

Znaczenie leków w formie o powolnym uwalnianiu w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań

The Role of the Slow-Release Drugs in the Treatment of Hypertension and Target Organ Damage

Summary

A modern antihypertensive drug must allow for balanced 24-hour blood pressure control. It is preferred to administer the drug once a day. Therefore one of the most important properties of the drug is its long-term antihypertensive effect. The paper discusses clinical trials of slow-release preparations and focuses on the effect of discussed drugs on circadian blood pressure profile, regression of target organ damage and its tolerance.

key words: hypertension, antihypertensive treatment, slow-release drugs

Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 2, pages 107–112.

Wstęp

Przed nowoczesnym lekiem przeciwnadciśnieniowym stawiane są duże wymagania. W zaleceniach WHO/ISH stwierdzono, że lek hipotensyjny powinien wykazywać długotrwałe działanie i równomiernie obniżać ciśnienie tętnicze w ciągu całej doby [1]. Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno zmniejszać poranny wzrost ciśnienia tętniczego i jednocześnie nie prowadzić do jego nadmiernego nocnego spadku. Preparat hipotensyjny nie może zaburzać prawidłowej zmienności ciśnienia tętniczego w ciągu

doby. Preferowane jest podawanie leku w pojedynczej dawce dobowej, co upraszcza schemat leczenia i wpływa na jego lepszą akceptację przez chorego i regularne przyjmowanie leku.

W świetle powyższych zaleceń i wymogów szczególnie istotne staje się długotrwałe działanie hipotensyjnych leków. Aby wykluczyć stosowanie leków hipotensyjnych podawanych raz na dobę, które mogłyby wykazywać niedostateczne działanie przed przyjęciem kolejnej dawki (najczęściej w godzinach porannych) lub powodować nadmierny efekt hipotensyjny na szczycie działania od 1988 r. nowo rejestrowane w Stanach Zjednoczonych preparaty przeciwnadciśnieniowe powinny mieć tzw. współczynnik *trough to peak* (T/P) większy niż 50% [2]. Współczynnik T/P jest ilorazem efektu hipotensyjnego leku przed podaniem kolejnej dawki i maksymalnego efektu hipotensyjnego. Efekt hipotensyjny jest obliczany w stosunku do placebo. Zalecenia powyższe ustalono arbitralnie. Ponieważ istnieją różne metody obliczania współczynnika T/P wartości podawane dla danego leku przez różnych autorów mogą wykazywać niekiedy znaczne rozbieżności [3].

Wartości współczynnika T/P mogą różnić się także w zależności od dawki danego leku hipotensyjnego oraz u poszczególnych chorych [4]. Leki o współczynniku T/P poniżej 50% nie powinny być stosowane w pojedynczej dawce dobowej.

Leki o przedłużonym działaniu umożliwiają także lepsze dobranie dawki leku dla konkretnego chorego. Jeżeli stosuje się lek o krótszym czasie działania, jego efekt hipotensyjny zmienia się wyraźnie w ciągu doby. W związku z tym w zależności od tego, kiedy dokonywane są pomiary ciśnienia tętniczego (w godzinach porannych, czy popołudniowych) efekt hipotensyjny

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Zbigniew Gaciong
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego AM
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel./faks: (022) 659-75-06



Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428-5851

może być mniej lub bardziej nasilony. Ostateczna dawka leku będzie zależała wówczas od pory dnia, w której dokonywane są pomiary ciśnienia tętniczego. Przy doborze dawki leku w zależności od pomiarów w godzinach porannych (w punkcie *trough*) dawka leku może być zwiększana, co poprawi kontrolę ciśnienia w godzinach porannych, ale wiąże się z ryzykiem hipotonii w godzinach nocnych. Jeżeli działanie hipotensyjne oceniane jest w punkcie szczytowego efektu (*peak*), to lek stosowany w danej dawce może niedostatecznie działać w krytycznych godzinach porannych. W licznych badaniach dowiedziono, że w godzinach porannych częściej dochodzi do epizodów sercowo-naczyniowych [5–8]. Z kolei brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego wiąże się z częstszym występowaniem powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego [9], jednak nadmierny spadek ciśnienia tętniczego w nocy przekraczający 20% wiąże się z częstszym występowaniem obszarów niedokrwienia w ośrodkowym układzie nerwowym [10].

Im bardziej długotrwały jest efekt hipotensyjny leku i im wyższy jego współczynnik T/P, tym mniejsze jest niebezpieczeństwo stosowania leku zarówno w zbyt małej, jak też w zbyt dużej dawce. Stosowanie leku o przedłużonym działaniu umożliwia zatem optymalizację dawkowania i stosowanie najniższych skutecznych dawek, co zmniejsza częstość działań niepożądanych leku.

Przy rozpoczynaniu terapii lub zmianie sposobu leczenia przeciwnadciśnieniowego pożądane jest, aby wprowadzony na nowo lek nie wywierał gwałtownego efektu hipotensyjnego — był pozbawiony efektu „pierwszej dawki”. Leki o przedłużonym działaniu zapewniają wydłużone w czasie rozwijanie efektu hipotensyjnego, co jest zjawiskiem pożądanym.

Jedynie leki o przedłużonym działaniu pozwalają na utrzymanie efektu hipotensyjnego w przypadku, gdy chory opuści dawkę leku.

Preparaty należące do klasycznych grup leków stosowanych w monoterapii — diuretyków, α - i β -adrenolityków, blokerów kanałów wapniowych i inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora angiotensyny II — charakteryzują się różnym czasem działania i wpływem na profil dobowy ciśnienia tętniczego. Jak już wspomniano, wartości współczynnika T/P mogą się różnić także w zależności od dawki danego leku hipotensyjnego oraz u poszczególnych chorych. Leki o współczynniku T/P poniżej 50% nie powinny być stosowane w pojedynczej dawce dobowej. W przypadku tych leków stworzenie postaci o przedłużonym uwalnianiu pozwala na dawkowanie raz dziennie oraz poprawia oferowaną przez nie jakość kontroli ciśnienia tętniczego. Dla leków długodziałających postać o zmodyfikowanym uwalnianiu

umożliwia redukcję dawki leku, a co za tym idzie poprawia bezpieczeństwo i tolerancję terapii.

Sposoby uzyskiwania przedłużonego uwalniania leku

Istnieje wiele różnych technik, pozwalających na uzyskanie efektu przedłużonego lub kontrolowanego uwalniania leku (*sustained/controlled drug release*). Obejmują one stosowanie tabletek ulegających powolnemu rozpadowi, tabletek lub kapsułek zawierających żel hydrofilowy, kapsułek zawierających wolno rozpuszczającą powłokę oraz tabletek zawierających membrany dające efekt „pompy osmotycznej” [11]. Dzięki powyższym zabiegom możliwe jest uzyskanie wydłużonego działania tych leków, których relatywnie krótki czas działania uniemożliwiał podawanie ich w pojedynczej dawce dobowej. Leki o przedłużonym uwalnianiu w odróżnieniu od preparatów w formie o działaniu natychmiastowym charakteryzują się lepszym profilem farmakokinetycznym, w którym zredukowane są wahania stężenia leku w osoczu. Na rynku są dostępne także preparaty przeciwnadciśnieniowe o przedłużonym uwalnianiu, których substancja czynna charakteryzuje się długim czasem półtrwania i które w postaci konwencjonalnej stosuje się w pojedynczej dawce dobowej. Takie postępowanie powoduje dalsze zmniejszenie wahań stężenia leku w osoczu, pozwala na redukcję dawki dobowej oraz umożliwia poprawę profilu bezpieczeństwa — redukcję działań niepożądanych. Za przykład mogą służyć tu indapamid i doksazosyna w postaciach o przedłużonym uwalnianiu. Dokładne omówienie preparatów zostanie przedstawione poniżej.

Diuretyki

Diuretyki tiazydowe są klasyczną grupą leków o udowodnionym działaniu hipotensyjnym, które redukują zarówno powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego jak również śmiertelność. Przez wiele lat diuretyki należały do najczęściej stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Wraz z wprowadzeniem nowych grup leków, ich procentowy udział wśród przepisywanych leków hipotensyjnych w ostatniej dekadzie stopniowo malał. Obecnie obserwuje się powrót do stosowania leków diuretycznych w leczeniu nadciśnienia tętniczego [12]. Na ten fakt składa się kilka przyczyn. Wykazano skuteczność hipotensyjną i lepszą tolerancję diuretyków stosowanych obecnie w małych dawkach w stosunku do dużych dawek podawanych chorym w przeszłości. Mniejsze

dawki pozwalają na ograniczenie występowania działań niepożądanych. Siscovic i wsp. donosili o zwiększonym ryzyku nagłego zgonu u chorych leczonych hydrochlorotiazylem w dawce 100 mg/d. [13]. Z kolei metaanaliza Psaty'ego i wsp. wykazała, że hydrochlortiazyd w dawkach 50–100 mg/d. nie powodował redukcji epizodów wieńcowych, natomiast stosowanie niższych dawek hydrochlorotiazylu 12,5–25 mg powodowało zmniejszenie częstości choroby wieńcowej [14].

Skuteczność diuretyków stosowanych w małych dawkach w redukcji częstości udaru mózgu, zawału serca, jak również choroby wieńcowej wykazano u chorych w wieku podeszłym, a także u chorych z cukrzycą [15, 16].

Wyrażany jest pogląd, że terapia diuretykami stanowi zasadniczy element leczenia hipotensyjnego, który koryguje nieprawidłowości wydalania sodu przez nerki u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Aby zwiększenie wydalania sodu było efektywne konieczne jest, aby diuretyk wykazywał przedłużone działanie. W przeciwnym razie krótkotrwałe działanie natriuretyczne jest kompensowane wchłanianiem sodu wraz ze spożytym pokarmem [12, 17].

Istotną cechą leków diuretycznych jest możliwość łączenia ich z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Diuretyki zmniejszają odruchową hiperwolemię występującą w różnym nasileniu przy terapii nadciśnienia tętniczego innymi lekami (niediuretycznymi) i mają podstawowe znaczenie w przełamaniu tzw. oporności na leczenie hipotensyjne. Według zaleceń towarzystw amerykańskich diuretyki obok β -adrenolityków powinny stanowić leki pierwszego rzutu, jeżeli nie ma innych wskazań do stosowania leków z pozostałych grup leków hipotensyjnych i winny być obowiązkową składową każdego schematu leczenia złożonego [18].

Przyjmuje się, że przy długotrwałym stosowaniu leki te charakteryzują się wydłużonym czasem działania hipotensyjnego. Efekt hipotensyjny tych leków trwa dłużej niż efekt diuretyczny. Jednakże prace dotyczące długotrwałości efektu hipotensyjnego omawianej grupy leków są nieliczne. Ze względu na to, że diuretyki tiazydowe zostały wprowadzone dawno, w niewielu pracach badano ich wpływ na dobowy profil ciśnienia tętniczego i oceniano współczynnik T/P.

W jednej z prac wykazano, że hydrochlorotiazyd podawany raz dziennie w dawce 25–50 mg/d. obniża ciśnienie tętnicze w ciągu następnych 14 h i aż do kolejnej dawki w godzinach porannych [19]. W pracy tej stosowano relatywnie duże dawki hydrochlorotiazylu, które mogą wywoływać istotne działania niepożądane.

Indapamid o powolnym uwalnianiu (SR, *slow release*) zawierający 1,5 mg substancji czynnej został porów-

nany z tradycyjną postacią farmakologiczną o natychmiastowym uwalnianiu (IR, *immediate release*) w dwóch dużych europejskich, randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby [20]. Oceniano hipotensyjne działanie indapamidu SR 1,5 mg w ciągu całej doby oraz korzyści z jego stosowania w porównaniu z indapamidem IR 2,5 mg. Badania były przeprowadzone u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Skuteczność hipotensyjną i czas działania leku oceniano zarówno opierając się na wynikach pomiarów tradycyjnych, jak również 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego. Bezpieczeństwo stosowania leku oceniano przede wszystkim na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpiła hipokaliemia. Indapamid SR 1,5 mg wywierał podobne działanie hipotensyjne, jak starsza postać indapamidu w dawce 2,5 mg. Działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu SR 1,5 mg utrzymywało się po 12 miesiącach. Podkreślenia wymaga fakt, że liczba chorych, u których wystąpiła hipokaliemia była w przypadku postaci SR mniejsza o ponad 60% w porównaniu z preparatem indapamidu 2,5 mg. Liczne badania dotyczące indapamidu SR 1,5 mg wykazały, że jego działanie hipotensyjne utrzymuje się przez całą dobę (pełne 24 h), iloraz wartości spadku ciśnienia tętniczego pod koniec okresu dawkowania i maksymalnego spadku ciśnienia (*trough/peak*) odpowiada standardom ustanowionym przez *Federal Drug Administration* (SBP, *systolic blood pressure*, skurczowe ciśnienie tętnicze — 89%, DBP, *diastolic blood pressure*, rozkurczowe ciśnienie tętnicze — 85%), a stosunek skuteczności do tolerancji w nadciśnieniu pierwotnym w przypadku indapamidu SR 1,5 mg jest korzystniejszy niż dla indapamidu IR 2,5 mg [21–23].

Długotrwały efekt przeciwnadciśnieniowy indapamidu SR 1,5 mg może być odpowiedzialny za redukcję powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. W badaniach LIVE porównujących enalapryl z indapamidem SR w dawce 1,5 mg wykazano podobny efekt hipotensyjny obu leków [24]. Jednakże po roku zmniejszenie masy lewej komory serca występowało jedynie w grupie indapamidu SR 1,5 mg. Regresja przerostu lewej komory serca pod wpływem indapamidu SR 1,5 mg wskazuje, że obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby może mieć istotne znaczenie dla zapobiegania i leczenia powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. W badaniach Bockera wykazano, że większa dawka indapamidu nie zmniejszała przerostu lewej komory serca [25].

Przewagę postaci indapamidu o powolnym uwalnianiu udowodniono w badaniach Jaillion. Wykazano w nich, że indapamid SR 1,5 mg wykazuje dzia-

łanie hipotensyjne do 32 h od przyjęcia ostatniej dawki leku [22]. Przedłużone działanie leku obniża poranny wzrost ciśnienia tętniczego, który jest uważany za jeden z czynników odpowiedzialnych za zwiększoną częstość powikłań narządowych w tym okresie doby. Wydłużony ponad dobę czas działania leku zapewnia także działanie hipotensyjne w przypadku pominięcia przez chorego dawki leku.

Opracowanie diuretyku tiazydopodobnego o przedłużonym uwalnianiu — indapamidu SR pozwoliło na obniżenie dawki substancji czynnej do 1,5 mg, co poprawiło bezpieczeństwo i tolerancję terapii przy niezmienionej skuteczności hipotensyjnej. Możliwość redukcji dawki jest szczególnie istotna w przypadku klasycznych leków hipotensyjnych, jakimi są diuretyki tiazydowe, ponieważ wykazano związek między ich dawką a niekorzystnym wpływem na gospodarkę lipidową węglowodanową i elektrolitową. W przypadku indapamidu SR 1,5 mg szczególnie istotna jest redukcja liczby chorych, u których wystąpiła hipokaliemia. Hipokaliemia jest czynnikiem ryzyka zaburzeń rytmu serca i obciąża odległe rokowanie. Ponadto częste kontrole kaliemii i suplementacja potasu w istotny sposób podwyższają koszty leczenia diuretykami tiazydowymi oraz komplikują schemat leczenia. Trzeba podkreślić że hipokaliemia stanowi najczęstszy powód przerwania terapii lekami moczopędnymi [26].

Leki β -adrenolityczne

Leki β -adrenolityczne mają ugruntowane miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego. Wyniki licznych badań wykazały, że zmniejszają one śmiertelność i częstość powikłań nadciśnienia tętniczego. Trzeba pamiętać, że β -adrenolityki stanowią bardzo zróżnicowaną grupę leków. Różnią się kardioselektywnością, własną aktywnością sympatykomimetyczną, stopniem przenikania do ośrodkowego układu nerwowego, jak również długotrwałością efektu hipotensyjnego. Wiele badań poświęcono wpływom leków z tej grupy na profil dobowy ciśnienia tętniczego. Nie zawsze działanie przeciwnadciśnieniowe trwa całą dobę. Przykładowo, Craig i wsp. wykazali, że atenolol, lek uznawany za długodziałający, często stosowany w ten sposób nie obniżał istotnie ciśnienia w godzinach porannych, mimo że częstość akcji serca była zmniejszona w ciągu całej doby [27].

Spśród leków β -adrenolitycznych o powolnym uwalnianiu należy wymienić preparaty propranololu, oksprenololu i metoprololu. Na szczególną uwagę zasługują preparaty metoprololu o powolnym uwalnianiu, których działanie było przedmiotem

licznych badań, także dużych, wielośrodkowych. W badaniach *Betaloc Compliance Canadian Cooperative Study Group* przeprowadzonych z udziałem 196 osób porównano wyniki leczenia standardowym preparatem metoprololu (podawanym dwa razy dziennie) i preparatem o przedłużonym uwalnianiu. Wykazano zbliżone działanie hipotensyjne, odsetek działań niepożądanych oraz liczbę chorych, u których odstawiono leczenie, jednakże współpraca z chorymi (*compliance*) była lepsza w przypadku metoprololu o przedłużonym uwalnianiu [28].

Wahania stężenia metoprololu podanego w postaci o przedłużonym działaniu są mniejsze, niż w przypadku preparatu standardowego. Metoprolol o przedłużonym działaniu był lepiej tolerowany niż standardowy — rzadziej stwierdzano uczucie zmęczenia [29].

Należy podkreślić że w badaniach MERIT-HF wykazano zmniejszenie śmiertelności u chorych z niewydolnością serca leczonych metoprololem o przedłużonym działaniu podawanym raz dziennie [30].

Leki blokujące kanały wapniowe

Ze względu na krótki czas półtrwania tradycyjnych postaci niedihydropirydynowych pochodnych blokerów kanałów wapniowych — werapamilu i diltiazemu, leki te nie mogły być stosowane w pojedynczej dawce dobowej. Obecnie leki te są dostępne w formie o przedłużonym działaniu. Skuteczność hipotensyjna tych preparatów została potwierdzona wynikami dużych badań klinicznych [31, 32]. Mają one zastosowanie u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją β -adrenolityków i innymi, poza nadciśnieniem tętniczym, wskazaniami do ich stosowania (nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, choroba wieńcowa).

Ze względu na działania niepożądane oraz ryzyko wystąpienia zawału serca i zgonu, szczególnie u chorych z chorobą wieńcową, krótkodziałające pochodne dihydropirydyny, jak nifedypina nie powinny być stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Wykazano natomiast korzystny wpływ na dobowy profil ciśnienia tętniczego nowych postaci farmakologicznych blokerów kanałów wapniowych pierwszej generacji, podawanych raz dziennie, takich jak nifedypina GITS (*gastrointestinal system*) [33].

Na uwagę zasługują zakończone niedawno badania INSIGHT, w których porównano nifedypinę GITS z hydrochlorotiazidem w połączeniu z amiloridem [34]. Oba preparaty wykazywały zbliżoną skuteczność hipotensyjną, także częstość punktów końcowych była podobna w obu grupach chorych. W grupie pacjentów leczonych diuretykiem złożo-

nym, częściej występowały poważne zdarzenia niepożądane. W podgrupie chorych przeprowadzono całodobowe pomiary ciśnienia. Wykazano, że nifedypina GITS skutecznie obniża ciśnienia tętnicze w ciągu całej doby. Wskaźnik T/P był powyżej 50%. Co ciekawe, zaobserwowano nieznaczne zmniejszenie częstości akcji serca u chorych leczonych preparatem nifedypiny GITS — tradycyjna nifedypina powoduje odruchową tachykardię [35]. Wykazano, że nifedypina GITS zmniejsza proteinurię u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez współistniejącej cukrzycy w podobnym stopniu jak enalapryl [36]. Badania *Italian GITS Study Group* wykazały, że działanie omawianej postaci nifedypiny utrzymuje się 30–36 h od przyjęcia ostatniej dawki [33].

Trzeba przypomnieć, że w badaniach HOT (*Hypertension Optimal Treatment study*) stosowano felodypinę o przedłużonym uwalnianiu [37].

Leki α_1 -adrenolityczne

Prazosyna, prototypowy lek α_1 -adrenolityczny, miał krótki okres półtrwania, co wymagało podawania tego leku w kilku dawkach dobowych. Ze względu na nasilony efekt pierwszej dawki (hipotonię ortostatyczną) zalecano rozpoczynanie leczenia od małych dawek podawanych przed snem i stopniowe ich zwiększanie.

Obecnie stosowane są długodziałające α_1 -adrenolityki, takie jak doksazosyna czy terazosyna, umożliwiające podawanie leku raz na dobę. Przy stosowaniu tych leków rzadziej występują objawy hipotonii [38].

Wyniki wielośrodkowych badań HALT (*Hypertension And Lipid Trial*) wykazały, że podawanie doksazosyny w godzinach wieczornych powoduje obniżenie wartości ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby [39]. Największą redukcję porannych wartości SBP i DBP obserwowano w godzinach porannych, najmniejszą — po północy. Mimo że zarówno doksazosyna, jak i terazosyna są lekami o dłuższym czasie działania, których stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia efektu pierwszej dawki i hipotonii ortostatycznej niż w przypadku prazosyny, to także w przypadku tych leków leczenie należy rozpocząć od dawek najmniejszych, zwiększając je stopniowo do uzyskania wymaganego efektu terapeutycznego. Ostatnio wprowadzona forma doksazosyny GITS poprzez stopniowe uwalnianie leku zmniejsza ryzyko wystąpienia hipotonii po pierwszej dawce także po 1–2-dniowej przerwie w leczeniu i jego wznowieniu oraz umożliwia podanie większej pierwszej dawki leku [40].

Podsumowanie

Skuteczność leków o przedłużonym uwalnianiu została wykazana w licznych badaniach klinicznych. Leki te charakteryzują się korzystnym wpływem na profil ciśnienia tętniczego i powodują regresję powikłań narządowych. Są lepiej tolerowane i wywołują mniej działań niepożądanych niż ich odpowiedniki o natychmiastowym uwalnianiu. Uzyskanie wydłużonego czasu uwalniania ma szczególne znaczenie w przypadku diuretyków, co jest widoczne na przykładzie indapamidu. Wydłużony czas uwalniania diuretyku pozwala na podawanie mniejszej, lecz równie skutecznej hipotensyjnie dawki leku i uzyskanie lepszego profilu bezpieczeństwa.

Streszczenie

Nowoczesny lek przeciwnadciśnieniowy powinien równomiernie obniżać ciśnienie tętnicze w ciągu całej doby. Preferowane jest podawanie leku w pojedynczej dawce dobowej. Dlatego szczególne znaczenie ma długotrwałe działanie hipotensyjne leku. W artykule omówiono badania kliniczne z zastosowaniem leków o wydłużonym czasie uwalniania w kontekście obecnych zaleceń, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu tych preparatów na profil dobowy ciśnienia tętniczego i regresję powikłań narządowych oraz ich tolerancji.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leczenie przeciwnadciśnieniowe, leki o wydłużonym czasie uwalniania

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 2, strony 107–112.

Piśmiennictwo

- Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for The Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–83.
- Meredith P.A., Eliot H.L. FDA guidelines on trough:peak ratios in the evaluation of antihypertensive agents. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 23: S26–S30.
- Zannad F., Matzinger A., Larch J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 633–643.
- Morgan T. 24-hour blood pressure control. Its importance, its determination and the use of the trough:peak ratio. *Adis* 1998.
- Willich S., Levy D., Rocco M. i wsp. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham heart study population. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 801–906.
- Goldberg R., Brady P., Muller J. i wsp. Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 140–144.
- Willich S., Goldberg R., Maclure M. i wsp. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 65–68.

8. Marler Jr., Price T., Clarc G. i wsp. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989; 20: 473–476.
9. Shimada K., Kawamoto A., Matsubayashi K. i wsp. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J. Hypertens.* 1992; 10: 875–878.
10. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. i wsp. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130–135.
11. Mutshler E., Knauf H. Current status of sustained release formulations in the treatment of hypertension. *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 37 (supl.): 1–6.
12. Kaplan N.M. Diuretics as a Basis of Antihypertensive Therapy. *Drugs* 2000; 59 (supl. 2): 21–25.
13. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Psaty B.M. i wsp. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1852–1857.
14. Psaty B.M., Smith N.L., Siscovick D.S. i wsp. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997; 277: 739–745.
15. MacMahon S., Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin. Exp. Hypertens.* 1993; 15: 967–978.
16. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. i wsp. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 9: 828–832.
17. Wilcox C.S., Mitch W.E., Kelly R.A. i wsp. Response of the kidney to furosemide: effects of salt intake and renal compensation. *J. Lab. Clin. Med.* 1983; 102: 450–458.
18. Joint National Committee. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch. Intern. Med.* 1997; 158: 2413–2446.
19. Zannad F., Vaur L., Dutrey Dupagne C. i wsp. Antihypertensive effects of trandolapril and nitrendipine in the elderly: a controlled trial with special emphasis on time effect profiles. *J. Hum. Hypertens.* 1996; 10: 51–55.
20. Asmar R., Amah G., Crisan O., Haddad S. Efficacy and tolerance of indapamide sustained release 1,5 mg on 24-h blood pressure in essential hypertension. *Eur. Heart. J.* 1999; 1 (supl. P): P21–P30.
21. Mallion J.M., Asmar R., Ambrosioni E. i wsp. Evaluation of trough-to-peak ratio of indapamide 1.5 mg sustained-release form assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Arch. Mal. Coeur. Vass.* 1996; 89 (Spec 4): 27–38.
22. Jaillon P., Asmar R. i wsp. 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.
23. Leonetti G. Clinical positioning of indapamide sustained release 1.5 mg in management protocols for hypertension. *Drugs* 2000; 59 (supl. 2): 27–38.
24. 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.
25. Bocker W., Hupf H., Grimm D., Kurzdin K., Schunkert H. Effects of indapamide in rats with pressure overload left ventricular hypertrophy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 36: 481–486.
26. Ambrosioni E., Leonetti G., Pessina A.C. i wsp. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1691–1699.
27. Craig M., Kenny D., Mann S. i wsp. Effect of once-daily atenolol on ambulatory blood pressure. *Br. Med. J.* 1979; 1: 237–238.
28. Baird M.G., Bentley-Taylor M.M., Carruthers S.G. i wsp. A study of efficacy, tolerance and compliance of one-daily versus twice daily metoprolol (Bataloc) in hypertension. *Betaloc Compliance Canadian Cooperative Study Group. Clin. Invest. Med.* 1984; 7: 95–102.
29. Asplund J., Ohman P. Metoprolol administered once daily in the treatment of hypertension. A double-blind, crossover comparison between conventional tablets and metoprolol durules. *Ann. Clin. Res.* 1981; 13 (supl. 30): 30–36.
30. Hjalmarsen A., Fagerberg B. MERIT-HF mortality and morbidity data. *Basic. Res. Cardiol.* 2000; 95: 98–103.
31. Zanchetti A., Rosei E.A., Dal Palu C. i wsp. The Verapamil in hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of log term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1667–1676.
32. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. i wsp. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 59–65.
33. Salvetti A., Viridis A., Taddei S. i wsp. Trough:peak ratio of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and nifedipine retard in essential hypertensive patients: an italian multicentre study. *J. Hypertens.* 1996; 14: 661–667.
34. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. i wsp. Morbidity and mortality in patients randomized to double blind treatment with 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.
35. Mancia G., Ombroni S., Paarti G. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in the International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *J. Hypertens.* 2002; 20: 545–553.
36. DeQuattro V., Lee D.P. Equivalent reduction of proteinuria in hypertensives by either nifedipine GITS or enalapril: disparate effects on neurohormonal and ambulatory blood pressure and the influence of salt. *Cardiology* 1997; 88 (supl. 3): 38–42.
37. 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 Study (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
38. Januszewicz A. Leki blokujące receptory α -adrenolityczne. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.) *Naciśnienie tętnicze*. Wydanie I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
39. Pickering T.G., Walmsley P., Levenstein M. Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT Study. *Hypertension and Lipid Trial Study Group. Am. J. Hypertens.* 1994; 9: 844–847.
40. Os I., Stokke. H. P. Effects of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system formulation versus doxazosin standard and placebo in mild-to-moderate hypertension. *Doxazosin Investigators' Study Group. J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999; 5: 791–797.