

MODIL — wieloośrodkowe, randomizowane badanie porównujące moexipril i diltiazem w monoterapii i terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego

MODIL — Multicenter Randomised Study of Moexipril and Diltiazem in Monotherapy and Combination Treatment of Essential Hypertension

Summary

Background The aim of the study was to compare efficacy of moexipril or diltiazem in monotherapy and in combination antihypertensive therapy.

Materials and methods 182 patients aged 30 to 70 years with mild to moderate essential hypertension were studied. If blood pressure was between 90 and 110 mm Hg for diastolic and between 140 and 190 mm Hg for systolic after 1 week run-in placebo phase, patients were randomized to receive moexipril in dose 7,5 mg/d or diltiazem in dose 120 mg/d, once a day. After 2 weeks, in case of poor blood pressure control patients were randomized second time to receive doubled dose of the drug in monotherapy or combination therapy with low dose of moexipril and diltiazem. Treatment was continued for next 8 weeks with blood pressure control after 4 and 8 weeks.

Results Mean basic blood pressure was $160,6 \pm 11,3/99,7 \pm \pm 5,2$ mm Hg in moexipril group and $159,6 \pm 10,5/98,7 \pm \pm 5,3$ mmHg in diltiazem group. After 2 weeks treatment with low dose moexipril blood pressure decreased by 17/8 mm Hg ($p < 0,001$) and with diltiazem by 14/5 mm Hg. Efficacy

(blood pressure below 140/90 mm Hg) of low dose moexipril was 45% and of low dose diltiazem 33%.


Efficacy of combination therapy was significantly higher than monotherapy with doubled dose (33% vs 8% in moexipril group and 39% vs 23% in diltiazem group. Theoretically estimated effectiveness of antihypertensive strategy from low dose of calcium channel blocker or ACE inhibitor to combination therapy with these drugs was 54,4%, and method from low dose to increased dose of single drug was 40,4%. Side effects (hypotension, weakness, headache, dizziness and allergic skin reaction) were noted in 3 patients.

Conclusions Diltiazem SR and moexipril were proved to be effective, safe and well tolerated antihypertensive agents both in monotherapy and combination treatment. Combination therapy with low dose of calcium channel blocker and ACE inhibitor is more effective than monotherapy with high dose of one of these drugs.

key words: essential hypertension, diltiazem, moexipril, combination antihypertensive therapy

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 4, pages 243–251.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Andrzej Tykarski
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Naczyń
Instytut Kardiologii AM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 852-09-55, faks: (061) 851-52-53

 Copyright © 2000 Via Medica, ISSN 1428-5851

Wstęp

W miarę przybywania dowodów, że efektywne leczenie nadciśnienia tętniczego prowadzi do zmniejszenia śmiertelności i częstości powikłań sercowo-naczyniowych, obniżeniu ulegała docelowa wartość ciśnienia tętniczego, wyznaczająca granicę skutecz-

nego leczenia hipotensyjnego. Obecnie powszechnie akceptowane jest dążenie do obniżenia ciśnienia tętniczego poniżej wartości 140/90 mm Hg [1, 2]. Jednak uzyskanie tych standardowych wartości jest w praktyce bardzo trudne, co uniemożliwia osiągnięcie oczekiwanego zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Nawet w Stanach Zjednoczonych, gdzie doszło do znacznej poprawy skuteczności kontroli ciśnienia, rozbieżność pomiędzy wartościami ciśnienia u osób zdrowych i chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego jest znaczna i wynosi 18/12 mm Hg [3].

Zastosowanie w monoterapii leku hipotensyjnego, posiadającego pojedynczy punkt uchwytu, nie zawsze prowadzi do normalizacji ciśnienia. Wynika to ze złożoności zaburzeń hemodynamicznych i neurohormonalnych, leżących u podstaw nadciśnienia tętniczego i ujawniania się fizjologicznych mechanizmów kompensacyjnych, osłabiających efekt działania leku. Dlatego stwierdzana w wynikach badań klinicznych skuteczność podstawowych klas leków hipotensyjnych jest w monoterapii podobna i jedynie w warunkach prób klinicznych przekracza 50%. Z tych powodów w przypadkach chorych z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym istnieje coraz silniejsza tendencja do stosowania złożonej terapii hipotensyjnej.

Jedną z kombinacji leków hipotensyjnych o ugruntowanej pozycji jest skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE — *angiotensin converting enzyme*) i antagonisty wapnia, ze względu na różne mechanizmy działania, sumujący się wpływ hipotensyjny i wiele działań określanych mianem protekcji narządowej, wykraczających poza sam efekt obniżenia ciśnienia. Dotychczasowe badania oceniające terapię złożoną lekami z tych dwóch grup dotyczyły głównie skojarzenia inhibitorów ACE z pochodnymi dihydropirydynowymi lub werapamillem. Połączenie z diltiazemem okazało się szczególnie interesujące po opublikowaniu wyników badania NORDIL [4], które wykazały, że lek ten zmniejsza śmiertelność i ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

Diltiazem, lek z grupy antagonistów wapnia, oraz moexipril z grupy inhibitorów ACE od wielu lat stosuje się z powodzeniem w monoterapii [5, 6] i terapii skojarzonej [7, 8] chorych z nadciśnieniem tętniczym. Jednak nie przeprowadzono jak dotąd próby z zastosowaniem tych dwóch leków w terapii skojarzonej. Dlatego w przedstawionym badaniu zajęto się określeniem skuteczności hipotensyjnej moexiprilu i diltiazemu oraz porównaniem monoterapii i skojarzonej terapii chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym za pomocą tych leków. Celem badania była odpowiedź na pytanie — u jakiego od-

setka pacjentów udaje się uzyskać pełną normalizację ciśnienia za pomocą niskich dawek każdego z nich pojedynczo oraz czy korzystniejsze efekty, w razie niepełnej skuteczności, przyniesie zwiększenie dawki dotychczasowej, czy podanie obydwu leków jednocześnie w niskich dawkach.

Materiał i metody

MODIL to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie, z zastosowaniem pojedynczo ślepej próby, przeprowadzone w warunkach ambulatoryjnych, w okresie od marca do grudnia 1999 roku.

Badana populacja

Wstępnej ocenie poddano 232 osoby. Po spełnieniu kryteriów badaniami objęto 182 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym łagodnym lub umiarkowanym w wieku 30–70 lat, u których ciśnienie rozkurczowe wynosiło 90–110 mm Hg włącznie, a ciśnienie skurczowe — 140–190 mm Hg włącznie. Z badań wykluczono chorych z nadciśnieniem tętniczym ciężkim, z wtórnymi postaciami nadciśnienia i nadciśnieniem powikłanym zaostroszoną chorobą niedokrwienną serca, zawałem serca lub udarem mózgu (w ciągu roku), niewydolnością krążenia (frakcja wyrzutowa < 50%), zaawansowanymi zmianami na dnie oka (III° i IV° wg Keitha-Wegenera) oraz poważnymi zaburzeniami rytmu i przewodnictwa (utrudniającymi wiarygodny pomiar ciśnienia). Ponadto do badania nie kwalifikowano osób otyłych (BMI > 30 kg/m²), z niewydolnością nerek (poziom kreatyniny > 1,4 mg/dl), cukrzycą typu 1 lub słabo kontrolowaną cukrzycą typu 2 (poziom glukozy > 5,9 mmol/l), a także innymi poważnymi schorzeniami (choroby układowe i nowotworowe). W trakcie badania pacjenci nie przyjmowali innych leków hipotensyjnych, wazodylatorów ani azotanów organicznych. Podawanie dotychczasowych leków hipotensyjnych wstrzymano na tydzień przed okresem przyjmowania placebo.

Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu po uprzednim uzyskaniu wyczerpujących informacji na jego temat i możliwości zrezygnowania w każdej chwili z dalszego udziału w próbie. Badanie uzyskało zgodę lokalnych Komisji Etycznych i było przeprowadzone zgodnie z zasadami GCP (*Good Clinical Practice*) i Deklaracją Helsińską.

Protokół badania

Pacjenci otrzymywali placebo (wizyta V1) przez 1 tydzień. Jeżeli spełniali podane wyżej kryteria, byli kwalifikowani do aktywnego leczenia (wizyta V2)

i randomizowani do grupy otrzymującej moexipril w dawce 7,5 mg/d (grupa A) lub diltiazem 120 mg/d (grupa B). Oba leki podawano 1 raz na dobę, w godzinach 8.00–10.00. Po 2 tygodniach leczenia niską dawką w monoterapii oceniano skuteczność terapii (wizyta V3) i w razie normalizacji ciśnienia (BP < 140/90 mm Hg) leczenie kontynuowano, a przy niewystarczającej reakcji hipotensyjnej (SBP > 140 mm Hg lub DBP > 90 mm Hg) pacjentów ponownie randomizowano do podgrupy otrzymującej podwojoną dawkę leku hipotensyjnego w monoterapii (diltiazem 120 mg 2 × d. lub moexipril 15 mg 1 × d.) lub do podgrupy, u której prowadzono terapię skojarzoną (diltiazem 120 mg + moexipril 7,5 mg 1 × d.). Leczenie kontynuowano przez następne 8 tygodni, oceniając efekt hipotensyjny po 4 i 8 tygodniach (wizyty V4 i V5). Protokół ten pozwolił na wyodrębnienie 6 podgrup pacjentów (A1–3 i B1–3) zgodnie z załączonym schematem (ryc. 1).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia

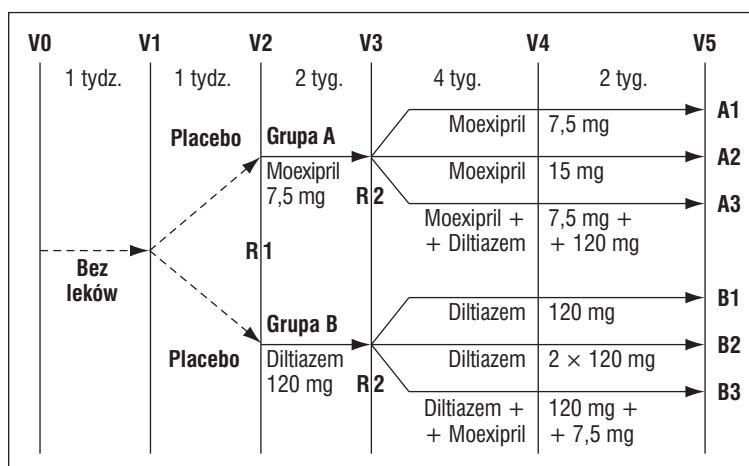
Wizyty obejmowały, poza ogólnym badaniem lekarskim, staranny pomiar ciśnienia tętniczego oraz ocenę działań niepożądanych. Pomiaru ciśnienia za pomocą standaryzowanego sfignomanometru rtęciowego metodą Korotkowa dokonywał u danego pacjenta ten sam lekarz. Ciśnienie mierzono podczas każdej wizyty 3-krotnie, po 5 minutach odpoczynku, w odstępach 2–3-minutowych, zawsze na tym samym ramieniu, na którym podczas wstępnej wizyty zanotowano wyższe wartości ciśnienia. Technika pomiaru była zgodna z zaleceniami WHO. Pomiar odbywał się między 7.30–10.30 rano *at trough*, czyli około 24 h od przyjęcia poprzedniej dawki leku i zawsze przed przyjęciem kolejnej dawki leku.

Wyjątek stanowili pacjenci podgrupy B2, którzy przyjmowali diltiazem rano i wieczorem. Do analizy przyjęto średnią ciśnienia z trzech pomiarów. Miarą skuteczności hipotensyjnej był odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji ciśnienia (BP < 140/90 mm Hg). Teoretyczne wartości skuteczności hipotensyjnej dwóch metod terapii: od małej do dużej dawki leku w monoterapii lub od małej dawki leku w monoterapii do terapii skojarzonej małymi dawkami obliczono, przyjmując, że u wszystkich pacjentów badanej populacji zastosowano jednolity model postępowania, ze skutecznością poszczególnych etapów zgodną z rzeczywistymi wynikami badania.

Bezpieczeństwo leczenia monitorowano, odnotowując na każdej wizycie lekarskiej wszystkie objawy niepożądane i oceniając ich związek z zastosowanym leczeniem. Ponadto 4-krotnie wykonywano elektrokardiogram, a 2-krotnie przed rozpoczęciem leczenia i po 10 tygodniach terapii oceniano następujące parametry laboratoryjne: morfologia krwi, stężenie glukozy, potasu, mocznika, kreatyniny i transaminaz w surowicy krwi oraz badanie ogólne moczu.

Metody statystyczne

W analizie statystycznej, aby ocenić różnicę średnich zmiennych powiązanych w czasie trwania eksperymentu, zastosowano test t-Studenta dla zmiennych powiązanych, a w celu porównania różnic zmiennych w grupach leczonych wykorzystano metodę analizy wariancji. Do oceny różnic częstości określonych poziomów zmiennych jakościowych przedstawionych w skali nominalnej wykorzystano test χ^2 Pearsona. Weryfikację hipotez statystycznych przeprowadzono, przyjmując poziom istotności $\alpha = 0,05$.



Rycina 1. Schemat badania MODIL

Figure 1. MODIL study scheme

Wyniki

Spośród 232 pacjentów poddanych ocenie wstępnej kryteria kwalifikacji do badania spełniło 200 osób. Podczas fazy przyjmowania placebo 18 pacjentów zostało wyłączonych z badania. U 11 z nich ciśnienie obniżyło się do wartości poniżej 140/90 mm Hg, u 1 chorego zanotowano wzrost wartości ciśnienia skurczowego do 220 mm Hg, a 6 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu. Do aktywnego leczenia zakwalifikowano 182 pacjentów, z których 90 zrandomizowano do grupy A (leczonych moexipilem), a 92 — do grupy B (leczonych diltiazemem). Charakterystykę obydwu badanych grup przedstawia tabela I. Wiek, płeć, BMI, częstość palenia tytoniu, częstość współistnienia przerostu lewej komory serca i chorób towarzyszących nie różniły się istotnie w badanych grupach. Również średnie wyjściowe ciśnienie tętnicze, które wynosiło $160,6 \pm 11,3/99,7 \pm 5,2$ mm Hg w grupie leczonej moexipilem i $159,6 \pm 10,5/98,7 \pm 5,3$ mm Hg w grupie leczonej diltiazemem, nie wykazywało różnic znamienych statystycznie.

Po 2 tygodniach leczenia moexipilem uzyskano statystycznie istotne średnie obniżenie ciśnienia skurczowego o 17 mm Hg ($p < 0,001$) i rozkurczowego o 8 mm Hg ($p < 0,001$). Również terapia diltiazemem spowodowała znamieny spadek ciśnienia skurczowego o 14 mm Hg ($p < 0,001$), a rozkurczowego o 5 mm Hg ($p < 0,001$). Tętno u pacjentów w obu grupach pozostało bez zmian. Zaobserwowana różnica efektu hipotensyjnego pomiędzy moexipilem i diltiazemem nie była istotna statystycznie.

Po tym okresie w grupie A, spośród 90 pacjentów 42 kontynuowało monoterapię małą dawką moexiprilu, a 47 wymagało uzupełnienia terapii, natomiast w gru-

Tabela II Porównanie efektu hipotensyjnego diltiazemu SR 120 mg i moexiprilu 7,5 mg po 2 tygodniach leczenia

Table II Comparison of antihypertensive effect of diltiazem SR 120 mg i moexipril 7,5 mg after 2 weeks treatment

	Grupa A (n = 90)	Grupa B (n = 92)
Średnie ciśnienie [mm Hg] po placebo (V2)	161/100	160/99
Średnie ciśnienie [mm Hg] po leczeniu (V3)	144/92	146/93
Średni spadek SBP [mm Hg]	$17 \pm 16^*$	$14 \pm 13^*$
Średni spadek DBP [mm Hg]	$8 \pm 9^*$	$5 \pm 9^*$
Skuteczność hipotensyjna (%)	45%	33%

* $p < 0,001$

pie B, spośród 92 pacjentów 32 mogło kontynuować monoterapię małą dawką diltiazemu, a 59 wymagało uzupełnienia terapii. Na tym etapie 1 osoba z każdej grupy zrezygnowała z udziału w badaniu. Skuteczność hipotensyjna małej dawki moexiprilu wynosiła 45% i była większa niż małej dawki diltiazemu (33%), jednak różnica ta nie okazała się znamienna statystycznie ($p = 0,099$), co ilustruje tabela II.

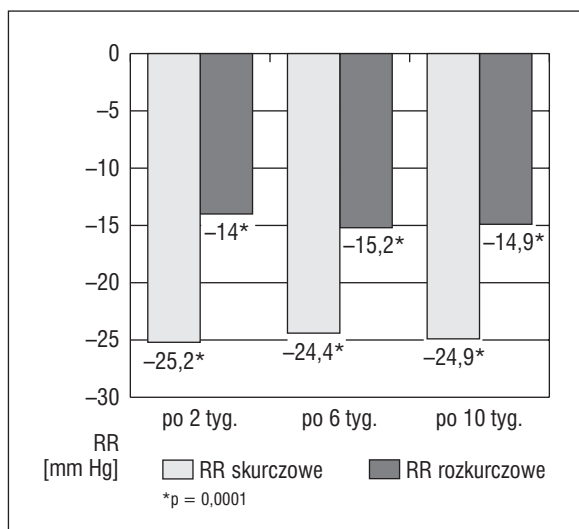
Dalsza obserwacja pacjentów z uzyskaną po 2 tygodniach normalizacją ciśnienia (grupy A1 i B1) podczas terapii niskimi dawkami leków potwierdziła utrzymanie się efektu hipotensyjnego na zbliżonym poziomie po 6 i 10 tygodniach w obu badanych grupach (ryc. 2, 3). Jednak pełną normalizację ciśnienia pod koniec obserwacji wykazywało w tych grupach 70% pacjentów leczonych moexipilem i 75% pacjentów leczonych diltiazemem.

W tabeli III przedstawiono zachowanie się wartości ciśnienia tętniczego po 6 i 10 tygodniach u pacjen-

Tabela I Charakterystyka badanych grup

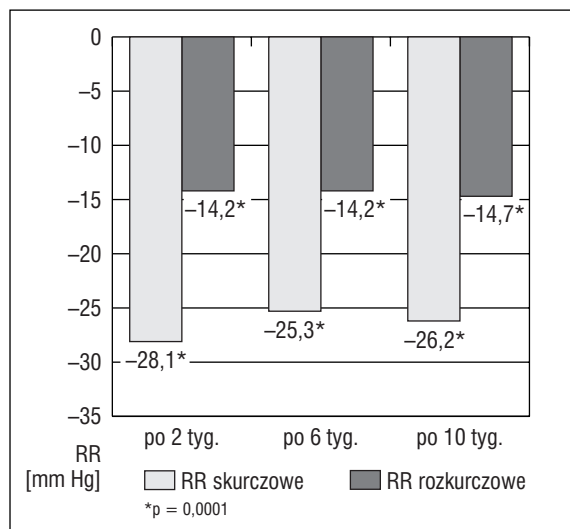
Table I Characteristics of the studied groups

	Grupa A (n = 90)	Grupa B (n = 92)	Różnice statystyczne
Płeć (k/m)	43/47	50/42	NS
Wiek (lata)	$48,7 \pm 10,2$	$48,7 \pm 9,6$	NS
BMI [kg/m ²]	$25,6 \pm 3,1$	$25,4 \pm 2,8$	NS
Palenie tytoniu (%)	22,2	21,1	NS
Przerost lewej komory (%)	31,1	21,1	NS
RR skurczowe [mm Hg]	$160,6 \pm 11,3$	$159,6 \pm 10,5$	NS
RR rozkurczowe [mm Hg]	$99,7 \pm 5,2$	$98,7 \pm 5,3$	NS
Tętno [n/min]	75	74	NS



Rycina 2. Spadek ciśnienia tętniczego w czasie przedłużonej terapii u pacjentów leczonych skutecznie małą dawką moexiprilu

Figure 2. Blood pressure fall during prolonged treatment in patients with good response to low dose of moexipril



Rycina 3. Spadek ciśnienia tętniczego w czasie przedłużonej terapii u pacjentów leczonych skutecznie małą dawką diltiazemu

Figure 3. Blood pressure fall during prolonged treatment in patients with good response to low dose of diltiazem

Tabela III Spadek ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych nieskutecznie małą dawką moexiprilu lub diltiazemu w zależności od dalszej decyzji terapeutycznej

Table III Blood pressure fall in patients with poor response to low dose of moexipril or diltiazem according to next therapeutic decision

Podgrupa	2. tydzień (V3) [mm Hg]	6. tydzień (V4) [mm Hg]	10. tydzień (V5) [mm Hg]
A2 (n = 25)	6,3/1,4	15,9/8,1*	13,7/9,6*
A3 (n = 21)	7,6/1,9	15,6/7,1*	15,9/11,6*
B2 (n = 30)	6,0/0,5	10,5/5,4*	12,6/10,6*
B3 (n = 28)	8,9/2,4	20,8/10,5*	21,7/11,3*
A2 + B2 (n = 55)	6,1/0,4	13,0/6,6*	13,0/10,1*
A3 + B3 (n = 49)	8,3/2,2	18,6/9,1*	19,2/11,4*

*p < 0,001 SBP i DBP V4 i V5 vs V2

tów, którzy po 2 tygodniach monoterapii niską dawką nie uzyskali pełnej kontroli ciśnienia, w zależności od podjętej decyzji terapeutycznej — podwojenie dawki moexiprilu lub diltiazemu (grupy A2 i B2) lub zastosowanie terapii skojarzonej niskimi dawkami tych leków (grupy A3 i B3). We wszystkich podgrupach stwierdzono znamienne statystycznie dalszy efekt hipotensyjny w zakresie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Spadek ciśnienia skurczowego po 6 i 10 tygodniach był istotnie większy ($p = 0,024$) u pacjentów z terapią skojarzoną w porównaniu z podwojeniem dawki leku w monoterapii, natomiast spadek ciśnienia rozkurczowego był porównywalny.

W konsekwencji skuteczność hipotensyjna dodania drugiego leku była znacznie większa niż zwiększenia dawki leku w monoterapii. W tabeli IV przedstawiono skuteczność hipotensyjną różnych modeli terapii po 2, 6 i 10 tygodniach obserwacji. W grupie A normalizację ciśnienia uzyskano po dalszych 8 tygodniach u dodatkowych 33% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną z dodaniem diltiazemu (grupa A3), a jedynie u 8% pacjentów ($p = 0,031$) otrzymujących w ramach monoterapii wyższą dawkę moexiprilu (grupa A2). Natomiast w grupie B dodanie moexiprilu znormalizowało ciśnienie u dodatkowych 39% pacjentów (grupa B3), przy 23% po zwiększeniu dawki diltiazemu (grupa B2). Wyliczona teore-

Tabela IV Skuteczność hipotensyjna w różnych grupach po 2, 6 i 10 tygodniach terapii**Table IV** Effectiveness of therapy in patients with poor response to low dose of moexipril or diltiazem according to next therapeutic decision

Podgrupa	2. tydzień (V3) (%)	6. tydzień (V4) (%)	10. tydzień (V5) (%)
A1 (n = 42)	100	64,1	69,1
B1 (n = 32)	100	71,9	75,0
A2 (n = 25)	0	12,0	8,0*
A3 (n = 21)	0	23,8	33,3*
B2 (n = 30)	0	13,3	23,3
B3 (n = 28)	0	34,5	39,3
A2 + B2 (n = 55)	0	12,7*	16,4**
A3 + B3 (n = 49)	0	30,0*	36,7**
A + B (n = 182)	38,9	40,2	44,9

*p < 0,05 (A2 vs A3 i A2 + B2 vs A3 + B3)

**p < 0,02 (A2 + B2 vs A3 + B)

Tabela V Działania niepożądane w trakcie leczenia moexiprilem i/lub diltiazemem**Table V** Side effects during treatment with moexipril and/or diltiazem

Działanie niepożądane	Moexipril (n = 90)		Diltiazem (n = 92)		Moexipril + Diltiazem (n = 50)	
	n	%	N	%	n	%
Bóle głowy	0	0	1	1,1	0	0
Zawroty głowy	0	0	1	1,1	0	0
Oslabienie	0	0	1	1,1	0	0
Hipotonia	0	0	1	1,1	1	2
Wysypka skórna	0	0	0	0	1	2

tycznie skuteczność strategii leczenia hipotensyjnego od małej dawki inhibitora konwertazy lub antagonisty wapnia do terapii skojarzonej tymi lekami wynosiła 54,4%, a postępowania od małej do dużej dawki jednego z tych leków — 40,4%.

Ocena bezpieczeństwa i działań niepożądanych

W kontrolnych badaniach laboratoryjnych podczas leczenia moexiprilem lub diltiazemem, stwierdzono 4 nieistotne klinicznie przypadki odchylenia od normy (trombocytopenia, hiperglikemia, ketonuria i hematuria). Badanie elektrokardiograficzne spożytkowe wykonywano w trakcie badania 4-krotnie i u żadnego z pacjentów nie stwierdzono zaburzeń w stosunku do zapisów wyjściowych.

Działania niepożądane w postaci hipotonii, osłabienia, bólów i zawrotów głowy oraz skórnej reakcji alergicznej zanotowano u 3 pacjentów (tab. V).

Dyskusja

Opublikowane w ostatnich latach wyniki badań CAPPP [9] i NORDIL [4] wykazały, że również inhibitory konwertazy angiotensyny oraz diltiazem zmniejszają śmiertelność i częstość powikłań z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z nadciśnieniem tętniczym, a zatem spełniają najważniejsze wymaganie stawiane lekom hipotensyjnym. Dlatego obok diuretyków, β -blokerów i dihydropirydynowych pochodnych antagonistów wapnia można je uznać obecnie za leki pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego.

Na podstawie licznych badań klinicznych udowodniono, że moexipril wykazywał działanie hipotensyjne w przedziale dawek od 7,5–30 mg [10]. Dawki wyższe nie ujawniły wzrostu skuteczności. W prezentowanej pracy mała dawka moexiprilu spowodowała spadek ciśnienia tętniczego o 17/8 mm Hg. Podobne wyniki uzyskali Stimpel i Koch [11], w badanej grupie 69 pacjentów ciśnienie tętnicze obniżyło się pod wpływem moexiprilu 7,5 mg o 17,6/12,8 mm Hg. W wynikach większości prac efekt hipotensyjny był niższy i wynosił 6–11/3–4 mm Hg [12–14]. Te pozorne rozbieżności można tłumaczyć korygowaniem wyników ze względu na efekt działania placebo, co zastosowa-

no w wielu pracach. Dowodem jest stwierdzona w naszym badaniu skuteczność hipotensyjna małej dawki moexiprilu (45%). W dotychczasowych badaniach lek ten kontrolował ciśnienie tętnicze u 40–60% pacjentów [11–14].

Wyniki 10-tygodniowej obserwacji wykazały, że średni spadek ciśnienia u pacjentów, którzy zareagowali dobrze na małą dawkę moexiprilu po 2 tygodniach, utrzymywał się przez kolejne 8 tygodni. Niemniej jednak aż u 30% pacjentów z tej grupy pod koniec okresu obserwacji nie występowało w pełni kontrolowane ciśnienie. Prawdopodobnie u pewnej grupy osób dochodzi po jakimś czasie do ujawnienia się mechanizmów kompensacyjnych, które przeciwdziałają hipotensyjnemu efektowi moexiprilu.

Niska dawka diltiazemu również wykazywała dobry efekt hipotensyjny, który wynosił 14/5 mm Hg. W rezultatach badań Niegowskiej i wsp. [5] ta sama

dawka diltiazemu spowodowała spadek ciśnienia tętniczego średnio o 11,1/9,7 mm Hg, a w pracy Nikilli i wsp. [15] o 13/8 mm Hg. Podobnie jak w przypadku moexiprilu efekt hipotensyjny utrzymywał się na porównywalnym poziomie po dalszych 4 i 8 tygodniach monoterapii diltiazemem. W cytowanej pracy Niegowskiej i wsp. [5] zanotowano nawet dodatkowy przyrost efektu hipotensyjnego pomiędzy 4. a 6. tygodniem z 10,5 do 14,0 mm Hg, a skuteczność hipotensyjna wynosiła 30%, przy 33% w prezentowanej pracy. W badaniach własnych skuteczna kontrola ciśnienia za pomocą diltiazemu nie była jednak trwała u 1/4 pacjentów. Efekt pojawiania się mechanizmów kompensacyjnych nie jest zatem ograniczony do jednej grupy leków hipotensyjnych. Już ta obserwacja wydaje się przemawiać za tym, że zastosowanie terapii skojarzonej, w razie niedostatecznej kontroli ciśnienia za pomocą monoterapii jest właściwszym postępowaniem niż zwiększanie dawki leku, który okazał się nieskuteczny.

Zaobserwowana różnica w skuteczności monoterapii moexiprilem i diltiazemem, odpowiednio 45% i 33%, nie była istotna statystycznie ($p = 0,099$) i świadczy raczej o nierównoważności zastosowanych dawek leków, a nie o przewadze jednego z nich. Można przypuszczać, że dopiero wyższa dawka diltiazemu będzie w stanie zrównoważyć w sile działania dawkę 7,5 mg moexiprilu. Jak wiadomo [16], 120 mg diltiazemu jest najmniejszą skuteczną dobową dawką, a powszechnie zalecane dawkowanie zawiera się w zakresie 180–360 mg na dobę [17].

Wyniki przedstawionych badań u pacjentów, u których nie uzyskano normalizacji ciśnienia za pomocą małej dawki moexiprilu lub diltiazemu, wskazują, że z punktu widzenia skuteczności korzystniejsze jest stosowanie terapii skojarzonej niskimi dawkami niż zwiększanie dawek jednego z leków. Wprawdzie większe średnie obniżenie ciśnienia pod wpływem terapii skojarzonej w porównaniu z zastosowaniem monoterapii w podwojonej dawce dotyczyło jedynie ciśnienia skurczowego, ale odsetek pacjentów z uzyskaną pełną normalizacją ciśnienia w drugiej fazie badania był znacznie wyższy w wypadku wyboru terapii skojarzonej niż monoterapii (36,7% vs 16,4%). Zastanawia duża różnica w skuteczności hipotensyjnej podwojenia dawki moexiprilu (8%) i diltiazemu (23%) u pacjentów słabo reagujących na dawkę mniejszą. Jednak według rezultatów badań Mroccka i wsp. [18] różnica w skuteczności hipotensyjnej dawki 7,5 mg i 15 mg moexiprilu była podobna (13%). Możliwe, że moexipril w dawce 7,5 mg na tyle silnie blokuje układ renina-angiotensyna, że dawka ta skutecznie obniża ciśnienie u większości osób z nadciśnieniem tętniczym, którzy reagują na inhibitory konwertazy, dlatego dawka 15 mg nie poprawia radykalnie odpowiedzi hipotensyjnej. Natomiast

w wypadku diltiazemu dawka 120 mg jest na tyle mała, że w grupie wymagającej zmiany terapii znaleźli się nie tylko pacjenci niewrażliwi na działanie antagonisty wapnia, ale i tacy, u których odpowiedź hipotensyjna była zbyt mała, ze względu na niedostateczną dawkę diltiazemu. Podobną skuteczność hipotensyjną podwojenia dawki diltiazemu (26%) uzyskali Niegowska i wsp. [5]. Innym wyjaśnieniem mogłaby być „ucieczka” spod działania inhibitora konwertazy w trakcie przewlekłej terapii, ponieważ skuteczność hipotensyjna podwojonej dawki moexiprilu i diltiazemu była podobna po 4 tygodniach, a omawiana różnica ujawniła się dopiero po 8 tygodniach leczenia.

Komentarza wymaga zastosowane teoretyczne wyliczenie skuteczności hipotensyjnej postępowania od niskiej do wysokiej dawki leku w monoterapii i od monoterapii do terapii skojarzonej niskimi dawkami, które wykazało przewagę drugiego modelu postępowania. Celem tej metody było skorygowanie błędów wynikających z ograniczeń przyjętego schematu badania. Przykładowo, pacjentom zakwalifikowanym po 2 tygodniach do terapii niską dawką jednego z leków nie zmieniano terapii przez cały okres badania, mimo że po 6 lub 10 tygodniach nie spełniali kryteriów skutecznej kontroli ciśnienia. Przy standardowym postępowaniu lekarskim leczenie tych chorych uległoby modyfikacji i wzrosłaby rzeczywista skuteczność terapii.

Uzyskana skuteczność hipotensyjna monoterapii (40%) i terapii skojarzonej (54%) pozostaje w zgodzie z wynikami badania HOT [19], gdzie terapia oparta była na antagoniście wapnia. Uzyskanie wysokiej skuteczności hipotensyjnej możliwe było za pomocą monoterapii jedynie u 1/3 pacjentów. Pozostali wymagali terapii skojarzonej. W jednym z badań, oceniającym skuteczność hipotensyjną diltiazemu w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy, normalizację ciśnienia rozkurczowego uzyskano u 58% pacjentów, leczonych kombinacją enalaprylu/diltiazem SR we wzrastających dawkach od 5 mg/120mg do 10 mg/360 mg [20].

Te obserwacje dotyczą pacjentów z nadciśnieniem tętniczym I. i II. stopnia (dawniej łagodne i umiarkowane), biorących udział w badaniu. W terapii nadciśnienia 3. stopnia (ciężkie) konieczne może się okazać stosowanie wyższych dawek badanych leków lub dodanie leku trzeciego w terapii skojarzonej.

Oba leki były dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano też różnicy w częstości działań niepożądanych pomiędzy leczeniem skojarzonym a monoterapią wyższymi dawkami. Wynika to prawdopodobnie z dużego marginesu bezpieczeństwa dawki 15 mg dla moexiprilu i 240 mg dla diltiazemu. Ponadto grupy biorące udział w badaniu nie były odpowiednio duże liczebnie, by porównać bezpieczeństwo zastosowanych schematów leczenia.

Wnioski

1. Zarówno diltiazem SR 120, jak i moexipril 7,5 mg podawane 1 raz dziennie pacjentom z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym istotnie obniżają ciśnienie krwi już po 2 tygodniach leczenia.

2. Za pomocą monoterapii niską dawką inhibitora konwertazy lub antagonisty wapnia można uzyskać normalizację ciśnienia u około 40% pacjentów.

3. Terapia skojarzona diltiazemem SR 120 i moexiprilem 7,5 mg skuteczniej normalizuje ciśnienie krwi niż monoterapia podwojoną dawką jednego z tych leków.

4. Diltiazem SR i moexipril są lekami bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej.

nej tymi lekami wynosiła 54,4%, a postępowania od małej do dużej dawki jednego z tych leków — 40,4%.

Działania niepożądane w postaci hipotonii, osłabienia, bólów i zawrotów głowy oraz skórnej reakcji alergicznej zanotowano u 3 pacjentów.

Wnioski Diltiazem SR i moexipril są skutecznymi, bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi lekami zarówno w monoterapii, jak i skojarzonej terapii hipotensyjnej. Leczenie skojarzone niską dawką inhibitora konwertazy i antagonisty wapnia skuteczniej normalizuje ciśnienie krwi niż monoterapia podwojoną dawką jednego z tych leków.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze pierwotne, diltiazem, moexipril, terapia skojarzona

Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 4, strony 243–251.

Streszczenie

Wstęp Celem badania było porównanie skuteczności hipotensyjnej moexiprilu i diltiazemu w monoterapii oraz terapii skojarzonej tymi lekami.

Materiał i metody Badaniami objęto 182 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym łagodnym lub umiarkowanym w wieku 30–70 lat, u których po tygodniu stosowania placebo ciśnienie rozkurczowe wynosiło 90–110 mm Hg włącznie i ciśnienie skurczowe 140–190 mm Hg włącznie. Pacjentów pochodzących z 6 ośrodków klinicznych w Polsce randomizowano do grupy otrzymującej moexipril w dawce 7,5 mg/d lub diltiazem 120 mg/d, 1 raz na dobę. Po 2 tygodniach, przy niewystarczającej reakcji hipotensyjnej, pacjentów ponownie randomizowano do grupy otrzymującej podwojoną dawkę leku hipotensyjnego w monoterapii lub do podgrupy otrzymującej terapię skojarzoną. Leczenie kontynuowano przez następne 8 tygodni, oceniając efekt hipotensyjny po 4 i 8 tygodniach.

Wyniki Średnie wyjściowe ciśnienie tętnicze wynosiło $160,6 \pm 11,3/99,7 \pm 5,2$ mm Hg w grupie leczonej moexiprilem i $159,6 \pm 10,5/98,7 \pm 5,3$ mm Hg w grupie leczonej diltiazemem. Po 2 tygodniach leczenia uzyskano istotne obniżenie ciśnienia o 17/8 mm Hg ($p < 0,001$) pod wpływem moexiprilu oraz o 14/5 mm Hg ($p < 0,001$) po diltiazemie. Skuteczność hipotensyjna małej dawki moexiprilu wynosiła 45% i była większa niż małej dawki diltiazemu (33%).

Skuteczność hipotensyjna po dodaniu drugiego leku była większa niż po zwiększeniu dawki leku w monoterapii i wynosiła 33% vs 8% w grupie leczonej wyjściowo moexiprilem oraz 39% vs 23% w grupie leczonej wyjściowo diltiazemem. Wyliczona teoretycznie skuteczność strategii leczenia hipotensyjnego od małej dawki inhibitora konwertazy lub antagonisty wapnia do terapii skojarzo-

Ośrodki biorące udział w badaniu

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Naczyń Instytut Kardiologii AM w Poznaniu

dr hab. med. Andrzej Tykarski
lek. med. Beata Begier-Kraśnińska
dr. med. Anna Posadzy-Małańczyńska
dr med. Aleksandra Rutz-Danielczak
lek. med. Paweł Łopatka
dr med. Anna Boruczowska

Centrum Diagnostyki Medycznej „Medicor” w Rzeszowie

Kierownik — lek. med. Tadeusz Mazurek

Szpital Wojewódzki nr 2, Oddział Kardiologii w Rzeszowie

Kierownik — dr med. Jerzy Kuźniar
lek. med. Marian Słomba

Szpital Miejski, Oddział Chorób Wewnętrznych w Rzeszowie

Kierownik — dr med. Marek Sienicki
lek. med. Agnieszka Lech
lek. med. Dariusz Szafran

Instytut Medycyny Wsi, Klinika Chorób Wewnętrznych i Zawodowych w Lublinie

Kierownik — prof. dr hab. med. Wojciech Sodolski
lek. med. Katarzyna Sadolska
lek. med. Agnieszka Siemionow

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Oddział Chorób Wewnętrznych w Lublinie

Kierownik — dr hab. med. Janusz Bielak
lek. med. Jolanta Korzeniowska
dr med. Artur Bodys

Opracowanie statystyczne: dr med. Walerian Piotrowski,
Instytut Kardiologii w Warszawie

Piśmiennictwo

1. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch. Intern. Med.* 1997, 157, 2413–2446.
2. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J. Hypertens.* 1999, 17, 151–183.
3. Burt V.L., Whelton P., Rocella E.J. i wsp.: Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third national health and nutrition examination survey 1988–1991. *Hypertension* 1995, 25, 305–313.
4. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P., Kjeldsen S.E. i wsp.: Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000, 356, 359–365.
5. Niegowska J., Mastej M., Rajzer M. i wsp.: Diltiazem o kontrolowanym uwalnianiu w monoterapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego — randomizowana podwójnie ślepa próba. *Nadciśnienia Tętnicze* 1998, 3, 133–139.
6. White W.B., Whelton A., Fox A. i wsp.: Tricenter assessment of the efficacy of the ACE inhibitor moexipril by ambulatory blood pressure monitoring. *Clin. Pharmacol.* 1995, 35, 233–238.
7. Persson B., Widgren B.R., Fox A. i wsp.: Antihypertensive effects of moexipril, a new ACE inhibitor, as add on therapy to nifedipine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc. Pharmacol.* 1995, 26, 73–78.
8. Herpin D., Vaisse B., Pitiot M. i wsp.: Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in the treatment of mild to moderate systemic hypertension according to baseline ambulatory blood pressure level. *Am. J. Cardiol.* 1992, 69, 923–926.
9. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. i wsp.: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet* 1999, 353, 611–616.
10. White W.B., Fox A., Stimpel M. i wsp.: Long-term efficacy and safety of moexipril in the treatment of hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1994, 8, 917.
11. Stimpel M., Koch B.: Antihypertensive treatment with moexipril plus HCTZ vs metoprolol plus HCTZ in patients with mild to moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1997, 11, 133–137.
12. Stimpel M., Koch B., Jansen T. i wsp.: Moexipril versus captopril in patients with mild to moderate hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996, 28, 769–773.
13. Stimpel M., Koch B.: Moexipril for H in PWSPI. Antihypertensive treatment in postmenopausal women with hypertension and obesity: moexipril versus atenolol. *Am. J. Hypertens.* 1996, 9, (Pt 2), 175 A.
14. Abernethy D.R., Fox A.A., Stimpel M.: Moexipril in the treatment of mild to moderate essential hypertension; comparison with sustained-release verapamil. *J. Clin. Pharmacol.* 1995, 35, 794–799.
15. Nikilla M.T., Inkovara J.A., Heikkinen J.T., Olsson S.R.: Antihypertensive effect of diltiazem in slow-release formulation for mild to moderate essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1989, 63, 1227–1230.
16. Falicetta J.V., Serfer H.M., Cutler N.R. i wsp.: A dose-response trial of once-daily diltiazem. *Am. Heart J.* 1992, 123, 1022–1026.
17. Whelton A.: Sustained antihypertensive activity of diltiazem SR: double blind, placebo controlled study with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *J. Clin. Pharmacol.* 1992, 32 (9), 808–815.
18. Mroczek W.J., Stimpel M.: A double-blind evaluation of moexipril versus hydrochlorothiazide in hypertension. *Adv. Ther.* 1996, 13, 79–87.
19. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp.: Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *Lancet* 1998, 351, 1755–1762.
20. Applegate W., Cohen J.D., Wolfson P. i wsp.: Long-term effectiveness of enalapril plus extended-release diltiazem in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998, 11, 23–30.