipine: efficacy, safety and metabolic effects in elderly hypertensive patients. *Clin. Exp. Hypertens* 1993; 15 (suppl 1): 197 - 210.
29. **Heber M.E., Bridgen G., Al-Khawaja I., et al.:** 24 hour blood pressure control with the once daily calcium antagonist, amlodipine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 27: 359 - 365.
30. **Lacourcière Y., Poirier L., Provencher P.:** Comparison of the effects of amlodipine and captopril on clinic and ambulatory blood pressure. *J. Hum. Hypertens* 1992; 6 (suppl 1): S25 - S28.
31. **Lund-Johansen P., Omvik P., White W., et al.:** Long-term haemodynamic effects of amlodipine at rest and during exercise in essential hypertension. *J. Hypertens* 1990; 8: 1129 - 1136.
32. **Lund-Johansen P., Omvik P., White W., et al.:** Long-term haemodynamic effects of amlodipine at rest and during exercise in essential hypertension. *Cardiology* 1992; 80 (suppl. 1): 37 - 45.
33. **Mroczek W.J., Burris J.F., Allenby K.S.:** A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1988; 12 (suppl 7): S79 - S84.
34. **Mroczek W.J., Burris J.F., Klein J.:** A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure. *Postgrad Med. J.* 1991; 67 (suppl. 5): S24 - S27
35. **Waeber B., Borges E.T., Christeler P., et al.:** Amlodipine compared to nitrendipine in hypertensive patients; the effects on tolerance in relationship to the onset of action. *Cardiology* 1992; 80 (suppl. 1): 46 - 53.

36. **Perticone F., Pugliese F., Ceravolo R., Mattioli P.L.:** Amlodipine versus ramipril in the treatment of mild to moderate hypertension: evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Cardiology* 1994; 85: 36 - 46.
37. **Fariello R., Boni E., Corda L., et al.:** Extended release felodipine in essential hypertension. Variations in blood pressure during whole-day continuous ambulatory recording. *Am. J. Hypertens* 1991; 4: 27 - 30.
38. **Hwang Y.S., Yen H.W., Wong E.C.:** Efficacy of once-daily felodipine monotherapy in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol* 1992; 69: 271 - 274.
39. **Porcellati C., Verdecchia P., Gatteschi C., et al.:** Ambulatory blood pressure monitoring during sustained treatment with conventional and extended-release felodipine in mild-to-moderate hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1989; 37: 555 - 557.
40. **Celis H., Staessen J., Fagard R., et al.:** Does isradipine modified release 5 mg once daily reduce blood pressure for 24 hours? *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1993; 22: 300 - 304.
41. **Christensen H.R., Kampmann J.M., Simonsen K.:** A randomized comparison of isradipine slow release given once daily with isradipine twice daily on 24 hour blood pressure in hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens* 1991; 5: 121 - 127.
42. **Diemont W.L., Stegeman C.J., Beekman J., et al.:** Low-dose isradipine once-daily effectively controls 24 hour blood pressure in essential hypertension. *Am. J. Hypertens* 1991; 4: S163 - S167.
43. **Lacoucière Y., Poirier L., Dion D., et al.:** Antihypertensive effect of isradipine administered once or twice daily on ambulatory blood pressure. *Am. J. Cardiol* 1990; 65: 467 - 472.
44. **Lohmann F.W., Welzel D., Burger K.J.:** Zirkadiane antihypertensive Wirkung und Vertraglichkeit einer retardierten Form von Isradipin im intraindividuellen Vergleich mit Nitrendipine (in German). *Arzneimittel - forschung* 1993; 43: 522 - 525.
45. **Waerber B., Soret P., Poget P.N. et al.:** Evaluation de l'efficacité antihypertensive de l'isradipine SRO par enregistrement tensionnel en ambulatoire (in French). *Schweiz Rundsch Med. Prax.* 1992; 81: 1514 - 1517.
46. **Palatini P.:** Can an angiotensin-converting enzyme inhibitor with a short half-life effectively lower blood pressure for 24 hours? *Am. Heart. J.* 1992; 5: 1412 - 1425.
47. **Zito M., Abate G., Cervone C., et al.:** Effects of antihypertensive therapy with lacidipine on ambulatory blood pressure in the elderly. *J. Hypertens* 1991; 9 (suppl): S79 - S83.
48. **Rizzoni D., Zulli R., Bianchi L., Amigoni S., Agabiti-Rosei E.:** Evaluation of the antihypertensive effect of nifedipine retard 20 mg and nifedipine coat-core 30 - 60 mg by non invasive ambulatory blood pressure monitoring. *Eur. J. Clin. Res.* 1993; 4: 117 - 125.
49. **Zanchetti A., Bianchi L., Bozza M., et al. and the Italian Nifedipine GITS Study Group:** Antihypertensive effects of nifedipine GITS on clinic and ambulatory blood pressures in essential hypertensives. *High Blood Pressure* 1994; 3: 45 - 56.
50. **Asmar R., Benetos A., Brahimi M., et al.:** Arterial and antihypertensive effects of nitrendipine: a double-blind comparison versus placebo. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20: 858 - 863.
51. **Fogari M., Tettamanti F., Zoppi A., et al.:** Nitrendipine 20 mg once daily versus nicardipine slow release 40 mg twice daily in mild essential hypertension: Evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin. Exp. Hypertens.* 1992; A14: 587 - 591.
52. **Mengden T., Battig B., Schubert M., et al.:** Comparison of casual, ambulatory and self-measured blood pressure in a study of nitrendipine vs bisoprolol. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1992; 42: 569 - 575.
53. **Dupont A.G., Coupez J.M., Jensen P. et al.:** Twenty-four hour ambulatory blood pressure profile of a new slow release formulation of diltiazem in mild to moderate hypertension. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991; 5: 701 - 707.
54. **Kelly J.G., Devane J.G., Geoghegan B.:** Pharmacokinetic properties and antihypertensive efficacy of once-daily diltiazem. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1991; 17: 957 - 963.
55. **Massie B.M., Der E., Herman T.S., et al.:** 24 hour efficacy of once-daily diltiazem in essential hypertension. *Clin. Cardiol.* 1992; 15: 365 - 368.
56. **Whelton A., Eff J., Magner D.J.:** Sustained antihypertensive activity of Diltiazem SR: double blind, placebo-controlled study with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *J. Clin. Pharmacol* 1992; 32: 808 - 818.
57. **Carr A.A., Bottini P.B., Prisant L.M., et al.:** Once daily verapamil in the treatment of mild-to-moderate hypertension: a double-blind placebo-controlled dose ranging study. *J. Clin. Pharmacol.* 1991; 31: 144 - 150.
58. **Novo S., Alaimo G., Abrignani M., et al.:** Non invasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow release 240 mg antihypertensive effectiveness. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1989; 13 (suppl 4): S38 - S41.
59. **Porcellati C., Verdecchia P., Schillaci G., et al.:** Long-term effects of benazepril on ambulatory blood pressure, left ventricular mass, distolic filling and aortic flow in essential hypertension. *Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1991; 29: 187 - 197.
60. **Mann S., O'Brien K.:** Once daily lisinopril and captopril in hypertension: a double blind comparison using ambulatory monitoring. *NZ Med. J.* 1994; 107: 391 - 394.
61. **Kraft L., Stumpe K.O., Schneeweiss A.:** Antihypertensiver Effekt von einmal taglich 2,5 mg Cilazapril bei Patienten, die auf ACE-Hemmer ansprechen: beurteilung durch ambulante 24 stundige Blutdruckuberwachung (in German). *Cardiology* 1993; 82 (suppl 2): 72 - 77.
62. **Lacoucière Y., Poirier L., Pyzyk M.:** 2,5 und 5 mg Cilazapril einam taglich verglichen mit Plazebo bei Hypertonie. Eine Vergleichsstudie mit ambulanten 24 Stunden-Monitoring (in German). *Cardiology* 1993; 82 (suppl 2): 78 - 82.
63. **Prager G., Klein P., Schmitt M., Prager R.:** Antihypertensive efficacy of cilazapril 2,5 and 5,0 mg once-daily versus placebo on office blood pressure and 24-hour blood pressure profile. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 24 (suppl 3): S93 - S99.
64. **Gourlay S., McNeil J., Forbes A.:** Differences in the acute and chronic antihypertensive effects of lisinopril and enalapril assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Clin. Exp. Hypertens.* 1993; 15: 71 - 89.
65. **Silagy C.A., McNeil J.J., McGrath BP.:** Crossover comparison of atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide and

isradipine for isolated systolic systemic hypertension. *Am. J., Cardiol.* 1992; 70: 1299 - 1305.

66. **Takabatake T., Ohta H., Yamamoto Y., et al.:** Effect of atenolol or enalapril on diurnal changes of blood pressure in Japanese mild to moderate hypertensive: a double-blind, randomised crossover trial. *J. Hum. Hypertens* 1991; 5: 199 - 204.

67. **Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M.:** Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528 - 536.

68. **Whelton A., Dunne B., Jr., Glazer N., et al.:** Twenty-four hour blood pressure effect of once-daily lisinopril, enalapril, and placebo in patients with mild to moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens* 1992; 6: 325 - 331.

69. **Omboni S., Ravogli A., Fogari R., et al.:** Effects of once-a-day fosinopril on 24 hour ambulatory blood pressure in mild and moderate essential hypertension. *High Blood Pressure* 1994; 3: 103 - 107.

70. **De Cesaris R., Ranieri G., Andriani A., et al.:** A single-blind comparison of the efficacy and tolerability of lisinopril and quinapril in the treatment of essential hypertension. *Acta Therapeutica* 1991; 17: 69 - 78.

71. **Herpin D., Conte ED.:** Assessment of the hypertensive effect of lisinopril using 24 hour ambulatory monitoring. *J. Hum. Hypertens.* 1989; 3: 11 - 15.

72. **Whelton A., Miller W.E., Dunne B., et al.:** Once daily lisinopril compared with twice daily captopril in the treatment of mild-to-moderate hypertension: Assessment of office and ambulatory blood pressure. *J. Clin. Pharmacol.* 1990; 30: 1074 - 1080

73. **Zachariah P.K., Sheps S.G., Schwartz G.L., et al.:** Antihypertensive efficacy of lisinopril-ambulatory blood pressure monitoring. *Am. J. Hypertens* 1988; 1: 274 - 279.

74. **White W.B., Whelton A., Fox AAL, et al.:**

Tricenter assessment of the efficacy of the ACE inhibitor, moexipril, by ambulatory blood pressure monitoring. *J. Clin. Pharmacol.* 1995; 35: 233 - 238.

75. **Santoni J.P., Asmar R.G., Bizot-Espiard JG, et al.:** Enregistrement ambulatoire de la pression artérielle lors d'un traitement par le périmopril. Effet sur la pression systolique et implications hémodynamiques (in French). *Arch. Mal. Coeur* 1989; 82: 51 - 56.

76. **Lacourcière Y., Lefebvre J., Provencher P., et al.:** Comparison of quinapril and atenolol as single drugs or in combination with hydrochlorothiazide in moderate to severe hypertensives, using automated ambulatory monitoring. *Br. J. Clin. Pharmacol* 1993; 35: 121 - 127.

77. **McCarron D. and the Ramipril Multicenter Study Group:** 24 hour blood pressure profiles in hypertensive patients administered ramipril or placebo once daily: Magnitude and duration of hypertensive effects. *Clin. Cardiol.* 1991; 14: 737 - 742.

78. **Cesarone MR., De Sanctis MT., Laurora G., et al.:** Effects of trandolapril on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 23 (suppl 4): S65 - S72.

79. **Kownator S., Dutrey-Dupagne C., Vaur L. et al.:** Durée d'action du trandolapril chez l'hypertendu léger à modéré, évaluée par mesure ambulatoire de la pression artérielle (in French). *Thérapie* 1994; 49: 89 - 93.

80. **Mancia G., De Cesaris R., Fogari R., et al.:** Evaluation of the antihypertensive effect of once-a-day trandolapril by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 60 - 66.

81. **Zanchetti A., on behalf of the Italian Nifedipine GITS study group:** Trough/peak ratio of blood pressure response to dihydropyridine calcium antagonists. *J. Hypertens*, 1994; 12 (suppl 8); S97 - S106.