

<sup>1</sup>II Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii, Warszawa

<sup>2</sup>Zakład Chemii Leków, Akademia Medyczna, Warszawa

<sup>3</sup>Pracownia Farmakologii Klinicznej i Terapii Zakładu Biochemii Klinicznej Instytutu Kardiologii, Warszawa

<sup>4</sup>I Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii, Warszawa

# Wyższa skuteczność doraźnego podania nitrendipiny drogą doustną w porównaniu z drogą podjęzykową. Ocena farmakokinetyczna i farmakodynamiczna u chorych ze wzrostem ciśnienia tętniczego

Higher efficacy of oral nitrendipine administration in comparison with sublingual route. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation in hypertensive urgencies

## Summary

**Background** In management of hypertensive urgencies the common opinion exists, that antihypertensive drugs given sublingually are more efficacious than administered orally. The aim of the study was to assess plasma concentrations and effect (blood pressure reduction) after sublingual [SL], oral [PO] and sublingual and oral [SL + PO] administration [adm] of 5 mg nitrendipine [NIT].

**Material and methods** NIT drops, dose 5 mg, were administered to 12 moderate hypertensive patients with mean initial blood pressure 167/108 ( $\pm$  9/9) mm Hg, mean age 55  $\pm$  9 years, body mass 81  $\pm$  13 kg. Patients were given NIT randomly in comparison with placebo: sublingually (keeping drops 20 minutes in the mouth and then removing the rest), orally (swallowing drops), and combined (keeping drops in the mouth for 20 min then swallowing). BP was recorded for 24 hrs using ambulatory BP monitoring (SpaceLabs 90207), readings every 10 min. NIT levels

were measured in 16 blood samples drawn for 8 hrs after drug intake by HPLC method (sensitivity 2 ng/ml).

**Results** Highest NIT concentrations were measured after PO<sub>adm</sub>: C<sub>max</sub> 32.8  $\pm$  9 ng/ml (t<sub>max</sub> 1.0 h) and after SL + PO: 33.8  $\pm$  8 ng/ml (t<sub>max</sub> 0.96 h) vs. SL 15.1  $\pm$  4 ng/ml (t<sub>max</sub> 0.53). The concentrations and bioavailability of NIT after 3 ways of administration were compared after 15 min (0.25 h), because latter differences were due to low absorption after SL administration within 20 minutes: 2.81 mg only (56.2% given dose). NIT concentrations after 0.25 h were for PO administration: 14.4  $\pm$  7 ng/ml, SL + PO: 10.1  $\pm$  6.9 ng/ml and SL: 7.3  $\pm$  3.4 ng/ml. Total AUC after PO administration was 90.5  $\pm$  35 ng.h/ml (AUC after 0.25 h: 1.5 ng.h/ml). Total AUC after SL + PO was 60.0  $\pm$  29 ng.h/ml (AUC after 0.25 h: 0.9). And finally: total AUC after SL administration was only 12.8  $\pm$  7 ng.h/ml (after 0.25 h: 1.1). This indicated that absorption from GI tract was faster than from oral mucosa. Systolic blood pressure reductions [SBP] after 0.25 h was, respectively, for PO administration: 7.1 mm Hg ( $p < 0.05$ ), SL + PO: 3.2 mm Hg (ns), and for SL: 5.5 mm Hg (ns). Significant SBP reduction was observed after PO administration for 0.25–10 hrs (max after 3 h, -17.2%), after SL + PO for 1–10 hrs (max after 2.5 h, -14.9%). In all

Adres do korespondencji: dr med. Rafał Dąbrowski  
II Klinika Choroby Wieńcowej  
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa  
tel./faks: (022) 844-95-10, e-mail: rafal.dabrowski@epf.pl

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428-5851

patients 1 h after PO and SL + PO administration > 10% reduction of SBP was registered. After SL no significant reduction of SBP was observed.

**Conclusions** Study demonstrated the faster absorption of NIT from gastro-intestinal tract than from oral mucosa. Only after PO and SL+PO administration greater and prolonged reduction of SBP was observed. The pure sublingual administration does not exist in practice: only small part of drug is absorbed from oral mucosa and most part of drug after swallowing is absorbed from gastro-intestinal tract.

**key words:** nitrendipine, oral and sublingual administration, blood pressure reduction

*Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 3, pages 168–177.*

## Wstęp

W praktyce lekarskiej istnieje potrzeba stosowania leków powodujących skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego w stanach jego nagłych wzrostów. Po wykluczeniu stanów nagłych, wymagających podawania leków dożylnie w warunkach leczenia szpitalnego, pojawia się pytanie, czy jednorazowa dawka doustnego leku hipotensyjnego stosowana doraźnie może być skuteczna u chorych z nadciśnieniem i czy może wywoływać istotne działania niepożądane. Według powszechnych opinii bardziej skuteczne jest podawanie tych leków podjęzykowo, a nie doustnie. Metoda ta jest powszechnie stosowana, pomimo doniesień w piśmiennictwie zagranicznym wskazujących na słabsze wchłanianie leków podanych drogą podjęzykową. Brak także naukowych przesłanek skutecznej redukcji ciśnienia tętniczego po podaniu tą drogą. Leki z grupy antagonistów wapnia, a zwłaszcza pochodne 1,4-dihydropirydyny, są często stosowane w tych sytuacjach drogą doustną lub podjęzykową [1–4]. W warunkach ambulatoryjnych (przychodnia, izba przyjęć) leki te są uznawane za skuteczne w leczeniu nadciśnienia ze względu na siłę działania, dostępność (koszt), łatwość i bezpieczeństwo stosowania. Obecnie nie zaleca się stosowania krótkodziałających form nifedipiny u pacjentów z chorobą wieńcową, co jest wynikiem analiz Furberga i współpracowników [5–6], chociaż niekorzystne wyniki dotyczyły dużych dawek nifedipiny, a wspomniane metaanalizy zawierały błędy [7]. W dużych badaniach: *Systolic hypertension-Europe* (Syst-Eur), *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2* (STOP2), *International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment* (INSIGHT), *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT)

i *Hypertension Optimal Treatment Study* (HOT) potwierdzono skuteczność długodziałających pochodnych dihydropirydyny [8–13]. Nie ma natomiast w piśmiennictwie krajowym doniesień oceniających stosowanie nitrendipiny drogą podjęzykową i doustną w stanach podwyższonego ciśnienia tętniczego. Nitrendipina różni się od nifedipiny przede wszystkim dłuższym okresem półtrwania, co wskazuje na większą stabilizację jej działania.

## Materiał i metody

Celem pracy była ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki — efektu pierwszej dawki (ciśnienie tętnicze skurczowe [SBP, *systolic blood pressure*], rozkurczowe [DBP, *diastolic blood pressure*], częstość rytmu serca) nitrendipiny po podaniu trzema drogami: podjęzykową, doustną oraz podjęzykową i doustną u chorych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Zgodę na przeprowadzenie badania wyraziła Komisja Bioetyczna przy Instytucie Kardiologii.

Do badania zakwalifikowano chorych z nadciśnieniem tętniczym I lub II stopnia (VII JNC, VII Raport *Joint National Committee*): z DBP 90–115 mm Hg i SBP do 180 mm Hg (mierzoną 3-krotnie w pozycji leżącej za pomocą sfigmomanometru rtęciowego), bez objawów choroby wieńcowej, mężczyzn i kobiety w wieku 20–70 lat, w stanie klinicznym pozwalającym na odstąpienie innych leków, nieprzyjmujących antagonistów wapnia i w ciągu ostatnich 7 dni benzodiazepin.

Do badania nie kwalifikowano chorych z hipotonią ortostatyczną, ciśnieniem przekraczającym 190/115 mm Hg, chorobą wieńcową w wywiadzie, jawną niewydolnością układu sercowo-naczyniowego, nietolerancją i uczuleniem na pochodne dihydropirydyny w wywiadzie, ciężką postacią obturacyjnej choroby płuc, istotnymi zaburzeniami elektrolitowymi, zaburzeniami rytmu serca, uszkodzeniem wątroby i nerek, cukrzycą, ciążą oraz w okresie karmienia. Warunkiem włączenia było stwierdzenie podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego po podaniu placebo w 24-godzinnej automatycznej rejestracji ciśnienia po odstąpieniu dotychczas stosowanych leków na co najmniej 7 dni oraz wykazanie w okresie 1-godzinnej rejestracji przynajmniej 3 wartości ciśnienia przekraczających 170/105 mm Hg. Do badania włączono 12 chorych (mężczyzn) z nadciśnieniem tętniczym umiarkowanym, w wieku 39–70 lat (średnio  $54,7 \pm 8,7$  roku). Średnia masa ciała wynosiła  $80,9 \pm 12,9$  kg, a średni wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*):  $26,9 \pm 3,4$ . Nadciśnienie rozpoznawano średnio  $8,8 \pm 12,5$  roku i leczono regularnie u 5 cho-

rych, nieregularnie u 5, a nieleczono u 2 chorych. W badaniu dna oka okres I według Keitha-Wegenera stwierdzono u 2 chorych, I/II u 4, a II okres u 6 pacjentów. W badanej grupie 5 osób obecnie paliło tytoń, a 7 — nie paliło nigdy. Przerost lewej komory rozpoznano u 3 chorych.

Chory podpisywał świadomą zgodę na badanie, które odbywało się w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych. Pierwszego dnia przeprowadzono badanie lekarskie. Pacjent pozostawał na czczo i przez pierwsze 4 godziny od podania leku nie przyjmował żadnych pokarmów. Ciśnienie mierzono na obu kończynach w pozycji leżącej (po 10 minutach leżenia) i stojącej (po 2 minutach stania) w celu wyeliminowania hipotonii ortostatycznej. Badano częstość rytmu serca. Wykonywano badanie EKG. U każdego chorego przeprowadzono rejestrację po podaniu placebo losowo trzema drogami. Kiedy pacjent kwalifikował się do badania, zakładano wenflon dwulistny do żyły odłokciowej oraz aparat do automatycznego pomiaru ciśnienia tętniczego. Pomiar ciśnienia i częstości rytmu serca dokonywano co 10 minut przy użyciu monitora SpaceLabs 90207 (wymiary mankietu: 12 × 26 lub u chorych otyłych: 12 × 40 cm). Po godzinie od założenia rejestratorów podawano placebo lub lek drogą przydzieloną losowo. Zastosowano preparat nitrendipiny w kroplach (1 ml/5 mg nitrendipiny) firmy Bayer-Bayotensin® acut.

Lek podawano:

1. Podjęzykowo [SL]: chory otrzymywał 5 mg nitrendipiny, którą utrzymywał następnie pod językiem przez 20 minut, potem wypływał pozostałości do pojemnika i płukał jamę ustną 15 ml 10-procentowego alkoholu etylowego (ilość leku oznaczano w płuczynach);

2. Doustnie [PO]: pacjent połykał 1 ml (5 mg) nitrendipiny rozpuszczonej w 15 ml wody;

3. Podjęzykowo i doustnie [SL + PO]: 1 ml nitrendipiny był utrzymywany przez 20 minut w jamie ustnej, a następnie połknięty;

4. Placebo losowo: drogą podjęzykową, doustną lub podjęzykowo i doustnie.

### Oznaczenia stężeń leku

Próbki krwi, w ilości 2 ml, do oznaczania stężenia leku pobierano w następujących przedziałach czasowych: 0 (przed podaniem leku); 0,12; 0,25; 0,32; 0,5; 0,62; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; 8 godzin po podaniu. Probówki były osłonięte folią aluminiową, surowicę po odwirowaniu zamrażano w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  na okres do 7 dni. Przerwa między badaniami wynosiła przynajmniej 48 godzin. Probki roztworu podstawowego nitrendipiny o stężeniach 10, 20, 30, 40, 50, 60 ng/ml uzupełniano do objętości

1 ml roztworem surowicy liofilizowanej. Otrzymano następujące stężenia w surowicy krwi: 20, 40, 60, 80, 100, 120 ng/ml. Następnie dodawano 50  $\mu\text{l}$  standardu wewnętrznego. Po dokładnym wymieszaniu próbek dodawano do każdej z nich 3 ml wody dejonizowanej i alkalizowano 1 kroplą 0,1-molowego roztworu NaOH (do pH ok. 10). Przeprowadzano dwukrotną ekstrakcję typu ciecz–ciecz za pomocą eteru etylowego. Zebrane warstwy organiczne odparowywano w atmosferze azotu na łaźni wodnej w temperaturze  $45^{\circ}\text{C}$ . Suchą pozostałość rozpuszczono w 100  $\mu\text{ml}$  fazy ruchomej i nanoszono na kolumnę. Równolegle wykonywano krzywą wzorcową. Próbkę nanoszono na kolumnę Beckman Ultrasphere ODS o wymiarach 150 mm, 4,6 mm i wielkości ziaren 5  $\mu\text{g}$ . Jako fazy ruchomej użyto układu metanol: woda (70:30 v/v) przepływającego przez kolumnę z prędkością 0,6 ml/min. Pomiaru dokonano przy długości fali 235 nm. Wybór analitycznej długości fali potwierdzono, wykreślając widma absorpcji [4]. Czułość metody wynosiła 2 ng/ml.

Parametry farmakokinetyczne obliczano, stosując program Topfit 2.0.

Analizę statystyczną wyników badań przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego SPSS/PC+. Do testowania istotności różnic zmiennych mierzonych na skalach ilorazowych (ciągłych), których rozkład nie odbiegał od rozkładu normalnego (test Kołmogorowa-Smirnowa i Shapiro-Wilka), stosowano test *t*-Studenta dla par powiązanych lub nie powiązanych oraz test F-Snedocora. Gdy rozkład zmiennych odbiegał od rozkładu normalnego, stosowano testy nieparametryczne Wilcoxon lub Manna-Whitneya. Zmienne przedstawiono jako średnią plus odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) rozkładu lub błąd standardowy średniej (SEM, *standard error mean*). W celu sprawdzenia współwystępowania zmiennych dyskretnych zastosowano test  $\chi^2$  Pearsona z poprawką Yatesa dla tablic czteropolowych. W wypadku gdy wartość oczekiwana obserwacji w komórce tablicy była mniejsza od 5, wykorzystano dokładny test Fishera. Za znamienne statystycznie przyjęto wartości *p* mniejsze od 0,05.

## Wyniki

### Wskaźniki farmakokinetyczne

W przyjętym modelu badania w pełni porównywalną miarą szybkości wchłaniania nitrendipiny w dawce 5 mg trzema drogami były stężenia we krwi oraz biodostępność pola pod krzywą (AUC, *area under curve*) po  $t = 0,25$  h (15 min). Różnice tych wskaźników w późniejszych punktach czasowych wynikały także z faktu

wchłonięcia ze śluzówki jamy ustnej w ciągu 20 min po podaniu SL 2,81 mg nitrendipiny (co stanowi 56,2% podanej dawki). Pozostałości leku po upływie tego czasu zostały usunięte z jamy ustnej. Stężenia nitrendipiny po podaniu SL w surowicy po 0,25 h wynosiły  $7,3 \pm 3,4$  ng/ml i były 2-krotnie niższe niż po podaniu PO:  $14,4 \pm 1,1$  ng/ml. Różnica ta była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ). Po podaniu SL + PO stężenie po 0,25 h wyniosło  $10,1 \pm 6,9$  ng/ml. Średnie stężenie maksymalne ( $C_{max}$ , liczone jako średnia stężeń maksymalnych u badanych chorych) po podaniu SL wyniosło:  $15,06 \pm 3,52$  ng/ml ( $t_{max}$  0,53 h), po podaniu PO:  $32,77 \pm 9,31$  ng/ml ( $t_{max}$  1,03 h), a po podaniu SL + PO:  $33,79 \pm 8,13$  ng/ml ( $t_{max}$  0,96 h). Średnie stężenie ( $C_{sr}$ ,

w odniesieniu do czasu od podania) było najwyższe dla drogi SL + PO:  $24,8 \pm 10,2$  ng/ml po 1 godzinie, wartość dla drogi PO była zbliżona:  $21,7 \pm 12,3$  ng/ml po 1 godzinie. Średnie stężenie dla drogi SL osiągnęło poziom  $11,7 \pm 5,9$  ng/ml po 0,5 godziny (tab. I, tab. II, ryc. 1–3).

Dostępność biologiczna całkowita po podaniu dawki 5 mg, której miarą jest AUC była największa w przypadku podania drogą PO:  $90,51 \pm 35,76$  ng.h/ml. Również wartości AUC po 15 min były największe po podaniu drogą PO (1,53 ng.h/ml). Okres półtrwania  $t_{0,5}$  był najdłuższy po podaniu PO:  $1,98 \pm 0,63$  h. Po podaniu drogą SL wartość AUC<sub>całk</sub> była z przedstawionych powodów najmniejsza:  $12,80 \pm 6,66$  ng.h/ml, a po 15 min wyniosła 1,05 ng.h/ml. Natomiast AUC po podaniu

**Tabela I.** Wskaźniki farmakokinetyczne (wartości średnie) i farmakodynamiczne po podaniu 5 mg nitrendipiny w kroplach drogą podjęzykową [SL], drogą doustną [PO] oraz podjęzykową i doustną [SL + PO] po 15 minutach (0,25 h) od podania

**Table 1.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic indicators (mean values) after 15 minutes (0,25 h) of sublingual [SL], oral [PO] and sublingual and oral [SL+PO] 5 mg nitrendipine drops administration

Droga podania (czas)	SL (0,25 h)	PO (0,25 h)	SL + PO (0,25 h)
<b>Wskaźnik</b>			
C [ng/ml]	$7,3 \pm 3,4$ (ns)	$14,4 \pm 7,1$ ( $p < 0,05$ )	$10,1 \pm 6,9$ (ns)
AUC [ng.h/ml]	$1,05 \pm 0,7$ (ns)	$1,53 \pm 1$ ( $p = 0,2601$ )	$0,91 \pm 0,6$ (ns)
$\Delta$ SBP [mm Hg]	-5,5 (ns)	-7,1 ( $p < 0,05$ )	-3,2 (ns)
$\Delta$ DBP [mm Hg]	-7,8 (ns)	-10,8 (ns)	-4,7 (ns)

C, concentration, stężenie

AUC, area under the curve, pole pod krzywą

$\Delta$  SBP, systolic blood pressure reduction, redukcja ciśnienia skurczowego

$\Delta$  DBP, diastolic blood pressure reduction, redukcja ciśnienia rozkurczowego

**Tabela II.** Wskaźniki farmakokinetyczne (wartości średnie) po podaniu 5 mg nitrendipiny drogą podjęzykową [SL], doustną [PO] oraz podjęzykową i doustną [SL + PO]

**Table II.** Pharmacokinetic parameters (mean values) after sublingual [SL], oral [PO] and sublingual and oral [SL + PO] 5 mg nitrendipine administration

Droga podania	SL	PO	SL + PO
<b>Wskaźnik</b>			
$C_{max}$ [ng/ml]	$15,06 \pm 3,52$	$32,77 \pm 9,31$	$33,79 \pm 8,13$
$t_{max}$ [h]	$0,53 \pm 0,11$	$1,03 \pm 0,59$	$0,96 \pm 0,36$
AUC <sub>obs</sub> [ng.h/ml]	$12,77 \pm 6,66$	$84,00 \pm 33,33$	$58,45 \pm 28,33$
AUC <sub>całk</sub> [ng.h/ml]	$12,80 \pm 6,66$	$90,51 \pm 35,76$	$60,04 \pm 29,07$
$t_{0,5}$ [h]	$0,60 \pm 0,32$	$1,98 \pm 0,63$	$1,34 \pm 0,54$
$C_{sr}(t)$ [ng/ml]	$11,7 \pm 5,9$	$21,7 \pm 12,3$	$24,8 \pm 10,2$
t [h]	0,5	1,0	1,0

$C_{max}$ , maximum concentration, maksymalne stężenie

$t_{max}$ , time to maximum concentration, czas uzyskania stężenia maksymalnego

$t_{0,5}$ , biological half-life time, biologiczny okres półtrwania

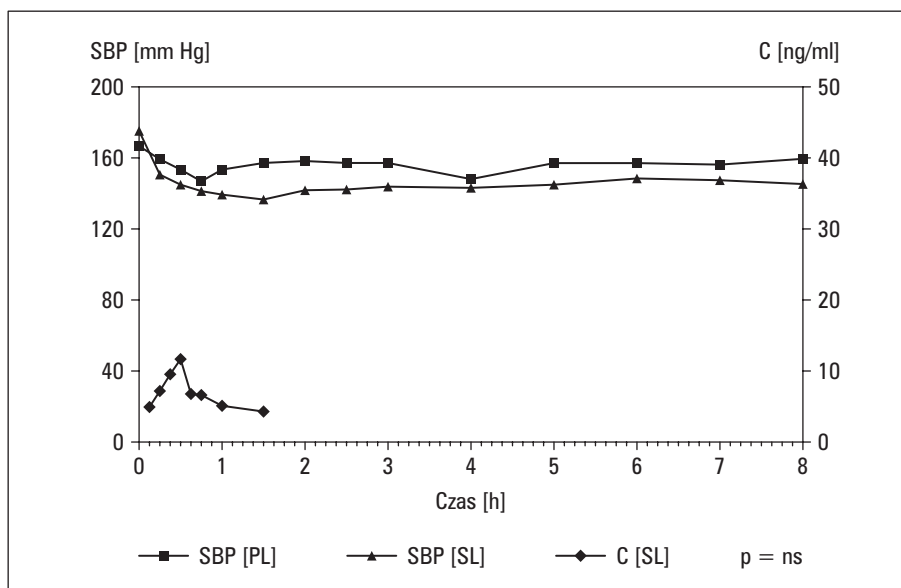
AUC, area under the curve, observed ( $AUC_{obs}$ ) and total ( $AUC_{całk}$ ), pole pod krzywą, obserwowane ( $AUC_{obs}$ ) i całkowite ( $AUC_{całk}$ )

$C_{sr}(t)$ , maximum mean concentration observed in time (t) after administration, najwyższe stężenie średnie obserwowane w czasie (t) od podania

drogą SL + PO wyniosło  $60,04 \pm 29,07$  ng.h/ml, a po 15 min: 0,91 ng.h/ml) (tab. I, II). Wartości AUC po 15 min od podania SL i SL + PO były zbliżone i niższe od AUC po 15 min po podaniu PO, ale różnice te nie były istotne statystycznie, chociaż wykazywały wyraźną tendencję do redukcji ( $p = 0,26$ ) (tab. I).

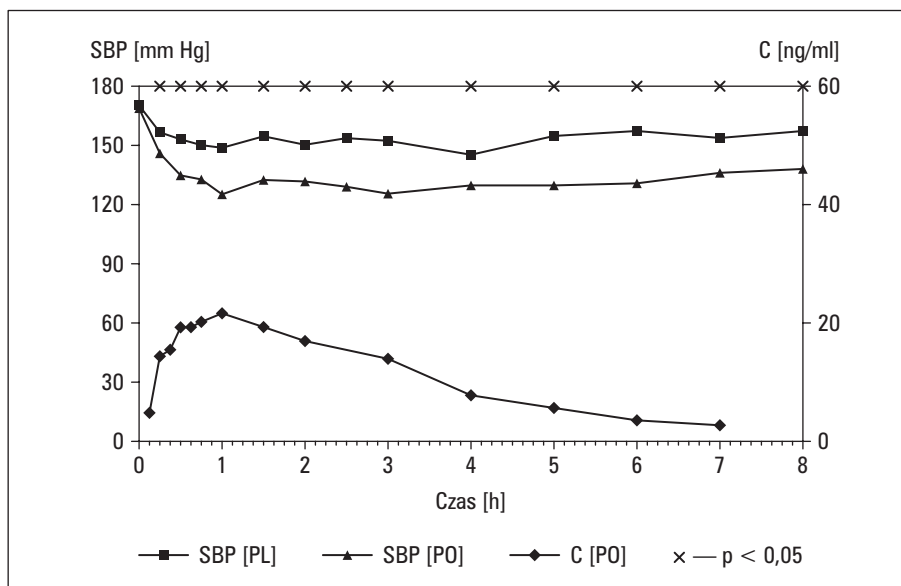
**Wskaźniki farmakodynamiczne:  
wpływ na ciśnienie tętnicze**

Istotne obniżenie SBP po podaniu nitrendipiny drogą PO wystąpiło po 15 minutach (0,25 h) i utrzymywało się przez 10 godzin (ryc. 2), a SL + PO po 0,75 h od podania także przez 10 h (ryc. 3). Nato-



**Rycina 1.** Średnie wartości ciśnienia skurczowego [SBP] oraz stężeń [C] po podaniu podjęzykowym 5 mg nitrendipiny w porównaniu z podaniem placebo [PL]

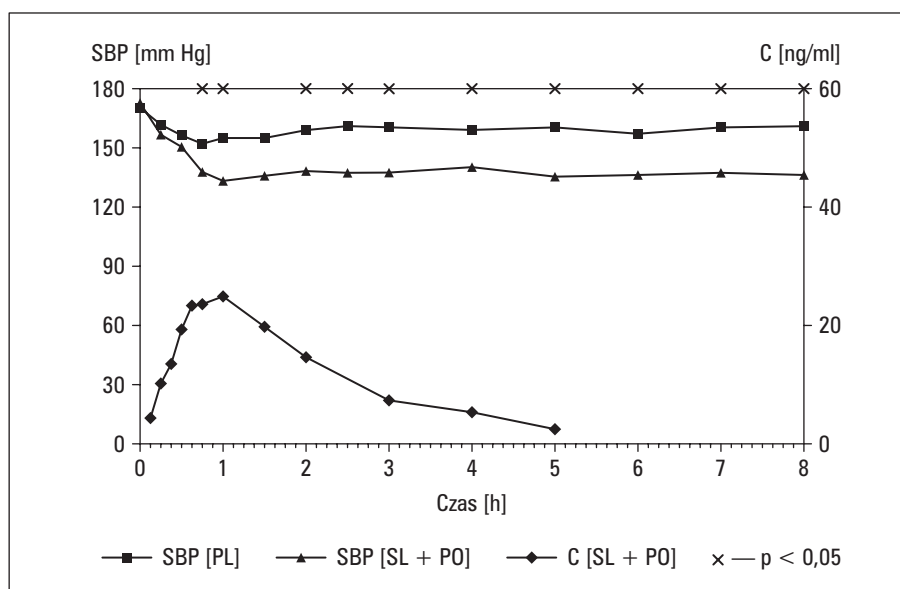
**Figure 1.** Mean values of systolic blood pressure [SBP] and concentrations [C] after sublingual administration of 5 mg nitrendipine in comparison with placebo



**Rycina 2.** Średnie wartości ciśnienia skurczowego [SBP] oraz stężeń [C] po podaniu doustnym 5 mg nitrendipiny w porównaniu z podaniem placebo [PL]

**Figure 2.** Mean values of systolic blood pressure [SBP] and nitrendipine concentrations [C] after oral administration of 5 mg nitrendipine in comparison with placebo





**Rycina 3.** Średnie wartości ciśnienia skurczowego [SBP] oraz stężeń [C] po podaniu podjęzykowym i doustnym 5 mg nitrendipiny w porównaniu z podaniem placebo [PL]

**Figure 3.** Mean values of systolic blood pressure [SBP] and nitrendipine concentrations [C] after sublingual and oral administration of 5 mg nitrendipine in comparison with placebo

miast po podaniu drogą SL po 2 h występowała tendencja do obniżenia SBP bez znamienności statystycznej (ryc. 1). Średnią ponad 10-procentową redukcję SBP stwierdzono po 1 h od podania PO oraz SL + PO u wszystkich badanych. Maksymalna znamienna redukcja SBP nastąpiła 3 h od podania PO (–17,2%) i 2,5 h od podania drogą SL + PO (–14,9%).

Pierwsze istotne obniżenie DBP po podaniu 5 mg nitrendipiny drogą PO stwierdzono po 0,5 h (o 14,1%), utrzymywało się ono przez 9 h, po podaniu SL + PO po 0,75 h (o 10,5%) przez 4 h, a po podaniu SL istotne obniżenie nie nastąpiło. W ciągu 15 minut po podaniu leku drogą SL, a także SL + PO nie stwierdzono istotnego obniżenia DBP. Maksymalną redukcję DBP obserwowano: w 6 h od podania PO (–22,3%), 7 h od podania SL + PO (–18,6%) i 2,5 h od podania SL (–10,2%).

Istotne przyspieszenie częstości rytmu serca w warunkach zwykłej aktywności stwierdzono tylko w 19. godzinie po podaniu PO (z 55,3 do 65/min, tj. o 17,5%), co nie miało żadnego znaczenia klinicznego. Zarówno po podaniu placebo, jak i leku trzema drogami zachowany był rytm dobowy ciśnienia tętniczego oraz częstości rytmu serca. Nie stwierdzono istotnej statystycznej korelacji między stężeniami maksymalnymi leku po podaniu trzema drogami a maksymalnym efektem terapeutycznym (redukcja ciśnienia).

Lek podawany trzema omówionymi drogami był dobrze tolerowany. Jeden chory skarżył się na ból

głowy po podaniu PO. U 2 pacjentów wystąpiły zawroty głowy po podaniu PO i SL + PO.

## Dyskusja

Ostre stany podwyższonego ciśnienia tętniczego, stanowiące zagrożenie życia wskutek szybko postępującego uszkodzenia narządów, określane jako stany naglące w nadciśnieniu (*hypertensive emergencies*), są najczęściej związane z nadciśnieniem złośliwym, ostrą niewydolnością nerek, udarem mózgu (krwiak, zator, zakrzep) i urazem czaszki, tętniakiem rozwarstwiającym aorty, zawałem serca, obrzękiem płuc, operacjami, ciążą (rzucawka), przełomem adrenergicznym [14, 15].

Leczenie stanów naglących w nadciśnieniu wymaga hospitalizacji (najlepiej w ośrodku intensywnej terapii), kontrolowanego stosowania leków hipotensyjnych dożylnie w celu obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu godziny (zwłaszcza w tętniaku rozwarstwiającym aorty czy obrzęku płuc). W udarze mózgu i zawałe serca tempo redukcji ciśnienia powinno być mniejsze pod ścisłą kontrolą objawów niedokrwienia narządów. Stany pilne — bez objawów wskazujących na uszkodzenie narządów i zagrożenie życia — wymagają stopniowego obniżania ciśnienia tętniczego w ciągu 24–48 godzin, najczęściej za pomocą leków podawanych doustnie [15, 16].

Wybór optymalnego leku stosowanego doraźnie oraz sposobu jego podania w celu redukcji znacznie

podwyższonego ciśnienia tętniczego pozostaje ważnym problemem farmakoterapii. Hipotetyczne właściwości takiego preparatu uwzględniają bezpieczeństwo stosowania, skuteczność, łatwość podania, stosunkowo szybki początek i dłużej utrzymujący się efekt działania, brak wpływu na gospodarkę wodno-elektrolitową, niskie koszty. Lek powinien posiadać dogodny wskaźnik terapeutyczny i charakteryzować się przewidywalną zależnością dawka–odpowiedź. Kolejne cechy to brak wpływu na kurczliwość, automatyzm i przewodzenie w sercu oraz na ośrodkowy układ nerwowy. Preparat nie powinien upośledzać przepływu w najważniejszych narządach [17, 19–22].

W stanach pilnych pożądane obniżenie ciśnienia osiąga się, stosując zwykle leki doustne, jak kaptopril, enalapril, klonidyna, labetalol czy nikardipina [15, 18, 23–31]. Istnieje niepoparte dowodami przekonanie części lekarzy praktyków, że niektóre z tych preparatów, zwłaszcza nifedipina i kaptopril, działają szybciej i skuteczniej po podaniu SL. Interesujące jest, że w Niemczech dopuszczono do stosowania nitrendipinę w kroplach w dawce 5 mg, umieszczoną w małej fiolce do stosowania doraźnego. W badaniach *Hydrochlorothiazide, Atenolol, Nitrendipine, Enalapril study* (HANE), *Systolic hypertension — Europe* (SYST-EUR) i *Systolic hypertension in China* (SYST-CHINA) dowiedziono skuteczności oraz bezpieczeństwa tego leku u chorych z nadciśnieniem tętniczym [8]. Według różnych autorów można zaakceptować stosowanie małych, frakcjonowanych dawek nitrendipiny, a także nifedipiny (< 5 mg dla nifedipiny i 5–10 mg nitrendipiny) w warunkach indywidualizacji leczenia chorego: w zależności od stanu i chorób towarzyszących. Zaleca się obecnie stopniowe, rozłożone w czasie obniżanie ciśnienia, co minimalizuje ryzyko ewentualnych powikłań [2, 3, 28, 32]. Celem obecnego badania nitrendipiny była ocena farmakokinetyki po podaniu trzema drogami z określeniem doraźnej skuteczności tej formy preparatu w stanach podwyższonego ciśnienia. Absorpcja z przewodu pokarmowego wynosi dla nitrendipiny 80–90% [33]. Lek ten wykazuje zmienność efektu pierwszego przejścia zależnie od indywidualnej aktywności enzymów metabolizujących lek w wątrobie. Wynika stąd duża osobnicza zmienność stężeń i wartości AUC. Wartości pola pod krzywą stężenie–czas (AUC) dla poszczególnych dróg podania, świadczące o dostępności biologicznej nitrendipiny, w badaniach autorów po podaniu leku wyniosły odpowiednio: drogą SL: 12,8, PO: 90,51 i SL + PO: 60,04 ng.h/ml (tab. II). Najniższa wartość AUC dla podania SL (20 min utrzymywania leku w jamie ustnej) ma związek z mniejszą dawką — 2,81 mg (56,2%), która podlegała procesowi wchłaniania

z jamy ustnej w ciągu 20 minut i prawdopodobnie z gorszym wchłanianiem ze śluzówki jamy ustnej. Można sądzić, że dla drogi SL podana dawka była na poziomie subterapeutycznym, co wpływa na wartości innych wskaźników farmakokinetycznych, jak okres półtrwania (0,60 h) prawdopodobnie obniżony przez dystrybucję leku w późnej fazie od podania oraz średnie stężenie maksymalne  $C_{max}$ : 15,06 ng/ml po  $t_{max}$  0,53 h. Po podaniu drogą PO średnie  $C_{max}$  wyniosło 32,77 ng/ml po czasie  $t_{max}$  1,03 h. Dla drogi SL + PO  $C_{max}$  wyniosło 33,79 ng/ml i było zbliżone do wartości dla drogi PO, podobnie jak czas  $t_{max}$ : 0,96 h. Pośrednie położenie krzywej stężenie–czas dla podania SL + PO może przemawiać za tym, że część badanych połykała lek wcześniej (przed upływem 20 min). Wartości  $C_{max}$  i  $t_{max}$  są niemal identyczne dla drogi PO i SL + PO.

Dla oceny szybkości wchłaniania leku podawanego trzema drogami najbardziej wiarygodnych informacji dostarczają ocena stężeń leku we krwi po upływie 15 min od podania 5 mg nitrendipiny w kroplach, określenie biodostępności leku w tym czasie oraz występowanie efektu farmakodynamicznego, gdyż w tym okresie dawka leku 5 mg jest wchłaniana przez śluzówkę jamy ustnej po podaniu SL oraz SL + PO albo przez śluzówkę żołądka po podaniu PO. Dlatego oprócz oceny typowych parametrów farmakokinetycznych, których wartości podano w tabeli II, dokonano zmodyfikowanej oceny w celu określenia wartości badanych wskaźników po 15 min od podania leku trzema drogami (tab. I). Wyniki badanych wskaźników jasno wskazują, że po upływie 15 min ( $C_{0,25}$ ) od podania leku stężenia nitrendipiny we krwi po podaniu SL są 2-krotnie i znamienne niższe od stężeń po podaniu PO (odpowiednio  $7,3 \pm 3,4$  ng/ml *vs.*  $14,4 \pm 7,1$  ng/ml,  $p < 0,05$ ). Stężenia po podaniu SL + PO były tylko nieznacznie większe od wartości po podaniu SL. Biodostępność leku po 15 min od podania ( $AUC_{0,25h}$ ) wykazała znaczną tendencję do zróżnicowania wartości po podaniu SL oraz SL + PO w porównaniu z drogą podania PO (odpowiednio 1,05 oraz 0,91 *vs.* 1,53 ng.h/ml,  $p = 0,26$ ).

Wartości stężeń i AUC różnią się istotnie w analizowanych doniesieniach innych autorów — obok indywidualnych różnic osobniczych i wielkości dawki ma na to wpływ także rodzaj metody użytej do oznaczeń — chromatografia gazowa jest czulsza niż zastosowana w pracy chromatografia cieczowa (czułość 0,2 ng/ml *vs.* 2 ng/ml) [34–36]. Uzyskane wartości  $t_{max}$  i  $t_{0,5}$  są zbliżone do podanych przez innych autorów, jednak nie było dotąd prac uwzględniających dawkę 5 mg [34, 35, 37, 38]. Silniejsze działanie wystąpiło po doustnym podaniu leku, co wynika z więk-

szej wchłoniętej dawki, natomiast po pierwszych 15 minutach w warunkach wchłaniania tych samych dawek stężenie po podaniu drogą doustną w porównaniu z drogą SL jest 2-krotnie wyższe (14,4 *vs.* 7,3 ng/ml,  $p < 0,05$ ). Początek wystąpienia istotnego działania dla drogi PO stwierdzono po 15 minutach ( $> 10$ -procentowa redukcja u 62% badanych), a dla drogi SL + PO po 45 minutach ( $> 10$ -procentowa redukcja SBP u 100% badanych). Przeprowadzone badanie wykazało szybsze i silniejsze działanie po podaniu PO. Okazało się, że „czysta” droga SL powoduje słabszy efekt ze względu na wolniejsze wchłanianie leku ze śluzówki jamy ustnej i w konsekwencji niskie stężenie w surowicy z mniejszą siłą działania. Wskazywali na to inni autorzy badający nifedipinę. Diker, van Harten i wsp. stwierdzili, że podanie SL nie ma przewagi nad podaniem PO [39, 40]. Można ponadto stwierdzić, że czysta droga SL podawania leków w praktyce nie istnieje. Gorzki smak substancji powoduje zwiększone wydzielanie śliny, w której rozpuszcza się lek i która jest połykana. W warunkach prowadzonych badań trudno było przekonać chorych, aby utrzymywali lek pod językiem przez 20 minut i nie przelękali śliny. Udaje się to tylko w rygorystycznych warunkach badawczych. W zwykłych warunkach leczniczych podawanie leku drogą SL jest w rzeczywistości drogą SL + PO z przewagą tej ostatniej.

Podsumowując, można stwierdzić, że istotne klinicznie i stosunkowo szybsze działanie hipotensyjne występuje po połknięciu rozgryzionej kapsułki, tabletki bądź kropli (wyższe stężenia i dostępność biologiczna, znamienne korelacja z efektem hipotensyjnym), co jest zgodne z wynikami prac innych autorów [40–42]. Natomiast najslabsze działanie występowało po rzeczywistym utrzymywaniu leku w jamie ustnej, bez połykania (co jest możliwe tylko w rygorystycznych warunkach badawczych).

## Wnioski

W badaniu wykazano szybsze, bardziej wydajne wchłanianie nitrendipiny z przewodu pokarmowego w porównaniu z wchłanianiem ze śluzówki jamy ustnej. Stężenia leku we krwi po upływie 15 minut od podania doustnego były 2-krotnie wyższe od stężenia w podaniu drogą SL. W stanach podwyższonego ciśnienia tętniczego jednorazowe podanie nitrendipiny 5 mg drogą doustną powodowało szybsze (już po 15 min) i istotne obniżenie SBP i DBP w porównaniu z drogą SL. W praktyce nie istnieje czysta droga SL podawania leku: wchłanianie leku następuje w rzeczywistości dwoma drogami: przez śluzówkę jamy ustnej oraz po po-

łknięciu — przez błonę śluzową przewodu pokarmowego. W badaniach wykazano trudności utrzymania leków w jamie ustnej bez połykania.

## Streszczenie

**Wstęp** Istnieje opinia, że leki hipotensyjne podawane w stanach podwyższonego ciśnienia drogą podjęzykową powodują skuteczniejsze obniżenie ciśnienia niż preparaty podawane drogą doustną. Celem badania była ocena stężeń w surowicy oraz efektu działania: redukcji ciśnienia tętniczego po podaniu drogą podjęzykową [SL], doustną [PO] oraz podjęzykową i doustną [SL + PO] 5 mg nitrendipiny.

**Materiał i metody** Nitrendipinę w kroplach w dawce 5 mg podawano 12 chorym z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (średnia wartość  $167 \pm 9/108 \pm 9$  mm Hg), w wieku  $55 \pm 9$  lat, o masie ciała  $81 \pm 13$  kg, w sposób randomizowany, z zastosowaniem placebo, drogą podjęzykową [SL] (utrzymanie leku w jamie ustnej przez 20 min i usunięcie pozostałości), doustną [PO] (połknięcie) oraz podjęzykową i doustną [SL + PO] (utrzymanie leku w jamie ustnej przez 20 min i połknięcie). Wartości ciśnienia rejestrowano za pomocą 24-godzinnej automatycznej rejestracji (SpaceLabs 90207), pomiary wykonywano co 10 minut. Stężenia nitrendipiny oznaczano w 16 próbkach krwi pobieranych w ciągu 8 godzin od podania leku metodą chromatografii cieczowej (HPLC), czułość wynosiła 2 ng/ml.

**Wyniki** Najwyższe stężenia nitrendipiny stwierdzono po podaniu PO:  $C_{max}$   $32,8 \pm 9$  ng/ml ( $t_{max}$  1,0 h) i po podaniu SL + PO:  $33,8 \pm 8$  ng/ml ( $t_{max}$  0,96 h) *vs.* SL:  $15,1 \pm 4$  ng/ml ( $t_{max}$  0,53 h). Porównywano stężenia i biodostępność nitrendipiny podanej 3 metodami po 15 min (0,25 h), gdyż późniejsze różnice wynikały z faktu wchłonięcia po podaniu SL w ciągu 20 minut tylko 2,81 mg leku (56,2% podanej dawki). Stężenia nitrendipiny po 0,25 h od podania wyniosły po podaniu PO:  $14,4 \pm 7,1$  ng/ml, SL + PO:  $10,1 \pm 6,9$  ng/ml, a po SL:  $7,3 \pm 3,4$  ng/ml. Wartości  $AUC_{calc}$  po podaniu PO wynosiły:  $90,5 \pm 35$  ng.h/ml ( $AUC$  po 0,25 h: 1,5). Wartości  $AUC_{calc}$  po podaniu SL + PO:  $60,0 \pm 29$  ng.h/ml ( $AUC$  po 0,25 h: 0,9). Pole pod krzywą stężenie–czas po podaniu SL wyniosło tylko  $12,8 \pm 7$  ng.h/ml (po 0,25 h: 1,1). Wchłanianie leku z przewodu pokarmowego było szybsze niż ze śluzówki jamy ustnej. Redukcja ciśnienia skurczowego [SBP] po 15 minutach wyniosła w porównaniu z placebo, odpowiednio, po podaniu PO: 7,1 mm Hg ( $p < 0,05$ ), po podaniu SL + PO: 3,2 mm Hg (ns), a po podaniu SL: 5,5 mm Hg (ns). Istotna redukcja



SBP wystąpiła po podaniu PO przez okres 0,25–10 h (maks. w 3 h, –17,2%), po podaniu SL + PO przez okres 1–10 h (maks. 2,5 h, –14,9%). Redukcja powyżej 10% SBP wystąpiła po 1 h u wszystkich pacjentów po podaniu PO i SL + PO. Po podaniu drogą SL nie stwierdzono istotnej redukcji SBP.

**Wnioski** Wchłanianie nitrendipiny zachodziło szybciej z przewodu pokarmowego po połknięciu leku w porównaniu z podaniem SL. Tylko po podaniu leku PO oraz SL + PO występowało większe i dłużej utrzymujące się obniżenie ciśnienia. W praktyce nie istnieje czysta droga podjęzykowa podania leku: przy poleceniu utrzymywania leku pod językiem jedynie część jest wchłaniana ze śluzówki jamy ustnej, reszta jest połykana i wchłonięta z przewodu pokarmowego.

**słowa kluczowe:** nitrendipina, podanie doustne i podjęzykowe, obniżenie ciśnienia tętniczego

*Naciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 3, strony 168–177.*

## Piśmiennictwo

- JNC 7 Express. Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Medycyna po Dyplomie 2003; 12 (supl.): 1–25.
- 2003 European Society of Hypertension — European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J. Hypertens. 2003; 21: 1011–1053.
- Zasady postępowania w naciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego 2003. Naciśnienie Tętnicze 2003; 7 (supl. A): A1–A21.
- Stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Międzynarodowego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego (ISH) odnośnie leczenia naciśnienia tętniczego 2003. J. Hypertens. Wydanie polskie. 2004; 4: 1–31.
- Furberg C.D., Psaty B.M. Calcium Antagonists: Not Appropriate as First-Line Antihypertensive Agents. Am. J. Hypert. 1996; 9: 122–125.
- Furberg C.D., Psaty B.M. Should Dihydropyridines Be Used as First-Line Drugs in the Treatment of Hypertension? Arch. Intern. Med. 1995; 155: 2157–2161.
- Opie L.H., Schall R. Evidence-Based Evaluation of Calcium Channel Blockers for Hypertension. Equality of Mortality and Cardiovascular Risk Relative to Conventional Therapy. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 315–322.
- Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757–764.
- Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. i wsp. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751–1756.
- Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. i wsp. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–372.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALL-HAT). JAMA 2002; 288: 2981–2997.
- 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) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351: 1755–1762.
- Grodzicki T. Dihydropirydynowi antagoniści wapnia — stare i nowe wskazania. Naciśnienie Tętnicze 2004; 8: 273–277.
- Rynkiewicz A. Leczenie naciśnienia tętniczego ze wskazań doraźnych. Naciśnienie Tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
- Kaplan N.M. Management of hypertensive emergencies. Lancet 1994; 344: 1335–1338.
- Zampaglione B., Pascale C., Marchisio M., Cavallo-Perin P. Hypertensive Urgencies and Emergencies. Prevalence and Clinical Presentation, Hypertension 1996; 27: 144–147.
- Gilford R.W. Management of Hypertensive Crises. JAMA 1991; 266: 829–835.
- Houston M.C. Pathophysiology, Clinical Aspects, and Treatment of Hypertensive Crises, Progress in Cardiovasc Dis. 1989; XXXII: 99–148.
- Gonzales-Carmona V.M., Jerjes-Sanchez C. Single-Dose Sublingual Nifedipine as the Only Treatment in Hypertensive Urgencies And Emergencies. Angiology 1991; 11: 908–912.
- Gray Ellrod A., Ault J.M., Riedinger M.S. i wsp. Efficacy and Safety of Sublingual Nifedipine in Hypertensive Emergencies. Am. J. Med. 1985; 79 (supl. 4A): 19–25.
- Lacche A., Basaglia P. Hypertensive Emergencies: Effects Of Therapy By Nifedipine Administered Sublingually. Curr. Ther. Res. 1983; 34: 879–887.
- Wachter R.M. Symptomatic hypotension induced by nifedipine in the acute treatment of severe hypertension. Arch. Intern. Med. 1987; 147: 556–558.
- Castro del Castillo A., Rodriguez M., Gonzales E. Dose-Response Effect of Sublingual Captopril in Hypertensive Crises. J. Clin. Pharmacol. 1988; 28: 667.
- Gemici K. i wsp. A comparison of safety and efficacy of sublingual captopril with sublingual nifedipine in hypertensive crisis. Int. J. Angiol. 1999; 8: 147.
- Hauger-Kleve J.H. Comparison of sublingual captopril and nifedipine. Lancet 1986; 1: 219.
- Houston M.C. The comparative effects of clonidine hydrochloride and nifedipine in the treatment of hypertensive crises. Am. Heart J. 1988; 152–159.
- Houston M.C. The treatment of severe hypertension and hypertensive crises with nifedipine. West. J. Med. 1987; 146: 701–704.
- Jaker M., Atkin S., Soto M. i wsp. Oral nifedipine vs oral clonidine in the treatment of urgent hypertension. Arch. Intern. Med. 1989; 149: 260–265.
- Savi L., Montebelli M.R., D'Alonzo S. i wsp. Sublingual nicardipine versus nifedipine to treat hypertensive urgencies. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1992; 30: 41–45.
- Soto M.E., Thibonnier M., Sire O. i wsp. Antihypertensive and hormonal effects of single oral doses of captopril and nifedipine in essential hypertension. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1981; 20: 157–161.

31. Tschollar W., Belz G.G. Sublingual Captopril In Hypertensive Crisis. *The Lancet*. 1985; 6: 34–35.
32. Opie L.H. Sublingual nifedipine. *Lancet* 1991; 338: 1203.
33. Ramsch K.D., Sommer J. Pharmacokinetics and metabolism of nitrendipine. *Nitrendipine*.; Urban and Schwarzenberg, Baltimore 1984.
34. Aronoff G.R., Sloan R.S. Nitrendipine kinetics in normal and impaired renal function. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985; 38: 212–218.
35. Goa K.L., Sorkin E. Nitrendipine. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Treatment of Hypertension. *Drugs* 1987; 33: 123–155.
36. Kiowski W. Nitrendipine. *Cardiovascular Drugs Therapy*. W.B. Saunders Company. Philadelphia 1996; 106: 999–1005.
37. Borchard U. Kalzium Anatagonisten. Walter de Gruyter & Co. Berlin-New York, 1993.
38. Scriabine A., Garthoff B., Kazda S. i wsp. Nitrendipine. *New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs*. Tom 2. Raven Press. 1984; 37–49.
39. Diker E., Erturk S., Akgun G. Is Sublingual Nifedipine Administration Superior to Oral Administration in the Active Treatment of Hypertension? *Angiology* 1992; 06: 477–481.
40. Harten J., Burggraaf K., Danhof M. Negligible sublingual absorption of nifedipine. *Lancet* 1987: 1363.
41. Haft J.I., Litterer W.E. Chewing nifedipine to rapidly treat hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144: 2357–2359.
42. McAllister R.G. Kinetics and Dynamics of Nifedipine after Oral and Sublingual Doses. *Am. J. Med.* 1986; 81: 2.