

Ocena skuteczności i tolerancji indapamidu o powolnym uwalnianiu (Tertensif SR) u chorych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym

Efficacy and tolerance of the indapamide (Tertensif SR) in patients with mild to moderate arterial hypertension

Summary

Background Multicentre randomized trials revealed high effectiveness of thiazide diuretics in decreasing blood pressure and reducing risk of cardiovascular complications of hypertension. The most common side effect of thiazides is hypokaliemia. Indapamide is well known for several years thiazide-like diuretic. Servier company worked up new technology of sustained-release indapamide with reduced dose 1.5 mg. The aim of this study was to assess the effectiveness and tolerance of indapamide sustained release in treatment of patients with uncomplicated mild to moderate essential hypertension.

Material and methods This was a Polish, open multi-center trial. Patients were included to this program if systolic blood pressure (SBP) was in the range of 140–179 mm Hg and diastolic blood pressure (DBP) between 90–109 mm Hg.

We enrolled 1047 persons in the age range of 18–81 (the average age was 49.9 years). During the first 6 weeks patients received indapamid sustained release in dose 1.5 mg per day as the only antihypertensive treatment. Perindopril 4 mg daily was added after 6 weeks if the treatment with indapamid did not result in normalization or significant

reduction of blood pressure (SBP decrease of at least 20 mm Hg and/or DBP decrease of at least 10 mm Hg).


Results Initial SBP was 157.6 ± 9.2 mm Hg and DBP 96.8 ± 5.5 mm Hg. The mean fall of SBP was 18.5 mm Hg after 6 weeks and 25.7 mm Hg after 12 weeks ($p < 0.0001$). The mean fall of DBP was 9.8 and 14.2 mm Hg ($p < 0.0001$) after 6 and 12 weeks respectively. Normalization of blood pressure after 12 weeks of treatment was noted in 772 patients (77.7% in subgroup ITT and 81.9% in subgroup PP) and additionally decrease of SBP by 20 mm Hg and DBP by 10 mm Hg in 175 persons (together 95.3% ITT and 96.6% PP). No serious adverse events were recorded during the study. Patients described indapamid SR tolerance as excellent for 80.1% of them. According to doctor's opinion indapamide tolerance was even better — 92.3%.

Conclusions 1. Indapamid SR in dose 1.5 mg is an effective antihypertensive drug. Blood pressure was controlled or decreased significantly in 71.2% of hypertensive patients after 6 weeks of indapamide SR monotherapy. 2. After 12 weeks of therapy the decrease of blood pressure by 25.7/14.2 mm Hg was observed in the whole study population. Blood pressure was controlled or decreased significantly in 95.3% of hypertensive patients. 3. Indapamide SR in dose 1.5 mg was well tolerated in 99% of patients. Hypokaliemia was noted in 1.4% of patients after 12 weeks therapy.

key words: hypotensive therapy, indapamide, thiazide diuretics

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 5, pages 327–337.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jerzy Głuszek
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854 90 90, faks: (061) 854 90 86

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

W ostatnich wytycznych zarówno Europejskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH-ESC, *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology*), jak również Amerykańskiego Komitetu Ekspertów (JNC 7, *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) podkreśla się korzyści ze stosowania diuretyków tiazydowych w terapii naciśnienia tętniczego [1, 2]. O ile rekomendacje ESH-ESC, a także Polskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego (PTNT), wymieniają diuretyki tiazydowe na równi z czterema innymi klasami leków hipotensyjnych, zalecanymi jako leki pierwszego rzutu, to w wytycznych ekspertów amerykańskich opierających się na wynikach największego wielośrodkowego badania dotyczącego naciśnienia tętniczego — *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* — rekomenduje się diuretyki tiazydowe jako preparaty, od których powinno się rozpoczynać terapię naciśnienia tętniczego [1, 3, 4]. Od kilku lat obserwuje się więc powrót do wykorzystywania diuretyków w leczeniu chorych z naciśnieniem tętniczym, choć leki te stosuje się obecnie w mniejszych, a zatem bezpieczniejszych, ale nadal skutecznych dawkach dobowych. Najczęściej stosowanymi w leczeniu naciśnienia tętniczego diuretykami tiazydowymi są chlortalidon (Stany Zjednoczone) oraz hydrochlorotiazyd (Europa). W licznych wielośrodkowych badaniach klinicznych wykazano ich dużą skuteczność nie tylko w obniżaniu ciśnienia tętniczego, lecz również w istotnym zmniejszaniu liczby powikłań wywołanych naciśnieniem [4–6]. Głównym działaniem niepożądanym tych leków jest stosunkowo często występująca hipopotasemia [6, 7]. Podkreśla się również ich niekorzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową [8, 9].

Od prawie 30 lat na rynku farmaceutycznym dostępny jest też związek z grupy diuretyków tiazydopodobnych o nazwie indapamid. Ta pochodna sulfonamidu zawierająca cząsteczkę metyloindolową [7] okazała się skutecznym lekiem hipotensyjnym wywołującym objawy niepożądane rzadziej niż hydrochlorotiazyd [10–13]. Dążąc do zmniejszenia dawki leku przy zachowanej skuteczności hipotensyjnej, firma farmaceutyczna Servier opracowała technologię preparatu indapamidu o powolnym uwalnianiu (Tertensif SR).

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i tolerancji indapamidu o przedłużonym uwalnianiu w dawce dobowej 1,5 mg w stosunkowo dużej gru-

pie chorych (ponad 1000 osób) z naciśnieniem tętniczym pierwotnym łagodnym i umiarkowanym. Badanie to zaplanowano jako IV fazę oceny leku, który jest już dostępny na rynku farmaceutycznym.

Materiał i metody

Badanie miało charakter wielośrodkowej otwartej próby prowadzonej na terenie całego kraju przez 16 ośrodków lokalnych. Wszyscy badani wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Badanie uzyskało zgodę Komisji Etycznej przy Instytucie Kardiologii oraz odpowiednich regionalnych Komisji Etycznych przy Akademiach Medycznych.

Do badań kwalifikowano chorych, którzy ukończyli 18 rok życia, a stwierdzone u nich wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) przed terapią hipotensyjną mieściły się w granicach 140–179 mm Hg i/lub wartości ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) zawierały się w przedziale 90–109 mm Hg. Z badania wyłączono między innymi chorych z wtórnymi postaciami naciśnienia tętniczego lub aktualnie hospitalizowanych, pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przebyli zawał serca lub udar mózgu, osoby z niestabilną chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością nerek, mięszszowym uszkodzeniem wątroby lub chorych, którzy leczyli się z powodu cukrzycy typu 1. Z badania wykluczono także kobiety w ciąży, karmiące oraz kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji.

Badaniem objęto 1079 chorych z naciśnieniem tętniczym pierwotnym I i II stopnia w wieku 18–81 lat (średni wiek $49,9 \pm 12,2$ roku). W okresie kwalifikacji w odstępach tygodniowych przeprowadzono trzy wizyty. Pierwsza obejmowała wywiad i badanie przedmiotowe, zwłaszcza kontrolę ciśnienia tętniczego. W czasie drugiej wizyty oznaczano stężenie sodu i potasu w surowicy krwi. W tym okresie chorzy nie otrzymywali żadnych leków hipotensyjnych. W czasie trzeciej wizyty ostatecznie włączono do badania 1047 pacjentów (546 mężczyzn i 501 kobiet), a 32 osoby (2,9%) zdyskwalifikowano z powodu przekroczenia założonych wartości ciśnienia tętniczego, hipo- lub hiperpotasemii bądź niezgłoszenia się w terminie do badań. Wśród chorych włączonych do badania u 347 osób stwierdzano już w przeszłości naciśnienie tętnicze (średni czas jego trwania wynosił 5 lat i 8 miesięcy), pozostałe osoby dotychczas nie otrzymywały żadnych leków przeciwnaciśnieniowych. Średni wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) u badanych wynosił $26,9 \text{ kg/m}^2$, w grupie było 215 osób palących tytoń (20,5%), cho-

Tabela I. Charakterystyka wyjściowa pacjentów zakwalifikowanych do badania
Table I. Baseline characteristics of patients included into the study

| | |
|---|-------------|
| Liczba pacjentów | 1047 |
| Wiek (lata ± SD) | 49,9 ± 12,2 |
| Płeć (% mężczyzn) | 52,1 |
| Wskaźnik masy ciała [kg/m ² ± SD] | 26,9 ± 3,6 |
| Liczba palących (%) | 20,5 |
| Liczba osób z chorobą niedokrwienną serca (%) | 3,4 |
| SBP podczas W0 [mm Hg ± SD] | 157,6 ± 9,2 |
| DBP podczas W0 [mm Hg ± SD] | 96,8 ± 5,5 |
| Czas trwania nadciśnienia (lata ± SD) | 5,8 ± 6,2 |
| Średnie stężenie potasu [mmol/l ± SD] | 4,3 ± 0,3 |

SD, standard deviation, odchylenie standardowe

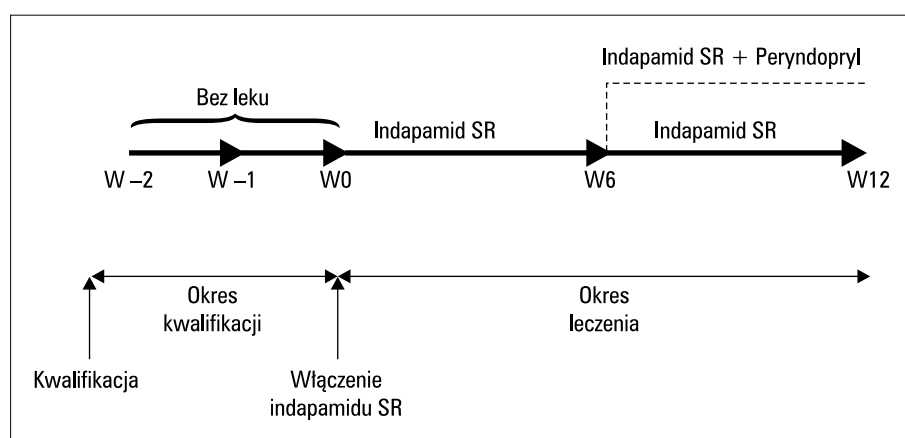
robę niedokrwienną serca stwierdzono u 36 (3,5%) chorych (tab. I).

Podczas trzeciej wizyty badanym wręczano indapamid o przedłużonym uwalnianiu (Tertensif SR) i polecono stosowanie go w pojedynczej dawce dobowej 1,5 mg (1 tabletkę) w godzinach rannych, począwszy od następnego dnia. Okres leczenia obejmował dwie wizyty po 6 i 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Podczas pierwszej przeprowadzono wywiad dotyczący działań niepożądanych leku oraz badanie lekarskie z pomiarem ciśnienia tętniczego i oznaczano ponownie stężenie elektrolitów w surowicy krwi. U chorych, u których nie uzyskano normalizacji ciśnienia tętniczego lub nie wykazano spadku SBP (przynajmniej 20 mm Hg) i DBP (przynajmniej 10 mm Hg), włączano peryndopryl w dawce 4 mg przyjmowanej raz dziennie. Po kolejnych 6 tygodniach w czasie wizyty kończącej program w czasie badania lekarskiego odnotowywano warto-

ści ciśnienia tętniczego i oznaczano stężenie elektrolitów w surowicy krwi (ryc. 1).

Zgodnie z protokołem badanie po 6 tygodniach ukończyło 706 osób, po 12 tygodniach 680 osób. Najwięcej chorych (208 osób) nie ukończyło badania z winy lekarza, który po 6 tygodniach terapii indapamidem w tym programie podjął niezgodną z protokołem decyzję terapeutyczną (dołączenie peryndoprylu u pacjentów z dobrą odpowiedzią hipotensyjną na indapamid lub niewłączenie peryndoprylu u pacjentów z odpowiedzią niedostateczną). Kolejnych 87 chorych nie zgłosiło się na kolejną wizytę u lekarza w wyznaczonym terminie. Pozostałe osoby nieregularnie stosowały zapisane leki (wskaźnik współpracy < 80%).

Głównym kryterium oceny skuteczności terapii była wielkość obniżenia SBP i DBP w czasie ostatniej wizyty w stosunku do wartości wyjściowych, określonych w czasie trzeciej wizyty pacjenta u leka-



Rycina 1. Schemat badania
Figure 1. The design of the study

rza. Normalizację ciśnienia tętniczego zdefiniowano zgodnie z ostatnim stanowiskiem PTNT [3] jako SBP poniżej 140 mm Hg i DBP poniżej 90 mm Hg. Odpowiedź na leczenie definiowano arbitralnie jako obniżenie SBP o co najmniej 20 mm Hg w stosunku do wartości wyjściowych i obniżenie DBP o co najmniej 10 mm Hg. Parametrem skuteczności leczenia był odsetek chorych, u których uzyskano normalizację lub założony spadek ciśnienia tętniczego. Ocenę tolerancji na terapię Tertensifem SR przeprowadzono po 12 tygodniach terapii w czasie ostatniej wizyty lekarskiej na podstawie analizy ujawnionych objawów niepożądanych. Jako objawy niepożądane traktowano każdą szkodliwą i niezamierzoną reakcję na lek, która wystąpiła po jego podaniu w dawce 1,5 mg/d. Tolerancję na lek oceniano zgodnie z przyjętymi arbitralnie kryteriami, a mianowicie:

— tolerancja bardzo dobra — brak jakichkolwiek działań niepożądanych leku;

— tolerancja dobra — działania niepożądane o niewielkim nasileniu, przejściowe, ustępujące bez jakiegokolwiek interwencji terapeutycznej;

— tolerancja słaba — działania niepożądane leku o dużym nasileniu i/lub utrzymujące się w czasie, wymagające leczenia objawowego i/lub powodujące konieczność okresowego odstawienia leku;

— brak tolerancji — działania niepożądane leku powodujące konieczność odstawienia stosowanego leku na stałe.

Ocenę współpracy pacjenta przeprowadzono w czasie wizyt u lekarza po 6 i 12 tygodniach terapii na podstawie zwrotu wszystkich otrzymanych opakowań leku, jak również liczby niewykorzystanych ta-

bletek. Wskaźnik współpracy chorego wyliczono jako procentowy stosunek liczby przyjętych przez niego tabletek do liczby tabletek, którą chory powinien przyjąć (liczba dni kuracji \times liczba tabletek/dzień).

Analizę wyników objęto zarówno całą populację, która rozpoczęła terapię indapamidem SR (grupa ITT, *intention to treat*), jak również populację chorych, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem oceny leku (grupa PP, *per protocol*). Do statystycznego opracowania wyników zastosowano testy *t*-Studenta dla zmiennych połączonych oraz test Wilcozona po uprzednim określeniu zgodności uzyskanych wyników z rozkładem normalnym.

Wyniki

Wyjściowa średnia wartość SBP u badanych chorych wynosiła $157,6 \pm 9,2$ mm Hg, DBP $96,8 \pm 5,5$ mm Hg. Po 6 tygodniach leczenia indapamidem SR wartości te obniżyły się odpowiednio do $139,1 \pm 11,4$ mm Hg i $87,0 \pm 7,2$ mm Hg (tab. II).

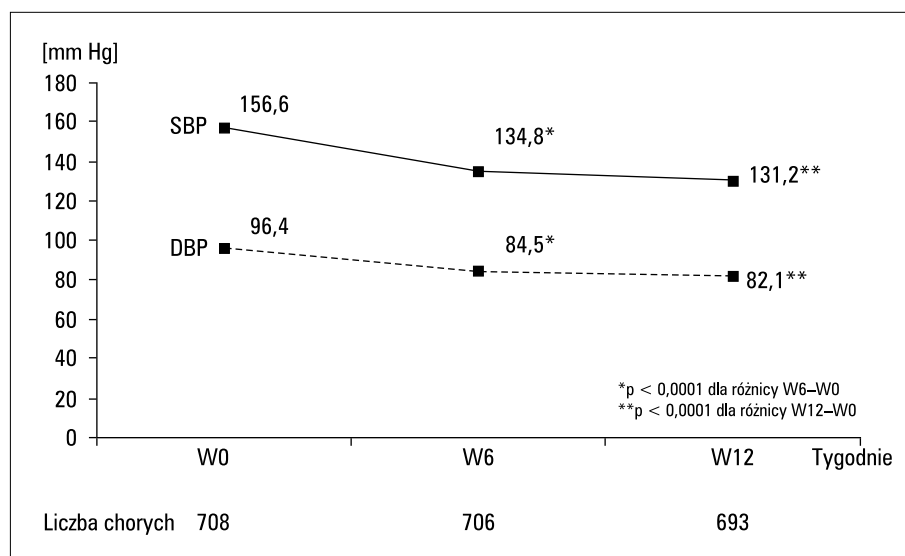
Normalizację ciśnienia uzyskano u 470 chorych w grupie ITT (45,9%) i u 380 pacjentów w grupie PP (55,9%). Normalizację lub odpowiedź na leczenie uzyskano u 728 pacjentów (71,2%) w grupie ITT i u 518 chorych (76,2%) w grupie PP. W grupie chorych, którzy uzyskali normalizację lub odpowiedź na terapię dalsze leczenie prowadzono nadal jedynie indapamidem i po dalszych 6 tygodniach terapii wartości SBP obniżyły się do $131,2 \pm 8,0$ mm Hg, a DBP do $82,1 \pm 5,5$ mm Hg (ryc. 2). U 275 chorych (28,0%) w grupie ITT i u 162 (23,8%) w grupie PP do terapii indapamidem SR dołączono peryndopryl

Tabela II. Ocena skuteczności terapii hipotensyjnej
Table II. Antihypertensive treatment results

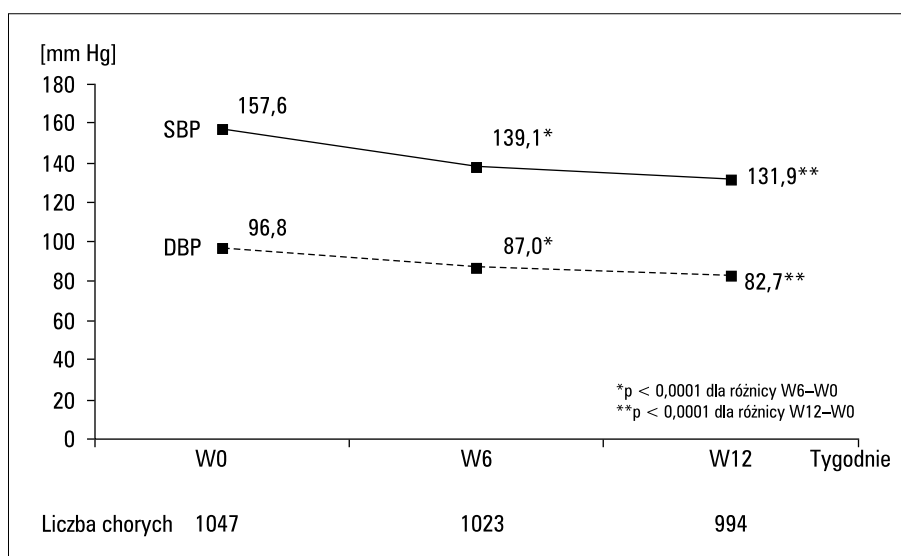
| Grupa (liczba pacjentów) | ITT (1047) | PP (680) | Chorzy leczeni tylko indapamidem SR ITT (708) | PP (518) |
|--|-------------------|------------------|--|------------------|
| SBP podczas W6 [mm Hg \pm SD] | 139,1 \pm 11,4 | 137,7 \pm 10,9 | 134,8 \pm 8,2 | 133,3 \pm 7,0 |
| SBP podczas W12 [mm Hg \pm SD] | 131,9 \pm 8,5 | 131,0 \pm 7,8 | 131,2 \pm 8,0 | 129,9 \pm 7,2 |
| Δ SBP W12–W0 [mm Hg \pm SD] | -25,7 \pm 10,5* | -26,7 \pm 9,7* | -25,4 \pm 10,1* | -27,0 \pm 9,5* |
| DBP podczas W6 [mm Hg \pm SD] | 87,0 \pm 7,2 | 86,4 \pm 7,2 | 84,5 \pm 5,9 | 83,7 \pm 5,4 |
| DBP podczas W12 [mm Hg \pm SD] | 82,7 \pm 5,7 | 82,3 \pm 5,5 | 82,1 \pm 5,5 | 81,6 \pm 5,2 |
| Δ DBP W12–W0 [mm Hg \pm SD] | -14,2 \pm 6,9* | -14,8 \pm 6,6* | -14,3 \pm 6,8* | -15,3 \pm 6,5* |
| Normalizacja BP (%) lub odpowiedź na leczenie W6 | 71,2 | 76,2 | 88,0 | 100 |
| Normalizacja BP (%) lub odpowiedź na leczenie W12 | 95,3 | 96,6 | 97,0 | 98,6 |

ITT, *intention to treat*, grupa, która rozpoczęła terapię; PP, *per protocol*, chorzy, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem oceny leku; BP, *blood pressure*, ciśnienie tętnicze

* $p < 0,0001$



Rycina 2. Wartości średnie ciśnienia tętniczego w grupie chorych leczonych tylko indapamidem SR
Figure 2. Mean blood pressure values in the group of patients treated only with indapamid SR



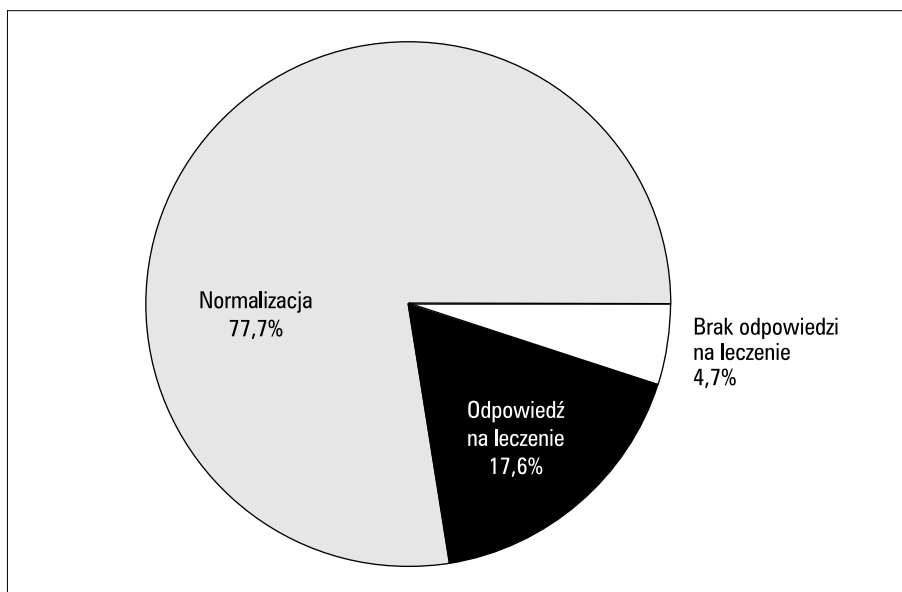
Rycina 3. Wartości średnie ciśnienia tętniczego podczas badania całej grupy chorych
Figure 3. Mean blood pressure values throughout the study

w dawce 4 mg/d. Po kolejnych 6 tygodniach wartości SBP u wszystkich leczonych kształtowały się na poziomie $131,9 \pm 8,5$ mm Hg, a DBP wynosiło $82,7 \pm 5,7$ mm Hg (ryc. 3). Obniżenie zarówno SBP, jak i DBP było bardzo zbliżone u mężczyzn i u kobiet.

Normalizację ciśnienia po 12 tygodniach terapii uzyskano u 772 chorych (77,7% w grupie ITT i 81,9% w grupie PP), natomiast normalizację lub odpowiedź na leczenie — u 947 pacjentów (95,3% podgrupy ITT i 96,6% podgrupy PP) (ryc. 4).

Najczęstszymi objawami niepożądanymi były zawroty głowy (9 osób) i bóle głowy (7 chorych). Leka-

rze prowadzący ocenili nasilenie tych dolegliwości jako łagodne i średnie, przyjmując związek ich powstania ze stosowanym lekiem za prawdopodobny u 6 chorych, co spowodowało przerwanie podawania preparatu. Po odstawieniu indapamidem wyżej wymienione dolegliwości ustąpiły jedynie u 2 osób, można więc podać w wątpliwość związek przyczynowy tych objawów z działaniem leku u pozostałych chorych. Na nudności i bóle brzucha skarżyły się 4 osoby, na wzmożoną potliwość skarżyły się 3 chorych, a na osłabienie 3 pacjentów. U 4 osób wyżej wymienione dolegliwości ustąpiły po odstawieniu

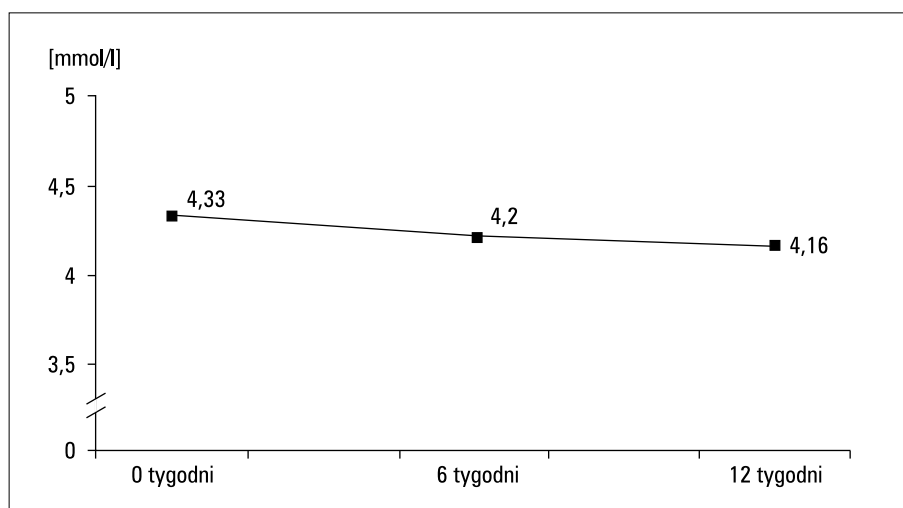


Rycina 4. Skuteczność 12-tygodniowej terapii w badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym
Figure 4. The effects of 12-week treatment in the studied group of hypertensive patients

leku. Na kaszel skarżyła się 1 osoba, u 1 chorego pojawiły się zmiany skórne.

Średnie stężenie potasu w surowicy krwi u badanych chorych początkowo wynosiło $4,33 \pm 0,3$ mmol/l, po 6 tygodniach terapii indapamidem SR kształtowało się na poziomie $4,2 \pm 0,3$ mmol/l, a po 12 tygodniach $4,16 \pm 0,3$ mmol/l (ryc. 5). Odsetek pacjentów z hipopotasemią (stężenie potasu $< 3,5$ mmol/l) po 12 tygodniach terapii wynosił 1,4%. Objawy hipokaliemii lekarze prowadzący stwierdzili u 3 chorych. Średnie stężenie sodu w surowicy krwi początkowo wynosiło 141,0 mmol/l i po 12 tygodniach terapii zmalało bardzo nieznacznie, lecz istotnie statystycznie, do 140,4 mmol/l ($p < 0,01$) (ryc. 5).

Według oceny leku dokonanej przez chorych jego bardzo dobra tolerancja po 12 tygodniach terapii dotyczyła 792 osób (80,1% grupy ITT), dobra występowała u 190 osób (19,2% grupy ITT), jako słabą ocenili tolerancję jedynie 6 chorych, natomiast brak tolerancji podał 1 pacjent. Jeszcze lepszą tolerancję leku stwierdzali lekarze prowadzący badanie. Według nich bardzo dobrą tolerancję leczenia uzyskano u 916 badanych (co stanowi 92,3% wszystkich badanych w grupie ITT), u kolejnych 70 chorych (7,1% w grupie ITT) notowano dobrą tolerancję; jedynie u 1 osoby stwierdzono złą, a u dalszych 5 chorych słabą tolerancję na leczenie. W podgrupie leczonej jedynie indapamidem SR bardzo dobrą tolerancję te-



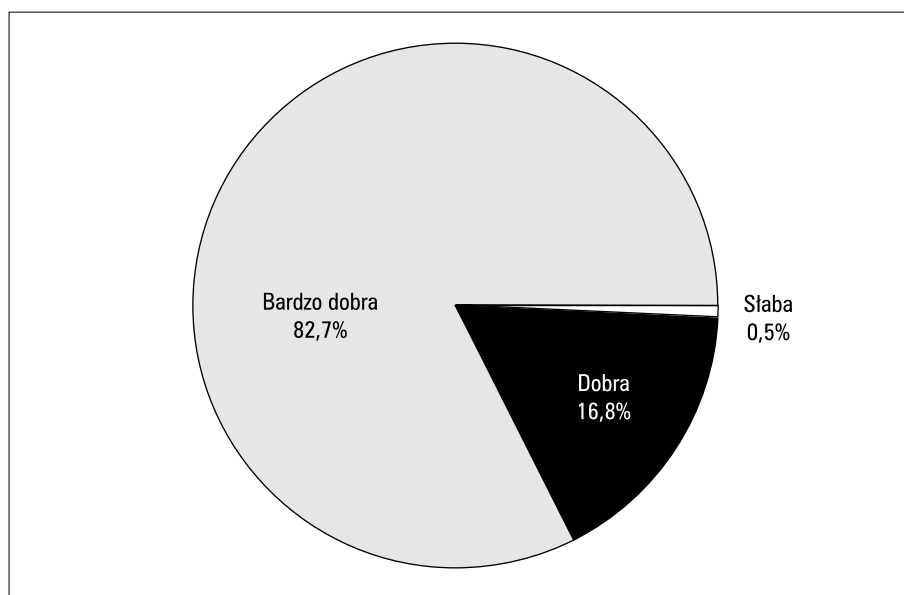
Rycina 5. Wpływ stosowanej terapii na stężenie potasu w surowicy krwi w całej grupie chorych
Figure 5. The influence of the treatment on serum potassium levels in the studied group

rapii według chorych uzyskano u 82,7% pacjentów, a dobrą u 16,8% badanych (w grupie ITT) (ryc. 6). Analogicznie bardzo dobrą tolerancję według lekarzy uzyskano u 93,4% i dobrą u 6,2% leczonych (ryc. 7).

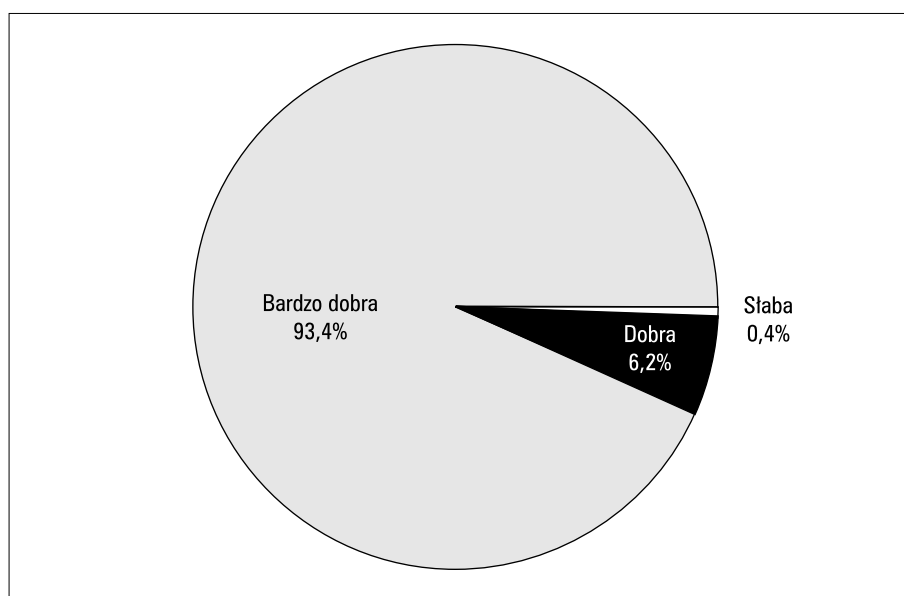
Dyskusja

Mechanizm hipotensyjnego działania indapamidu jest złożony i zależy nie tylko od jego własności moczopędnych, lecz także od zmniejszenia nadreaktywności naczyń krwionośnych u chorych na nad-

ciśnienie tętnicze [14, 15]. Indapamid zmniejsza opór naczyniowy prawdopodobnie w wyniku zwiększonej produkcji prostaglandyny PGI₂ [16]. To bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia krwionośne jest znacznie silniejsze niż wpływ innych leków moczopędnych. Indapamid i jego główny metabolit mają ponadto zdolność usuwania wolnych rodników, podobnie jak α - tokoferol [17]. Wprawdzie indapamid w postaci o natychmiastowym uwalnianiu stosowany w dawce 2,5 mg/d. okazał się skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, to jednak jego stężenie w surowicy krwi w ciągu doby nie jest stałe.



Rycina 6. Tolerancja indapamidu SR po 12 tygodniach terapii w ocenie chorego
Figure 6. Indapamide SR tolerance after 12-week therapy — self-assessment



Rycina 7. Tolerancja indapamidu SR po 12 tygodniach terapii w ocenie lekarza
Figure 7. Indapamide SR tolerance after 12-week therapy — doctor's opinion

Preparat indapamid o powolnym uwalnianiu charakteryzuje się znacznie dłuższym czasem, w którym stężenie leku we krwi przekracza 75% maksymalnego stężenia we krwi. Wynosi on 16,4 godziny wobec 1,5 godziny dla preparatu o natychmiastowym uwalnianiu. W grupie obejmującej 109 osób Mallion i wsp. [18] oceniali wpływ indapamidu SR na wyniki 24-godzinnego automatycznego pomiaru ciśnienia tętniczego. Maksymalny spadek SBP wynosił 16 mm Hg, natomiast redukcja wartości ciśnienia bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku wynosiła 14,2 mm Hg. Określony na podstawie tych danych wskaźnik *trough to peak* wynosi 0,89, a więc jest bliski jedności. Analogiczne wartości dla DBP wynoszą 9,5 mm Hg (spadek maksymalny) i 8,1 mm Hg przed podaniem kolejnej dawki leku. Wskaźnik *trough to peak* dla DBP wynosi 0,85 [18]. Lek ten spełnia więc zalecenia *Cardio-Renal Drug Advisory Committee of the US Food and Drug Administration* (FDA) dotyczące współczynnika *trough to peak*, a hipotensyjne działanie indapamid o przedłużonym uwalnianiu trwa dłużej niż 24 godziny [19]. Po wielokrotnym podaniu indapamidu SR stan dynamicznej równowagi zostaje osiągnięty po 7 dniach i powtarzanie dawek (codziennie 1,5 mg) nie powoduje kumulacji leku. Indapamid nie prowadzi do odruchowej tachykardii, a pojemność minutowa po podaniu tego leku nie zmienia się lub nieznacznie wzrasta [20].

Badanie autorów potwierdziło wysoką skuteczność hipotensyjną Tertensifu SR w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 1,5 mg. Normalizację ciśnienia tętniczego po 6 tygodniach terapii uzyskano w grupie ITT u 45,9% chorych (55,9% w grupie PP), normalizację lub odpowiedź na terapię u 71,2% leczonych (76,2% w grupie PP). Według piśmiennictwa monoterapia lekiem hipotensyjnym powoduje normalizację ciśnienia tętniczego u około 40% chorych z nadciśnieniem [7]. Tak więc diuretyk badany przez autorów spełnia stawiane mu wymagania skuteczności leku hipotensyjnego. Pozostali chorzy wymagają złożonego leczenia dwoma lub trzema preparatami hipotensyjnymi. U pacjentów badanych przez autorów, u których redukcja nadciśnienia była niezadowalająca, dołączenie peryndoprylu spowodowało dalsze obniżenie wartości ciśnienia. Podanie diuretyku powoduje wzrost aktywności reninowej osocza i dodanie w tej sytuacji inhibitora konwertazy angiotensyny powoduje synergistyczne działanie obu leków. Taka skojarzona terapia zapobiega również zmianom narządowym w postaci mikroalbuminurii i poprawia podatność naczyń tętniczych [21, 22].

Średni spadek SBP w całej grupie badanej przez autorów po 12 tygodniach terapii wynosił 25,7 mm Hg,

a normalizację lub istotny spadek ciśnienia tętniczego obserwowano u 95,3% leczonych; w wielośrodkowym badaniu *Left ventricular hypertrophy Indapamide versus Enalapril* (LIVE) indapamid SR w dawce 1,5 mg/d. również obniżał średnie SBP o 25 mm Hg. Natomiast DBP w badaniu autorów obniżało się średnio o 14,2 mm Hg, a w badaniu LIVE nieznacznie słabiej, bo o 13 mm Hg [23]. W pracy Gueza i wsp. [24] indapamid SR w dawce 1,5 mg/d. po 3 miesiącach terapii powodował nieco mniejszy spadek DBP, wynoszący 11 mm Hg. W badaniu STIP [25] opublikowanym w 2001 roku, dotyczącym stosowania indapamidu SR u chorych w wieku powyżej 55 lat z nadciśnieniem tętniczym spadek SBP wynosił 22 mm Hg, a w pracy Grodzickiego [26] u chorych w wieku powyżej 65 lat SBP obniżało się o 27 mm Hg.

Wpływ hipotensyjny indapamidu SR mimo stosunkowo małej dawki 1,5 mg/d. jest porównywalny z efektem hipotensyjnym innych leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym. Bulpitt i wsp. [27] w wielośrodkowym randomizowanym badaniu obejmującym 488 chorych w podeszłym wieku z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym porównywali indapamid SR w dawce 1,5 mg/d., hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg/d. i amlodypinę w dawce 5 mg/d. Spadek zarówno SBP, jak i DBP w trzech badanych podgrupach chorych był porównywalny, a normalizację ciśnienia osiągnięto u 75,3% pacjentów leczonych indapamidem, u 67,3% leczonych hydrochlorotiazydem i u 66,9% leczonych amlodypiną. Jeszcze korzystniejszy efekt hipotensyjny indapamid w porównaniu z pozostałymi lekami uwidocznił się u chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, gdyż lek ten powodował większy spadek SBP niż hydrochlorotiazyd (26,4 mm Hg, normalizację osiągnięto u 84,2% chorych leczonych indapamidem i 18,7 mm Hg, normalizacja ciśnienia u 71,4% leczonych hydrochlorotiazydem). Bardzo zbliżone wyniki uzyskali Emeriau i wsp. w randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 524 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wykazali oni skuteczność hipotensyjną indapamidu SR zbliżoną do skuteczności amlodypiny i większą niż skuteczność hydrochlorotiazydu w dawce 25 mg/d. [28]. W kolejnych badaniach wykazano porównywalną lub wyższą skuteczność indapamidu SR w stosunku do kandesartanu i amlodypiny [29, 30].

Dużą skuteczność hipotensyjną indapamidu wykorzystano w redukcji przerostu serca wywołanego nadciśnieniem tętniczym [31–36]. Według Sheridana [37] indapamid zmniejszył wskaźnik lewej komory serca, przy nieznacznej tylko zmianie we-

wnętrznego wymiaru lewej komory serca, co przemawia za regresją przerostu głównie dzięki zmniejszeniu grubości ściany. Autor ten nie stwierdził korelacji pomiędzy stopniem obniżenia ciśnienia tętniczego a zmniejszeniem przerostu serca, co sugeruje szczególny sposób działania indapamidu wykraczający poza własności hipotensyjne leku. W grupie badanej przez autorów niniejszej pracy indapamid SR istotnie obniżył ciśnienie tętna, na co zwracał już uwagę Grodzicki [26] w swojej publikacji dotyczącej chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Także inni autorzy wykazali, że indapamid SR istotnie zwiększa podatność dużych naczyń [29], a także wydatnie zmniejsza białkomocz u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 [38].

Stosowanie diuretyków często prowadzi do hipopotasemii [7]. Spadek stężenia potasu w surowicy krwi w czasie terapii indapamidem SR jest stosunkowo niewielki [39–43]. Średnie stężenie potasu w surowicy krwi w obserwowanej przez autorów grupie chorych przed terapią wynosiło 4,4 mmol/l, a średni spadek stężenia tego jonu po 6-tygodniowej kuracji tym lekiem wynosił 0,13 mmol/l. Dołączenie peryndoprylu nie zapobiegło spadkowi potasu w surowicy krwi, a średni spadek stężenia tego jonu w surowicy wynosił 0,17 mmol/l po 12 tygodniach terapii u wszystkich chorych badanych przez autorów. Odsetek badanych z hipopotasemią osiągnął zaledwie 1,4%. W badaniu Grodzickiego [26] u osób starszych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym średni spadek potasu w surowicy krwi po 12 tygodniach był bardzo zbliżony i wynosił 0,18 mmol/l. Natomiast indapamid w dawce 2,5 mg o natychmiastowym uwalnianiu dwukrotnie częściej wywoływał hipokaliemię [40].

Wyniki wielu prac potwierdziły, że hipokaliemia ogranicza efekty terapii hipotensyjnej. Ponowna analiza wyników badania SHEP wykazała, że zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych obserwowano jedynie u chorych z prawidłowym stężeniem potasu we krwi od początku leczenia diuretykiem. Natomiast u pacjentów z hipokaliemią wpływ terapii na częstość powikłań nie różnił się od grupy otrzymującej placebo [44].

Oceniany przez autorów niniejszej pracy preparat indapamidu SR był bardzo dobrze tolerowany, objawy niepożądane przejawiały się najczęściej w postaci bólu i zawrotów głowy, a symptomy hipokaliemii lekarze prowadzący stwierdzili u 3 osób. Bardzo dobrą ocenę dotyczącą tolerancji leku podawało 80% wszystkich badanych chorych, a według lekarzy odsetek ten dotyczył 92% pacjentów. W piśmiennictwie podkreślano, że terapia indapamidem poprawia jakość życia chorych z nadciśnieniem tętni-

czym, zmniejszając się zwłaszcza zaburzenia snu, poprawia koncentracja, a także zmniejszają się zaburzenia seksualne [45].

Wnioski

1. Indapamid o powolnym uwalnianiu w dawce 1,5 mg jest skutecznym lekiem hipotensyjnym. Po 6 tygodniach leczenia indapamidem SR uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego lub pożądaną odpowiedź na terapię u 71,2% chorych. U tych pacjentów po 12 tygodniach monoterapii indapamidem SR średni spadek ciśnienia wynosił 25,4/14,3 mm Hg.

2. Po 12 tygodniach terapii w całej grupie badanych obserwowano średni spadek ciśnienia o 25,7/14,2 mm Hg. Normalizację lub pożądaną odpowiedź wykazano u 95,3% leczonych.

3. Indapamid SR w dawce 1,5 mg jest dobrze tolerowany u 99% chorych, a hipopotasemię po 12 tygodniach terapii zanotowano jedynie u 1,4% badanych.

Streszczenie

Wstęp W licznych wielośrodkowych badaniach klinicznych wykazano dużą skuteczność diuretyków tiazydowych jako leków obniżających ciśnienie tętnicze i zmniejszających liczbę powikłań wywołanych nadciśnieniem. Głównym działaniem niepożądanym tych leków jest stosunkowo często występująca hipopotasemia. Indapamid jest znanym od wielu lat diuretykiem tiazydopodobnym. Dążąc do zmniejszenia dawki leku przy zachowanej skuteczności hipotensyjnej, firma farmaceutyczna Servier opracowała technologię preparatu indapamidu o powolnym uwalnianiu (Tertensif SR).

Celem badania była ocena skuteczności i tolerancji indapamidu o przedłużonym uwalnianiu u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem pierwotnym łagodnym lub umiarkowanym.

Materiał i metody Badanie miało zasięg ogólnopolski i było prowadzone przez 16 ośrodków regionalnych. Chorych kwalifikowano do programu, jeśli ciśnienie skurczowe (SBP) mieściło się w zakresie 140–179 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe (DBP) zawierało się w przedziale 90–109 mm Hg. Badanie objęło 1047 chorych w wieku 18–81 lat (średni wiek 49,9 roku).

Przez okres pierwszych 6 tygodni chorzy otrzymywali indapamid o powolnym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/d. jako jedyny lek hipotensyjny. Jeśli po tym okresie nie stwierdzono normalizacji ciśnienia lub

istotnego obniżenia ciśnienia (SBP o 20 mm Hg i DBP o 10 mm Hg), dołączano peryndopryl w dawce 4 mg/d.

Wyniki Wyjściowe wartości SBP wynosiły $157,6 \pm 9,2$ mm Hg, a DBP $96,8 \pm 5,5$ mm Hg. Średni spadek SBP po 6 tygodniach wynosił 18,5 mm Hg i po 12 tygodniach 25,7 mm Hg, a DBP odpowiednio 9,8 i 14,2 mm Hg ($p < 0,0001$). Po 12 tygodniach badania normalizację ciśnienia stwierdzono u 77,7% podgrupy ITT i 81,9% podgrupy PP), a także obniżenie SBP o 20 mm i DBP o 10 mm Hg u 175 osób, co stanowi razem (normalizacja oraz odpowiedź na leczenie) 95,3% chorych podgrupy ITT i 96,6% podgrupy PP. W czasie badania nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych. Według pacjentów bardzo dobra tolerancja leku dotyczyła 80,1% leczonych, a według lekarzy — 92,3% badanych.

Wnioski 1. Indapamid o powolnym uwalnianiu w dawce 1,5 mg jest skutecznym lekiem hipotensyjnym. Po 6 tygodniach leczenia indapamidem SR uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego lub pożądaną odpowiedź na terapię u 71,2% chorych. 2. Po 12 tygodniach terapii w całej grupie badanych obserwowano średni spadek ciśnienia o 25,7/14,2 mm Hg. Normalizację lub pożądaną odpowiedź wykazano u 95,3% leczonych. 3. Indapamid SR w dawce 1,5 mg jest dobrze tolerowany u 99% chorych, a hipotensję po 12 tygodniach terapii zanotowano jedynie u 1,4% badanych.

słowa kluczowe: terapia hipotensyjna, indapamid, diuretyki tiazydowe

Naciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 5, strony 327–337.

Piśmiennictwo

- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
- 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension* 2003; 21: 1011–1053.
- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl. A): A3–A21.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcome in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
- Neaton J.D., Grimm R.H. Jr, Prineas R.J. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713–724.
- Kaplan N.M. *Nadciśnienie Tętnicze*. Wyd. I polskie pod red. Marii Witkowskiej. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 1999.
- Kasike B.L., Ma J.Z., Kalil R.S.N., Louis T.A. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 133–141.
- Harpner R., Ennis C.N., Heaney A.P. A comparison of the effects of low- and conventional-dose thiazide diuretic on insulin action in hypertensive patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 853–859.
- Hall W.D., Weber M.A., Ferdinand K. Lower dose diuretic therapy in the treatment of patients with mild to moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8: 571–575.
- Meyer-Sabellek W., Gotzen R., Heitz J. i wsp. Serum lipoprotein levels during long-term treatment of hypertension with indapamide. *Hypertension* 1985; 7 (supl. II): II-170.
- Raggi U., Palumbo P., Moro B., Bevilacqua M., Norbiato G. Indapamide in the treatment of hypertension in non-insulin-dependent diabetes. *Hypertension* 1985; 7: 57–60.
- Leonetti G., Rappelli A., Salvetti A., Scapellato L. Long-term effects of indapamide: final results of a 2-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 67H–71H.
- Grimm M., Weidmann P., Meier A. Correction of altered noradrenaline reactivity in essential hypertension by indapamide. *Br. Heart J.* 1981; 46: 404–409.
- Finch I., Hicks P.E., Moore R.A. Changes in vascular reactivity in experimental hypertensive animals following treatment with indapamide. *J. Pharm. Pharmacol.* 1977; 29: 739–743.
- Grose J.H., Gbeassor F.M., Lebel M. Differential effects of diuretics on eicosanoid biosynthesis. *Prostaglandines Leukot. Med.* 1986; 24: 103–108.
- Tamura A., Sato T., Fugii T. Quenching action of oxygen radical by indapamide and its metabolites. *J. Med. Pharm. Sci.* 1987; 18: 1469.
- Mallion J.M., Asmar R., Ambrosioni E. i wsp. Evaluation of trough/peak ratio of indapamide 1,5 sustained-release form assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Arch. Mal. Coeur. Vaise* 1996; 89: 27–38.
- Jaillon P., Asmar R. Thirty-two-hour ambulatory blood pressure monitoring for the assessment of blood pressure evolution in case of a missed dose of indapamide SR 1,5 mg. *J. Hypertens.* 2001; 19 (supl. 2): S234.
- Carretta R., Fabris B., Tonutti L. i wsp. Effect of indapamide on the baroreceptor reflex in essential hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 24: 579.
- Laurent S. Pretrax: the power and tolerance of very-low-dose combination. Symposium: Microcirculation: the missing link in complication of Hypertension. A Satellite Symposium of 13-th European Meeting on Hypertension 17 June 2003 Milano, Italy.
- Gambardella S., Frontoni S., Lala A. i wsp. Regression of microalbuminuria in type II diabetic hypertensive patients after long term indapamide treatment. *Am. Heart J.* 1991; 122: 1232–1238.

23. Gosse P., Dubourg O., Gueret P., Sheridan D.J. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with Indapamide SR 1,5 mg versus Enalapril 20: Results of L.I.V.E. Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33 (supl. A): 246A.
24. Guez D., Mallion J.M., Degaute J.P. i wsp. Low-dose anti-hypertensive therapy with indapamide sustained-release 1,5 mg. *Arch. Mal. Coeur. Vaise* 1996; 89: 17–26.
25. Piotrowski W. Ocena skuteczności i tolerancji indapamidu o powolnym uwalnianiu (Tertensif SR) w dawce 1,5 mg u chorych powyżej 55 roku życia z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. *Badanie STIP — 12-tygodniowe otwarte badanie wieloośrodkowe. Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 5: 221–276.
26. Grodzicki T. Indapamid o przedłużonym działaniu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku. *Gerontologia Polska* 1999; 7: 1–7.
27. Bulpitt C.J., Emeriau J.P., Knauf H. i wsp. Equivalence study of antihypertensive effect of indapamide sustained-release (SR) 1,5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg and amlodipine 5 mg in hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 5 (supl. 4): 130–142.
28. Emeriau J.-P., Knauf H., Pujadas J.O. i wsp. A comparison of indapamide SR 1,5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 343–350.
29. London G., Schmieder R., Calvo C. Applanation tonometry: artery mechanical properties of indapamide SR vs candesartan and amlodipine: the X-CELLENT tonometry study. *J. Hypertens.* 2004; 22 (supl. 2): S116.
30. London G., Samar R., Calvo C. i wsp. Antihypertensive efficacy of indapamide SR vs candesartan and amlodipine in isolated systolic hypertensive patients. *AHJ* 2004; 17: P-408.
31. Mace P.J.E., Littler W.A., Glover D.R. i wsp. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension.: Comparative effects of three different drug. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985; 7 (supl. 2): S52.
32. Rowland D.B., Glover D.R., Young M.A. i wsp. Once daily indapamide in the treatment of the elderly and young hypertensive. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 27: 397.
33. Sami M., Haichin R. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension indapamide. *Am. Heart J.* 1991; 122: 1215.
34. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. i wsp. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1465–1475.
35. Leenen F.H.H., Smith D.L., Farkas R.M. i wsp. Cardiovascular effects of indapamide in hypertensive patients with or without renal failure: A dose-response curve. *Am. J. Med.* 1988; 84 (supl. 1B): 76.
36. Komajada M., Klimczak K., Boutin B. i wsp. Effects of indapamide of left ventricular mass and function in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 37H.
37. Sheridan D.J. Regression of left ventricle hypertrophy: do antihypertensive class differ? *J. Hypertens.* 2000; 18: S21–S27.
38. Marre M., Puig J.G., Kokot F. i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1613–1622.
39. Damien G., deBarochez B.H., Schiavi P. Galenic development and pharmacokinetic profile of indapamide sustained release 1,5 mg. *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 37 (supl. 1): 13–19.
40. Ambrosioni E., Safar M., Degaute J.P. i wsp. Low-dose antihypertensive therapy with 1,5 mg sustained-release indapamide: results of randomized, double-blind controlled studies. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1677–1684.
41. Carruso F.S., Szabadi R.R., Vukovich R.A. Pharmacokinetics and clinical pharmacology of indapamide. *Am. Heart J.* 1983; 106: 212.
42. Schiavi P., Jochemsen R., Hiley M. i wsp. Pharmacokinetics of slow and immediate release formulations of indapamide after repeated administration under fasting conditions and after food, in healthy volunteers. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1996; Special Issue: 42.
43. Schiavi P., Jochemsen R., Gordon B. i wsp. Pharmacokinetics of slow and immediate release formulations of indapamide after single oral administration, in healthy volunteers. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1996; Special Issue: 41.
44. France L.V., Pahor M., DiBari M., Simes G., Cushman W.C. Hypokaliemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the SHEP. *Hypertension* 2000; 35: 1025–1030.
45. Ames R.P., Kuritsky L. Indapamide does it differ from low-dose thiazides? W: Messerli E.H. (red.). *Cardiovascular drug therapy.* Saunders 1996; 432–434.