

Cobertura terapeutica: amlodipina *versus* enalapril en pacientes hipertensos que pierden una dosis. Un estudio multicentrico, prospectivo, randomizado, doble ciego con monitoreo ambulatorio de 24 horas

ALBERTO VILLAMIL*, PABLO RODRIGUEZ*, ALFREDO WASSERMANT, MARIA SCAPICCHIOT, YANKEL PLOTQUINT, TOBIAS KIRSNERT, SERGIO FARIAS§, GLADYS ARANDA", CLAUDIO GIMPELEWICZ", JULIO CAMPS"

RESUMEN

El cumplimiento inadecuado de la terapia antihipertensiva es un problema frecuente y de hecho la mitad de los pacientes no cumple total o parcialmente con la prescripción medica y lo habitual es el olvido de tomar la medicación. En este estudio se comparó la eficacia antihipertensiva de la amlodipina y el enalapril en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión esencial que luego de un periodo de tratamiento estable pierden una dosis. El objetivo central fue el de evaluar la eficacia de ambas drogas y si en el día en que se simula el olvido de la medicación persiste un efecto antihipertensivo útil.

Material y metodos

Se realizo un estudio multicentrico, comparativo, prospectivo y doble ciego. Luego de un periodo de lavado de 2 semanas con placebo, los pacientes que presentaban una presión arterial diastólica (PAD) entre 95 y 115 mm Hg en consultorio y un promedio diurno > 90 mm Hg en el monitoreo ambulatorio de presión (MAPA) basal fueron randomizados a amlodipina (grupo A) o a enalapril (grupo B) durante 8 semanas de tratamiento activo. Al final de la fase activa se realizo un MAPA de 48 horas; las primeras 24 horas bajo droga activa y en las 24 horas finales se simulo el olvido de una dosis con la administracion de placebo.

Resultados

Se randomizaron 55 pacientes, 27 al grupo A y 28 pacientes al grupo B. Ambos grupos de tratamiento tuvieron características demograficas similares. Al concluir la fase de tratamiento activo las dos drogas produjeron reducciones significativas de la presión arterial respecto de la basal. Durante las primeras 24 horas del MAPA final se observó una reduccion significativa de la presión arterial sistólica (PAS) y la PAD en ambos grupos de tratamiento aunque la reduccion del grupo A fue mayor que la del B, -20,53/-14,11 mm Hg *versus* -14,50/9,00 mm Hg ($p < 0,01$), respectivamente. Durante el segundo día de monitoreo, la eficacia antihipertensiva del enalapril se perdió progresivamente y el promedio de las ultimas 8 horas fue similar al que se observó en

* Sección Hipertensión Arterial, División Cardiología, Hospital Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires

t Servicio de Hipertensión Arterial, Hospital Dr. Bernardo Houssay, Vicente López, Provincia de Buenos Aires

§ Servicio de Hipertensión Arterial, División Cardiología, Hospital Dr. Abel Zubizarreta, Buenos Aires

§ Servicio de Hipertensión Arterial, Instituto de Cardiología de Corrientes "J. Cabral"

"Area Cardiovascular, Laboratorio Pfizer, Buenos Aires

** Para optar a Miembro Titular SAC

Este estudio fue realizado con un *grant* educacional del Laboratorio Pfizer

Trabajo recibido para su publicación: 7/99. Aceptado: 9/99

Dirección para separatas: Dr. Alberto Villamil. Virrey Arredondo 2437, 4° "C", (1426) Buenos Aires, Argentina

la fase placebo. En el grupo de amlodipina, el efecto antihipertensivo se mantuvo y el promedio de las últimas 8 horas de monitoreo fue significativamente menor que el que se observó durante la administración de placebo ($p < 0,01$).

Conclusiones

Tanto la amlodipina como el enalapril resultaron eficaces en la reducción de la presión arterial. Sin embargo, cuando se simuló la pérdida de una dosis de medicación el enalapril perdió progresivamente su efecto antihipertensivo, mientras que la amlodipina mantuvo su eficacia incluso hasta 48 horas después de la última dosis. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 739-745.

Palabras clave Cobertura terapéutica - Amlodipina - Enalapril - Monitoreo de presión ambulatorio - Adhesión - Olvido de dosis

INTRODUCCION

La falta de cumplimiento en el tratamiento de enfermedades crónicas constituye una problemática compleja y de alcances importantes cuando se evalúa la eficacia de un tratamiento farmacológico. Las numerosas causas que atentan contra el cumplimiento adecuado del tratamiento fueron señaladas por diferentes autores (1, 2) e incluyen desde razones vinculadas a la relación médico-paciente, culturales o económicas, hasta aquellas relacionadas con el esquema de administración de la droga. El tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, pero el cumplimiento inadecuado de la medicación disminuye su eficacia y dificulta un buen control de la presión arterial (PA). (3, 4)

El uso de drogas de vida media prolongada que permiten una sola toma diaria facilita un cumplimiento mejor del tratamiento. El olvido de una dosis o *drug holidays* es un fenómeno comunicado en la literatura como una causa frecuente de falla del tratamiento. Si bien en estos casos el paciente no abandona por completo la terapia, no ingiere la dosis diaria indicada por olvido u otras razones. En este sentido es razonable optar por drogas que frente a un potencial olvido protejan al paciente más allá de las 24 horas iniciales. (5)

El objetivo de este estudio fue el de comparar la eficacia de la amlodipina y el enalapril en una población de pacientes hipertensos esenciales evaluados con monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) durante el tratamiento convencional y cuando los pacientes pierden una dosis.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego en pacientes hipertensos esenciales con presión arterial diastólica (PAD) entre 95 y 115 mm Hg, que fueron reclutados durante el período comprendido entre abril y noviembre de 1996.

El protocolo fue aprobado por un comité de ética central y por los comités independientes de cada uno de los cuatro centros participantes. El estudio se diseñó en tres fases: período de lavado con placebo (fase

I) (en aquellos pacientes con tratamiento antihipertensivo previo, la medicación se suspendió al ingreso en este lavado, en tanto que en los que estaban medicados con diuréticos, estos se suspendieron 2 semanas antes de ingresar en el lavado); tratamiento activo (fase II), que duró 8 semanas, seguido por la simulación de la pérdida de una dosis (fase III).

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 18 y 75 años, diagnóstico de hipertensión arterial esencial (PAD entre 95 y 115 mm Hg) establecido por el promedio de 2 determinaciones de PA en posición de sentado, evaluación al final de la fase I y un MAPA de 24 horas con una presión diastólica ambulatoria diurna promedio > 90 mm Hg. Se excluyeron del estudio las mujeres embarazadas o en período de lactancia, los pacientes en tratamiento antihipertensivo en los cuales los investigadores consideraban riesgosa su suspensión, los pacientes con hipertensión maligna o acelerada, hipertensión secundaria, enfermedades crónicas severas no cardiológicas, antecedentes de IAM, ACV o angina de clase II o mayor en los últimos 6 meses, enfermedad terminal, cualquier condición que invalidara la comprensión del consentimiento o la posibilidad de completar el protocolo (alcoholismo, abuso de drogas, psicopatía). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki.

En cada una de las 7 visitas se realizó un examen clínico completo y la PA y la frecuencia cardíaca (FC) se controlaron por duplicado en posición de sentado. Todos los controles estuvieron a cargo del mismo operador y con el mismo esfigmomanómetro en posición de sentado luego de 5 minutos de reposo. La determinación de la PAD coincidía con la fase V de Korotkoff. En la visita basal se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones. Los estudios de MAPA se realizaron al final de la fase placebo (24 horas) y al final de la fase activa (48 horas). En todos los casos el MAPA se realizó con equipos Spacelabs 90207, que se programaron para realizar mediciones cada 15 minutos durante el día y cada 30 minutos durante la noche. El estudio se consideró ade-

cuado para la evaluación solo si se contaba con al menos 60 registros validos, al menos un registro por hora y que no menos de un 80% de las lecturas realizadas fueran validas.

Administración y titulación de la droga

Al final de la fase I, los pacientes fueron randomizados de acuerdo con un código preestablecido al grupo amlodipina (A) o al grupo enalapril (B) y tratados durante 8 semanas. Durante las primeras 4 semanas se administraron 5 mg de amlodipina o 10 mg de enalapril, que los pacientes debieron tomar entre las 8 y las 10 AM, excepto en el día de la visita, a fin de realizar el control en consultorio luego de 24 horas de la última toma. En aquellos pacientes que en la cuarta semana de tratamiento presentaban una PAD > 95 mm Hg se duplicó la dosis a 10 mg de amlodipina o 20 de enalapril durante las 4 semanas restantes.

Luego de las 8 semanas de tratamiento y con el objetivo de simular el olvido de una dosis se administró un comprimido de placebo (fase III) de igual apariencia a la medicación empleada durante la etapa de tratamiento activo. El último día de la fase II se realizó un MAPA de 48 horas, las primeras 24 horas correspondientes al último día del tratamiento activo y las segundas 24 horas durante la administración de placebo (dosis perdida).

Análisis estadístico

Los datos demográficos de los dos grupos de tratamiento se analizaron con las pruebas de la t de Student y de chi². Las diferencias entre la PAD, la PAS y

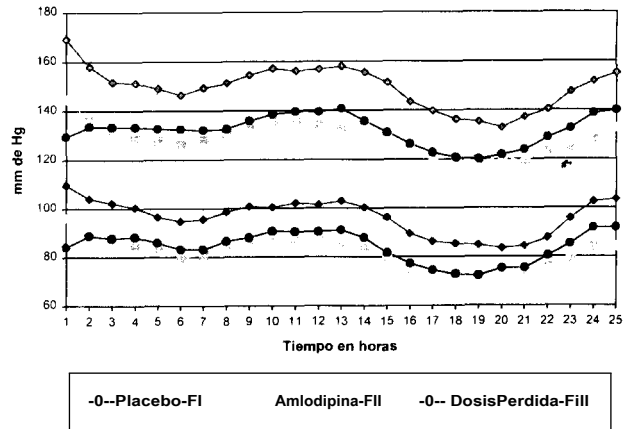


Fig. 1. Curvas del monitoreo ambulatorio de la presión arterial. Grupo amlodipina (A).

la FC se analizaron con la prueba del ANOVA. Los valores obtenidos durante el MAPA se agruparon por hora, y la media y el desvío estándar se calcularon para cada hora. Las diferencias de eficacia entre ambas drogas y el placebo se evaluaron por el análisis de la varianza y LSD (least significant difference). Se consideraron niveles de significación valores de p < 0,05.

RESULTADOS

Se enrolaron 66 pacientes, de los cuales se excluyeron 7 para el análisis de eficacia: 3 porque se consideró que no cumplían los criterios de inclusión y 4 se discontinuaron durante la fase de tratamiento activo, 1 por efecto adverso y 3 se perdieron durante el seguimiento. De los 55 pacientes restantes, 27 fueron randomizados a amlodipina y 28 a enalapril. La edad media de la población fue de 53 ± 9 años (33-74), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Las principales características demográficas se muestran en la Tabla 1. La

Tabla 1
Características demográficas de la población estudiada

Características	Grupo		P
	Amlodipina (N = 27)	Enalapril (N = 28)	
Edad (años ± DS) (rango)	53,07 ± 10,87 (33-74)	49,96 ± 7,9 (39-67)	ns
Sexo			
Femenino	17(63,0%)	16(57,1%)	ns
Masculino	10(37,0%)	12(42,9%)	
Peso (kg ± DS)	72,47 ± 11,06	79,43 ± 14,45	ns
Altura (cm ± DS)	162,78 ± 9,6	165,32 ± 7,6	ns
Fumador			
Actual	5(18,5%)	6(21,4%)	ns
Ex fumador	4(14,8%)	3(10,7%)	
Diabetes	1(3,7%)	0(0,0%)	ns
Dislipidemia	9(33,3%)	10(35,7%)	ns
Sedentarismo	23(85,2%)	20(71,4%)	ns
Tiempo de evolución de la hipertensión arterial (años)	5,12 ± 5,85 (0,25-27)	4,96 ± 5,57 (0,04-20)	ns

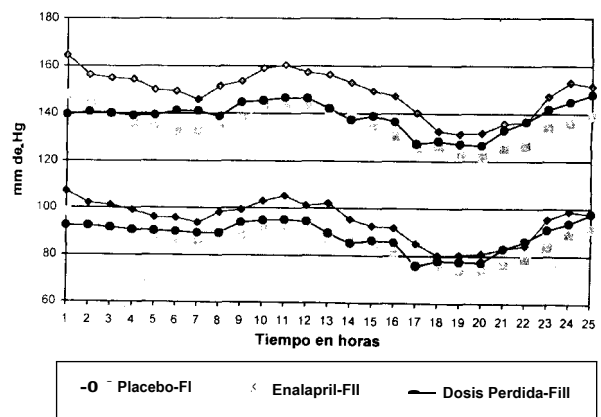


Fig. 2. Curvas del monitoreo ambulatorio de la presión arterial. Grupo enalapril (B).

Tabla 2
Monitoreo ambulatorio de presión arterial. Mediciones promedio

	Dia	Grupo amlodipina N=27		Grupo enalapril N=28	
		24 h	Ultimas 8 h	24 h	Ultimas 8 h
Presión sistólica (mm Hg)	Placebo	149,42 ± 8,72	142,07 ± 8,32	148,91 ± 9,27	139,99 ± 9,08
	Droga	128,9 ± 6,47	123,51 ± 4,83	134,76 ± 7,2	128,9 ± 6,57
	Dosis perdida	131,77 ± 6,33	128,2 ± 8,08	138,85 ± 6,21	135,8 ± 8,35
Presión diastólica (mm Hg)	Placebo	96,26 ± 7,46	90,81 ± 8,45	94,77 ± 8,05	87,61 ± 8,17
	Droga	82,15 ± 6,25	77,48 ± 4,51	85,77 ± 6,8	80,38 ± 6,89
	Dosis perdida	84,08 ± 6,33	80,5 ± 8,1	88,43 ± 6,11	85,55 ± 7,93
Frecuencia cardíaca (L/m)	Placebo	77,75 ± 5,28	75,1 ± 7,45	76,28 ± 5,66	72,74 ± 7,77
	Droga	75,56 ± 5,2	70,03 ± 2,17	75,35 ± 5,13	69,36 ± 3,21
	Dosis perdida	75,86 ± 5,08	71,82 ± 5,16	78,14 ± 4,84	74,79 ± 6,18

media de duración de la hipertensión arterial fue de 5,1 años para el grupo A y 4,9 para el grupo B. Al final de la fase I (placebo), la PA basal de consultorio fue de 157,0 ± 9,9/101,1 ± 4,2 mm Hg en el grupo A y 156,5 ± 10,1/100,5 ± 3,7 mm Hg en el grupo B (p = NS). Al final de la fase de tratamiento activo la PA fue de 137,5 ± 13,6/86,9 ± 6,17 mm Hg en el grupo A y 141,4 ± 14,6/89,5 ± 7,1 en el grupo B. La PA se redujo significativamente en ambos grupos de tratamiento respecto del placebo, sin que se observaran diferencias entre ambas drogas. En el grupo A, 15 pacientes (55,6%) requirieron la duplicación de la dosis y 19 pacientes (70,%) alcanzaron una PAD < 90 mm Hg al final del tratamiento activo. En el grupo B, 21 pacientes (75%) requirieron la titulación de la dosis y 17 (60%) tuvieron una PAD < 90 mm Hg al finalizar el tratamiento activo.

Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA)

Las Figuras 1 y 2 y la Tabla 2 muestran los valores medios del MAPA de cada uno de los grupos de tratamiento al final de la fase placebo, al final de la

fase activa y cuando se simuló la pérdida de una dosis.

Al final del período de tratamiento activo, los valores de PA obtenidos por el MAPA mostraron una reducción significativa de la PAS y de la PAD en ambos grupos respecto del placebo (p < 0,01) durante las 24 horas. En el grupo A, la reducción promedio de la PAS y la PAD fue de -20,5/-14,1 mm Hg y en el grupo B fue de -14,5/-9 mm Hg (Tabla 3). La reducción de la PA en el grupo A fue mayor que la reducción observada en el grupo B (p < 0,01).

Durante las segundas 24 horas de monitoreo, cuando los pacientes habían recibido placebo que simulaba una dosis perdida de medicación, el efecto antihipertensivo del enalapril se perdió progresivamente y en las Últimas 8 horas del MAPA los valores de la PA fueron similares a los del placebo. En el grupo de amlodipina el efecto antihipertensivo se mantuvo durante la simulación de la dosis perdida y el promedio de la PA de las Últimas 8 horas del monitoreo se mantuvo significativamente menor que el de los niveles de PA que se observaron con placebo (p < 0,01).

Tabla 3
Reducciones de la presión arterial obtenidas con el tratamiento versus placebo

		Grupo amlodipina N=27		Grupo enalapril N=28		Amlodipina versus enalapril	
		24 h	Ultimas 8 h	24 h	Ultimas 8 h	24 h	Ultimas 8 h
Presión sistólica (mm Hg)	Droga	-20,53**	-18,56**	-14,15**	-11,08**	p < 0,01	p < 0,05
	Dosis perdida	-17,65**	-13,87**	-10,06"	-4,19	P < 0,01	p < 0,01
Presión diastólica (mm Hg)	Droga	-14,11**	-13,33**	-9,00**	-7,23**	p < 0,01	p < 0,05
	Dosis perdida	-12,18**	-10,31**	-6,33**	-2,06	p < 0,01	p < 0,01
Frecuencia cardíaca (L/min)	Droga	-2,19	-5,07**	-0,93	-3,39*	ns	ns
	Dosis perdida	-1,89	-3,28'	1,86	2,05	p < 0,05	p < 0,05

* p < 0,05; ** p < 0,01 versus placebo.

Seguridad

Todos los pacientes incluidos (66) fueron evaluados para seguridad. Ambas drogas fueron bien toleradas. Seis pacientes (18,2%) en el grupo A y 7 pacientes (21,2%) en el grupo B refirieron efectos adversos, aunque todos ellos fueron leves o moderados. Los efectos adversos en el grupo A fueron edema de miembros inferiores en 2 casos (6,4%), cefalea en 2 (6,4%), mareos en 1 (3%) y nauseas en 1 caso (3%). En el grupo B fueron cefalea en 3 casos (9,1%), intolerancia gastrica en 1 (3,0%), vertigo en 1 (3%) e hipotension en 1 caso (3%).

DISCUSION

El efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo esta bien documentado, principalmente a expensas de la reduccion de la tasa de accidentes cerebrovasculares. (6, 7) Tambien se determine claramente la importancia del cumplimiento adecuado de la medicacion por parte de los pacientes en relacion con los resultados de cualquier intervencion terapeutica y mas especialmente en lo referente a las terapias cronicas en general y a la hipertension arterial en particular. (8) Meredith (9) expone la relevancia de la problematica del incumplimiento y plantea el concepto de *drug holidays* como un patron de comportamiento frecuente de los pacientes. *Drug holidays* o "dosis perdida" se refiere a los periodos en los cuales los pacientes discontinuan el tratamiento en forma parcial, debido a la omision de por lo menos una dosis. Debido a ello, la cobertura terapeutica suele ser inadecuada. Las consecuencias potenciales que este fenomeno puede desencadenar son: 1) un periodo sin efecto de droga, 2) efecto rebote cuando la suspension es abrupta (fenomeno bien descrito para algunos tipos de drogas como los betabloqueantes, (10, 11) 3) efecto excesivo de algunas drogas cuando se administran nuevamente y 4) impacto economico asociado con un aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares. De acuerdo con algunas estimaciones, aproximadamente el 12% de los gastos del sistema de salud en los Estados Unidos se deben al cumplimiento inadecuado de la terapia y hasta un 5,5% de las admisiones en internacion hospitalaria se atribuyen a la falta de cumplimiento. (12,13)

Diferentes estudios han puesto en relevancia el fenomeno de la falta de adherencia al tratamiento y han documentado distintas alternativas para mejorar la tasa de cumplimiento. Asi, por ejemplo, las drogas de vida media prolongada con una unica dosis diaria resultan una alternativa racional para mejorar la adherencia al regimen de tratamiento. Eisen y colaboradores (14) describen el efecto beneficioso de una administracion diaria unica cuando se la compara con un esquema de tres veces al dia en un estu-

dio en el que demuestran que el primer esquema mejora el cumplimiento del tratamiento de un 59% a un 84%. Mejoras significativas del regimen de adherencia tambien se logran cuando se utilizan drogas de una toma diaria *versus* dos dosis diarias. Waeber y colaboradores (15) comunican una mejoría de un 30% en el cumplimiento del tratamiento en un grupo de 113 pacientes hipertensos ambulatorios en quienes se realiza el cambio de un regimen de administracion de droga de dos veces al dia a una dosis diaria. Si bien el efecto de mejoría que se observa con regimenes de monodosis parece una obviedad, en este mismo estudio se demostro un incremento del 15% en el número de pacientes que, con el regimen de dosis unica, no tomaban la medicacion uno o mas dias, con lo cual el beneficio de la monodosis se vela comprometido por una tasa mayor de *drug holidays*. En consecuencia, es importante tener en cuenta que la perdida de dosis en pacientes que toman una sola dosis diaria puede exponerlos a periodos subterapeuticos excesivos, especialmente cuando se utilizan drogas con rango terapeutico estrecho. Por ello se debe considerar el uso de alternativas que protejan al paciente mas alla del intervalo de dosis frente a la eventualidad del olvido de una dosis del tratamiento. En este estudio prospectivo, doble ciego, se compare la eficacia antihipertensiva de las dos drogas utilizadas con mas frecuencia en la practica clinica para el tratamiento de la hipertension arterial (ambas administradas como monodosis) y al final de la fase activa se simulo el olvido de una dosis, con el objetivo de reproducir un fenomeno que se registra habitualmente y de manera espontanea durante el tratamiento antihipertensivo.

Con relacion a la eficacia antihipertensiva de la amlodipina y el enalapril en registros de consultorio, nuestros resultados son concordantes con los hallados en la literatura. (16-18)

En este estudio se eligieron las dosis diarias de 5 y 10 mg de amlodipina y de 10 y 20 mg de enalapril, ya que son las dosis usuales de indicacion en la practica medica habitual de nuestro país. Por otra parte, esta bien documentado en estudios controlados que solo se observa una pequena respuesta adicional cuando las dosis de enalapril se aumentan de 20 a 40 mg. (19) Por otra parte, la dosis no tiene influencia en el momento de evaluar el fenomeno de olvido de dosis (principal objetivo de este estudio), ya que la cobertura terapeutica de las drogas cuando se saltea una dosis no esta relacionada con la dosis final alcanzada sino con las caracteristicas farmacocineticas intrínsecas de las drogas. (20) Para evaluar el comportamiento de cada grupo con relacion al fenomeno de *drug holidays* se simulo el olvido de una dosis en un grupo de pacientes que estaban en tratamiento estable a traves de la administracion de un

comprimido de placebo en lugar de droga activa. En este periodo, el registro de MAPA demostró que los pacientes en tratamiento con amlodipina mantuvieron un control adecuado de la PA incluso hasta 48 horas después de la última dosis; en tanto, en el grupo de enalapril el efecto se agotó progresivamente y los valores tensionales retornaron a cifras basales similares al placebo.

La duración del efecto de un fármaco antihipertensivo se puede relacionar con una vida media prolongada, así como con su mecanismo de acción, tipo de antagonismo (competitivo o no), duración del bloqueo de receptores y con muchos otros factores que no siempre se pueden evaluar fácilmente en la práctica diaria. Así, en cada paciente en particular, el médico tratante solo puede evaluar la duración de la acción de una droga realizando mediciones en consultorio 24 horas después de la última toma o bien por medio de un MAPA de 24 horas.

Dado que los antagonistas calcícos y los inhibidores de la enzima convertidora poseen mecanismos de acción, vidas medias y efectos clínicos diferentes, su espectro de indicación también puede ser diferente, aunque en un elevado número de pacientes hipertensos se puede indicar uno u otro tipo en forma adecuada.

En el caso de la amlodipina, su vida media prolongada (35-45 horas) y su farmacocinética, que requiere unos días para alcanzar su estado de equilibrio plasmático, permite un descenso gradual y paulatino de la PA y facilita un efecto antihipertensivo sostenido. (21)

Por su parte, el enalapril cuenta con ventajas inherentes a su mecanismo de acción y por ende algunas indicaciones específicas, (22) pero dada la menor extensión de su cobertura terapéutica se les debe insistir enfáticamente a los pacientes que no olviden tomar la medicación diariamente.

CONCLUSIONES

La falta de cumplimiento del tratamiento antihipertensivo es un hecho frecuente durante la práctica médica habitual. Las drogas antihipertensivas de vida media larga y de administración en una sola dosis diaria tienden a mejorar el cumplimiento del tratamiento y disminuir así las complicaciones derivadas del incumplimiento. Sin embargo, resulta habitual que los pacientes se olviden de tomar una dosis. En este estudio se reprodujo este fenómeno evaluando el efecto residual de dos drogas en una administración diaria única. Se demostró que si bien ambas drogas fueron eficaces en reducir la PA, mientras el enalapril perdió progresivamente su efecto, la amlodipina mantuvo la PA bajo un control adecuado hasta 48 horas después de la última dosis, lo

que permite proteger a los pacientes aun frente a la frecuente eventualidad del olvido de una dosis.

SUMMARY

THERAPEUTIC COVERAGE: AMLODIPINE VERSUS ENALAPRIL IN HYPERTENSIVES THAT MISS DOSES. A MULTICENTER PROSPECTIVE RANDOMIZED DOUBLE BLIND STUDY WITH AMBULATORY 24 HOUR MONITORING

Background

The lack of compliance of the antihypertensive treatment is a common problem. In fact, half of the patients do not have their medication as prescribed and missing doses are a common problem. In this study the efficacy of amlodipine and enalapril in the treatment of mild to moderate essential hypertension was assessed. The main objective of this trial was to compare the antihypertensive efficacy of amlodipine and enalapril and whether the antihypertensive effect persists even after a missing dose.

Material and methods

A multicenter, comparative, prospective and double blind trial was performed. After a washout period of two weeks, those patients who had a diastolic blood pressure (DSP) between 95-115 mm Hg at the office, and a daily average > 90 mm Hg in the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) were randomized to receive amlodipine (group A) or enalapril (group B) during 8 weeks of active treatment. At the end of active phase, a new 48 hours ABPM was performed. The first 24 hours of this test under the effect of active drug and the last 24 hours a missing dose was simulated with a placebo administration.

Results

Fifty-five patients were randomized, 27 to group A and 28 to group B. Patients in both treatment groups had the same demographic characteristics. At the end of the active phase both treatment produced significant reduction of blood pressure. During the first 24 hours in final ABPM a significant reduction in the systolic and diastolic blood pressure levels was observed in both groups. However, decrement in group A was greater than in group B (-20.53/-14.11 mm Hg versus -14.5/-9 mm Hg [p < 0.01] respectively). During the second day of ABPM the antihypertensive effect of the enalapril fade progressively and the average value registered during the last 8 hours was similar to that observed during the placebo phase. In the amlodipine group, the antihypertensive effect was

maintained and the average of the last 8 hours of the ABPM was significantly less than the one observed during the administration of placebo ($p < 0.01$).

Conclusion

Amlodipine and enalapril were effective drugs to reduce blood pressure. However, a missing dose elicited different results: while enalapril effect vanished progressively, amlodipine maintained its antihypertensive action even 48 hours after the last dose.

Key words Therapeutic coverage - Compliance - Amlodipine - Enalapril - Ambulatory blood pressure monitoring - Missing dose

BIBLIOGRAFIA

- Murphy J, Coster G. Issues in patients compliance. *Drugs* 1997; 54: 797-800.
- Stephen A, Eraker S, Kirscht J y col. Understanding and improving patient compliance. *Ann Intern Med* 1984; 100: 258-268.
- Meredith P, Elliot H. Therapeutic coverage: Reducing the risk of partial compliance. *Br J Clin Pract* 1994; 73 (Suppl): S13-S17.
- Bittar N. Maintaining. Long-term control of blood pressure: The role of improved compliance. *Clin Cardiol* 1995; 18 (Suppl III): 12-16.
- Girvin B, Johnston D. The implications of noncompliance with antihypertensive medication. *Drugs* 1996; 52: 186-195.
- Mac Mahon S, Peto R, Cutler J y col. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
- Mac Mahon S, Peto R, Cutler J y col. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- Felman J, Ditulio PY. Lack of compliance an issue to consider in the drug process selection. *Am J Cardiol* 1994; 29: 204-211.
- Meredith PA. Therapeutic implications of drug "holidays". *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl A): 21-24.
- Houston M, Hodge R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. *Am Heart J* 1988; 116: 515-523.
- Psaty B, Koespell T, Wagner E y col. The relative risk of incident coronary heart diseases associated with recently stopping the use of betablockers. *JAMA* 1990; 263: 1653-1657.
- Sullivan S, Kreglin DH, Hazlet TK. Non compliance with medication regimens and subsequent hospitalizations: A literature analysis and cost of hospitalization estimate. *J Res Pharm Econ* 1990; 2: 19-33.
- Meredith PA. Therapeutic implications of drug "holidays". *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl): A 21-24.
- Eisen A, Miller D, Wookward R y col. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990; 150:1881-1884.
- Waeber B, Erne P, Saxenhofer H y col. Use of drugs with more than a twenty four hour duration of action. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl): S67-S71.
- Abernethy D. Amlodipine: Pharmacokinetic profile of amlodipine. *Am Heart J* 1991; 118: 1100-1103.
- Bahuer J. Angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1990; 3: 331-337.
- Omvik P, Thaulow E, Herland O y col. Double blind, parallel study on quality life during treatment with amlodipine or enalapril in mild to moderate hypertensive patients: A multicenter study. *J Hypertens* 1993; 11: 103-113.
- Salveti A, Aezilli F. Chronic dose-response curve of enalapril in essential hypertensive. An Italian multicenter study. *Am J Hypertens* 1989; 2: 352-354.
- Hernandez Hernandez R, Hernandez M, Armas Padilla M y col. The effects of missing dose of enalapril versus amlodipine on ambulatory blood pressure. *Blood Press Monitor* 1996; 1: 1212-1226.
- Murdoch D, Heel R. Amlodipine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1991; 41: 478-505.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institute of Health. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.