

<sup>1</sup>Zakład Epidemiologii i Prewencji Chorób Układu Krążenia Instytutu Kardiologii  
im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie  
<sup>2</sup>Servier Polska, Warszawa

# Ocena skuteczności i tolerancji indapamidu o powolnym uwalnianiu (Tertensif<sup>®</sup> SR) w dawce 1,5 mg u chorych powyżej 55 rż. z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Badanie STIP\* — 12-tygodniowe otwarte badanie wieloośrodkowe

## Efficacy and Acceptability of the Indapamide SR 1,5 mg (Tertensif<sup>®</sup> SR) in Patients above 55 Years of Age with Isolated Systolic Hypertension — the STIP Study

### Summary

**Background** Isolated systolic hypertension is a significant health problem for Polish society. Modified release forms of available drugs are becoming the treatments of choice. The aim of the presented work was to evaluate the efficacy and tolerance of a sustained release form of indapamide at a dose of 1,5 mg (Tertensif<sup>®</sup> SR) in the treatment of patients above 55 years of age, with mild to moderate isolated systolic hypertension.

**Materials and methods** The study was a multi-centre study in Polish health centres. Patients were recruited into the study from those taking part in the WISHE-Poland programme, where isolated systolic hypertension was diagnosed i.e. the average SBP pressure was in the range of 140–179 mm Hg and DBP < 90 mm Hg. Treatment was

carried out for 12 weeks, during which time the patient attended 2 assessment visits, after 6 and 12 weeks. During the first 6 weeks patients received indapamide SR at a dose of 1,5 mg as a monotherapy. Patients who recorded a systolic pressure of 160–179 mm Hg at week 6, were also given perindopril at a daily dose of 4 mg. After 12 weeks the investigator assessed the efficacy and tolerance of the treatment, in addition the patient was also asked to give their opinion on the tolerance.

**Results** The study was carried out in 570 patients between 56–94 years of age (average age 67,5), 61% of the patients were female. The mean baseline SBP/DBP value was 160/82 mm Hg. After 12 weeks of treatment, the mean value was 137/77 mm Hg. The mean decrease in SBP was over 20 mm Hg and that of DBP — nearly 5 mm Hg. The reduction in SBP pressure of the studied group was 14% and that of DBP — 6%. Analysis of the efficacy of the study treatment in the whole group of patients who completed the study (525 patients) shows that a good response (decrease in SBP > 20 mm Hg and DBP < 90 mm Hg) together with a normalization of the arterial pressure was seen in 70% of patients. The mean value of the partner-

Adres do korespondencji: dr n. med. Walerian Piotrowski  
Zakład Epidemiologii i Prewencji Chorób Układu Krążenia IK  
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa  
tel.: (022) 815–65–56, faks: (022) 613–38–07  
e-mail: walekpio@ikard.waw.pl

 Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428–5851

\*Pracę sponzorowała Firma Servier Polska.

ship coefficient at week six was 98% and that at week twelve 99%. Less than 5% of patients (26 patients) experienced adverse events. A relationship between adverse events and treatment with indapamide was observed in 21 patients (< 4%). 99% of the patients assessed tolerance as good or very good, the investigator assessed such tolerance in 99% of the patients.

**Conclusions** 1,5 mg indapamide SR (Tertensif® SR) when administered to patients aged over 55, with mild to moderate isolated systolic hypertension, successfully decreased systolic pressure and was very well tolerated.

**key words:** isolated systolic hypertension, elderly population, indapamide sustained-release 1,5 mg  
*Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 4, pages 245–254.*

## Wstęp

W ostatnich latach dużą uwagę środowiska lekarskiego przykuwa izolowane nadciśnienie skurczowe (ISH — *isolated systolic hypertension*), ponieważ stanowi ono poważny czynnik ryzyka zachorowalności i umieralności spowodowanej chorobą niedokrwinną serca, zawałem oraz innymi chorobami układu krążenia [1–3]. W ramach światowego programu epidemiologicznego WISHE (*Worldwide Isolated Systolic Hypertension Prevalence Evaluation Study*) w różnych krajach [4, 5], w tym także w Polsce, podjęto badania mające na celu oszacowanie częstości ISH. Wyniki polskiej części badania zostały ostatnio opublikowane [6]. Stwierdzono, że w populacji pacjentów w wieku > 55 lat zgłaszających się do lekarza pierwszego kontaktu niezależnie od przyczyny, aż u 31,6% mężczyzn i 33,8% kobiet stwierdzono ISH, określone zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, tzn. za ISH uznano ciśnienie skurczowe (SBP — *systolic blood pressure*)  $\geq 140$  mm Hg przy ciśnieniu rozkurczowym (DBP — *diastolic blood pressure*) < 90 mm Hg [7]. Wyniki uzyskane w polskiej części programu WISHE upoważniały do stwierdzenia, że ISH stanowi istotny problem zdrowotny społeczeństwa polskiego.

Korzyści z leczenia ISH dowiodło badanie SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) [8]. Ocenił w nim efekty terapii hipotensyjnej lekami moczopędnymi (chlortalidonem) *vs.* placebo, stosowanej przez średnio 4–5 lat u 4736 chorych w wieku  $\geq 60$  lat, u których wyjściowe wartości SBP mieściły się w granicach 160–219 mm Hg przy DBP < 90 mm Hg. W grupie leczonej aktywnie w porównaniu z grupą kontrolną stosowana terapia spowodowała redukcję ryzyka udaru o 36%, wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych o 32%, zawału serca o 33%, a incydentów wieńcowych o 25%.

Natomiast w badaniu Syst-Eur (*Systolic Hypertension-Europe*), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 4695 chorych z ISH w wieku  $\geq 60$  lat, oceniano wpływ terapii hipotensyjnej lekiem z grupy

blokerów kanału wapniowego (nitrendipina) na częstość powikłań sercowo-naczyniowych (w tym śmiertelnych). W grupie aktywnie leczonej stwierdzono po 2 latach redukcję całkowitej umieralności o 14%, umieralności z powodu chorób układu krążenia o 28%, wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych o 26%, a udarów mózgu o 34% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [9].

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami [7, 10, 11] celem leczenia chorych z ISH powinno być uzyskanie wartości ciśnienia < 140/90 mm Hg, chociaż u niektórych pacjentów można zaakceptować wartości SBP  $\leq 160$  mm Hg. Według tych raportów, u pacjentów w starszym wieku z ISH preferowaną klasą leków są diuretyki. W praktyce jednak, przede wszystkim z powodu negatywnych działań metabolicznych i wpływu na gospodarkę wodno-elektrolitową, zastosowanie diuretyków tiazydowych jest ograniczone w niektórych grupach chorych. Działania niepożądane leków zależą w dużej mierze od dawki i ograniczają one stosowanie diuretyków tiazydowych, szczególnie u wrażliwych pacjentów (podeszły wiek, cukrzyca, dyslipidemia, niewydolność nerek) [12]. Z kolei u chorych obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub powikłaniami narządowymi, jak przerost lewej komory czy mikroalbuminuria, stosuje się z wyboru te leki przeciwnadciśnieniowe, które mogą korzystnie je modyfikować. Tych niekorzystnych działań pozbawione są nowsze preparaty moczopędne, jak np. indapamid, będący nietiazydową pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że jest on dobrze tolerowany [13], powoduje stopniowe obniżenie ciśnienia oraz wykazuje długoterminową skuteczność [14–16] i nie wpływa na metabolizm lipidów i glukozy [17–21], a przyczynia się do regresji przerostu lewej komory spowodowanego nadciśnieniem [22–25]. Dodatkowo stosowanie indapamidu w zredukowanej dawce (1,5 mg) w formie o powolnym uwalnianiu sprzyja uzyskaniu całodobowej kontroli ciśnienia tętniczego oraz redukcji ryzyka hipokaliemii.

Celem niniejszego badania STIP była ocena skuteczności hipotensyjnej i tolerancji indapamidu o powolnym uwalnianiu w dawce 1,5 mg, podawanego chorym w wieku > 55 lat z ISH.

## Material i metody

Badanie miało charakter wielośrodkowej próby otwartej o zasięgu ogólnopolskim. Do badania kwalifikowano mężczyzn i kobiety w wieku > 55 lat, uczestniczących w poprzedzającym niniejsze badanie lekowe programie epidemiologicznym WISHE, u których rozpoznano łagodne i umiarkowane ISH ( $140 \leq \text{SBP} < 180$  mm Hg przy  $\text{DBP} < 90$  mm Hg) i którzy w przebiegu programu WISHE nie otrzymywali żadnych leków hipotensyjnych oraz którzy wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu, podpisując tzw. *informed consent*. Badanie uzyskało zgodę Komisji Etycznej przy Instytucie Kardiologii, a także 15 regionalnych komisji etycznych i zostało zarejestrowane w CEBK. Do badania nie kwalifikowano chorych z nadciśnieniem wtórnym, silnie zaznaczoną reakcją ortostatyczną, zawalem serca lub udarem mózgu przebyłym w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania, niestabilną chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością serca II–IV klasy według NYHA lub niewydolnością nerek, niewyrównaną cukrzycą typu 1 lub 2, z aktywnym procesem chorobowym uszkadzającym miąższ wątroby, z komorowymi zaburzeniami rytmu w wywiadzie, z hipokaliemią (stężenie potasu < 3,0 mmol/l) lub nadwrażliwością na indapamid lub sulfonamidy.

Badanie składało się z dwóch faz: okresu kwalifikacji trwającego 0–7 dni i 12-tygodniowego okresu aktywnego leczenia badanym lekiem. Przez cały okres leczenia chorzy otrzymywali indapamid o powolnym uwalnianiu (Tertensif® SR) w dawce dobowej 1,5 mg, tj. 1 tabletkę dziennie. W czasie leczenia chorzy odbyli 2 wizyty kontrolne, po 6 (W6) i po 12 (W12) tygodniach. U pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, u których podczas wizyty W6 stwierdzono wartości SBP równe 160–179 mm Hg można było dołączyć dodatkowy lek hipotensyjny — peryndopryl (Prestarium®) w dawce dobowej 4 mg. Poza indapaminem SR i, ewentualnie, peryndoprylem nie mogły być stosowane żadne inne leki hipotensyjne. Dozwolone było natomiast przyjmowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych i leków z grupy antagonistów wapnia z powodów innych niż nadciśnienie tętnicze, pod warunkiem, że terapia ta była stabilna w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie pacjenta do badania i nie

była modyfikowana podczas badania. Jeżeli w czasie badania zachodziła konieczność modyfikacji terapii  $\beta$ -adrenolitykami lub lekami z grupy antagonistów wapnia, wówczas chorego wyłączano z badania.

Podczas każdej wizyty dokonywano 3 pomiarów ciśnienia tętniczego, zawsze na tym samym ramieniu i w tej samej kolejności:

— pomiar pierwszy — w pozycji leżącej, po 5 min odpoczynku pacjenta w tej pozycji;

— pomiar drugi — w pozycji leżącej, po upływie 2 min od poprzedniego pomiaru;

— pomiar trzeci — w pozycji stojącej, po upływie 1 min od przyjęcia przez badanego tej pozycji.

Z wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych w pomiarze pierwszym i drugim w pozycji leżącej obliczano średnią arytmetyczną.

Kryterium oceny skuteczności leczenia stanowił stopień redukcji wyjściowego SBP. Normalizację ciśnienia tętniczego zdefiniowano jako  $\text{SBP} < 140$  mm Hg, przy  $\text{DBP} < 90$  mm Hg (pomiar w pozycji leżącej). Kontrolę ciśnienia tętniczego określono jako obniżenie SBP o co najmniej 20 mm Hg w stosunku do wartości wyjściowych przy DBP pozostającym w granicach normy, czyli < 90 mm Hg. Definicje te przyjęto arbitralnie dla celów niniejszego badania. Dodatkowym kryterium skuteczności był odsetek chorych, u których SBP znormalizowało się lub było kontrolowane w dniu wizyty W6 i W12.

Ocenę tolerancji leczenia przeprowadzono w dniu wizyty W12 na podstawie analizy działań niepożądanych leku ujawnionych w czasie wizyt W6 i W12. Za działanie niepożądane przyjęto każdą szkodliwą i niezamierzoną reakcją na lek, która wystąpiła po jego podaniu w dawce przyjętej w badaniu. Sformułowanie „reakcja (odpowiedź) na lek” w powyższej definicji oznaczało, że związek przyczynowo-skutkowy między lekiem a działaniem niepożądanym leku był co najmniej możliwy, tzn. nie mógł być wykluczony.

Tolerancję oceniano zgodnie z następującymi kryteriami:

1. Tolerancja bardzo dobra — brak jakichkolwiek działań niepożądanych leku;

2. Tolerancja dobra — działania niepożądane leku o niewielkim nasileniu, przejściowe, które ustąpiły bez jakiegokolwiek interwencji terapeutycznej;

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

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

Powyższe definicje tolerancji ustalono arbitralnie, wyłącznie dla celów niniejszego badania.

Ponadto, w dniu ostatniej wizyty W12, chorzy dokonali własnej oceny tolerancji leczenia.

Ocenę współpracy chorego przeprowadzono podczas wizyt W6 i W12 na podstawie zwrotu wszystkich otrzymanych opakowań leku, jak również nie wykorzystanych tabletek. Wskaźnik współpracy chorego wyliczono jako stosunek procentowy liczby tabletek przyjętych do liczby tabletek, którą chorzy powinni przyjąć (liczba dni kuracji  $\times$  liczba tabletek/dzień).

Analizę wyników objęto populację *intention-to-treat* (ITT), określoną jako grupę wszystkich chorych włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę dobową leku.

Do statystycznego opracowania wyników użyto metod statystyki opisowej, zaś do oceny zależności między poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynniki korelacji Pearsona, Spearmana oraz Cramera. Do oceny istotności różnicowania rozkładów badanych zmiennych wykorzystano:

— dla zmiennych mierzalnych (zależnie od rozkładów oraz równości wariancji) — test t-Studenta dla prób powiązanych, test Cochran-Coxa oraz test Wilcoxon, Manna-Whitneya;

— dla zmiennych jakościowych — test  $\chi^2$  oraz test dokładny Fishera.

Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem dwustronnych testów istotności opartych na 5-procentowym poziomie istotności z użyciem pakietu statystycznego SAS v. 6,12.

## Wyniki

Uczestnikom programu epidemiologicznego WISHE, u których rozpoznano ISH, proponowano udział w badaniu lekowym z indapamidem o powolnym uwalnianiu. Po otrzymaniu świadomej, pisemnej zgody chorego na udział w badaniu, sprawdzano kryteria włączenia, zlecano oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, uzupełniano wywiad zebrany w programie WISHE i dokonywano pomiarów ciśnienia tętniczego. Do udziału w badaniu STIP zakwalifikowano (wizyta W0) 570 osób (populacja ITT), w tym 223 mężczyzn (39,1%) i 347 kobiet (60,9%). W tabeli I przedstawiono procentowy rozkład pacjentów objętych badaniem w dziesięcioletnich grupach wieku i płci. Ponad połowa uczestniczących mężczyzn była w wieku 65–74 lat, zaś wśród kobiet dwie grupy wiekowe (56–64 i 65–74) były prawie równoliczne, stanowiąc po około 40% uczestniczących kobiet. Więcej było starszych kobiet (w wieku  $\geq$  75 lat — ok. 20%) niż wśród mężczyzn (ok. 14%). Jednak średnie wartości wieku badanych nie

**Tabela I.** Rozkład liczebności grup wiekowych osób objętych badaniem STIP

**Table I.** Numbers of participants in STIP Study according to age groups

Wiek	Mężczyźni (n = 223)	Kobiety (n = 347)	Razem (n = 570)
56–64	34,8%	39,9%	37,9%
65–74	50,9%	40,2%	44,4%
75–84	12,5%	17,5%	15,6%
85–94	1,8%	2,3%	2,1%
Średnia ( $\bar{x}$ )	67,3	67,7	67,5
SD	7,3	7,8	7,6

wykazały istotnego różnicowania statystycznego ( $p = 0,5517$ ). Wśród mężczyzn i kobiet obserwowano wysoki odsetek osób otyłych i z nadwagą — 76% i 74% ( $p = 0,860$ , tab. II). Prawie co czwarty mężczyzna palił tytoń, palących kobiet było ponad 7%. Średnia liczba wypalanych papierosów dziennie przez osoby palące wynosiła 14 sztuk u mężczyzn i 15 sztuk u kobiet. Tylko co czwarty mężczyzna nie spożywał alkoholu, chociaż prawie połowa pijących piła rzadziej niż 1 raz w miesiącu. Spożycie alkoholu wśród kobiet było zjawiskiem rzadszym, tylko 40% przyznało, że w ostatnim miesiącu spożywało alkohol, zaś 1/3 spośród kobiet pije rzadziej niż raz w miesiącu.

Zakwalifikowani do badania charakteryzowali się częstą hipercholesterolemią (stężenie cholesterolu całkowitego  $\geq$  5,2 mmol/l). Odsetki mężczyzn i kobiet z podwyższonym stężeniem cholesterolu były zróżnicowane i wynosiły odpowiednio 22,8 i 32,8% ( $p = 0,008$ ). Średnie wartości tego czynnika ryzyka wyniosły odpowiednio: 5,7 mmol/l wśród mężczyzn  $\geq$  5,8 mmol/l u kobiet ( $p = 0,4019$ ).

Na cukrzycę chorowało 13% badanych mężczyzn i 12% badanych kobiet ( $p = 0,726$ ). Najczęściej w terapii cukrzycy stosowano dietę i leki doustne, rzadziej samą dietę lub insulinę. W badaniu wstępnym często obserwowano powikłania układu sercowo-naczyniowego (tab. III). Najczęstszą dolegliwością była dławica piersiowa — prawie co piąty mężczyzna i kobieta podawali tę chorobę. Inne zaobserwowane schorzenia to: choroby tętnic — 10,7 i 4,3% odpowiednio u mężczyzn i kobiet, retinopatia — 6,3 i 8,3% oraz przebyte zawały serca — 5,4 i 3,5%.

Badanie ukończyło 525 chorych (92%). W całym okresie 12 tygodni (stan w czasie wizyty W12) z badania ubyło 45 pacjentów (15 mężczyzn i 30 kobiet), przy czym w okresie pierwszych 6 tygodni (wizyta W6)

**Tabela II.** Charakterystyka wyjściowa pacjentów zakwalifikowanych do badania (wartość średnia  $\pm$  odchylenie standardowe lub procent występowania)**Table II.** Basic characteristic of participants qualified to the study (mean value  $\pm$  standard deviation or percentage)

Zmienna charakteryzująca	Mężczyźni (n = 223)	Kobiety (n = 347)	Razem (n = 570)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] ( $\bar{x} \pm$ SD)	26,9 $\pm$ 3,1	27,5 $\pm$ 4,1	27,3 $\pm$ 3,8
Otyłość i nadwaga (BMI $\geq$ 25) (%)	76,3	73,9	74,8
Liczba wypalonych papierosów/ /dzień ( $\bar{x} \pm$ SD)	14,1 $\pm$ 7,0	14,6 $\pm$ 8,8	14,3 $\pm$ 8,0
Liczba palących (%)	22,3	7,2	13,1
Liczba spożywających alkohol (%)	76,3	39,4	53,8
Cholesterol ( $\bar{x} \pm$ SD) [mmol/l]	5,7 $\pm$ 1,0	5,8 $\pm$ 1,1	5,7 $\pm$ 1,1
Hipercholesterolemia (%) (TCh $\geq$ 5,2 mmol/l)	22,8	32,8	29,0
Cukrzyca (%)	12,9	11,5	12,1

TCh — stężenie cholesterolu całkowitego

**Tabela III.** Częstość powikłań sercowo-naczyniowych w badanej grupie (%)**Table III.** Frequency of the cardiovascular complications in treatment group (%)

Powikłanie	Mężczyźni (n = 223)	Kobiety (n = 347)	Razem (n = 570)
Dławica piersiowa	19,6	19,0	19,2
Zawał serca	5,4	3,5	4,2
Niewydolność serca	3,6	2,6	3,0
Inne choroby serca	2,7	5,2	4,2
Udar mózgu	2,2	0,3	1,1
Inne choroby mózgu	3,1	2,6	2,8
Retinopatia	6,3	8,3	7,5
Choroby tętnic	10,7	4,3	6,8
Inne	8,0	5,2	6,3

— 34 (odpowiednio: 9 mężczyzn i 25 kobiet). Przyczynami wcześniejszego zakończenia badania były:

— 12 chorych (2,1%) — wycofanie świadomej zgody na udział w badaniu;

— 11 chorych (1,9%) — zdarzenia niepożądane, które nie pozwoliły na kontynuację badania;

— 9 chorych (1,6%) — czynniki niezwiązane z badaniem, uniemożliwiające obserwację;

— 4 chorych (0,7%) — wskaźnik współpracy chorego  $<$  80%;

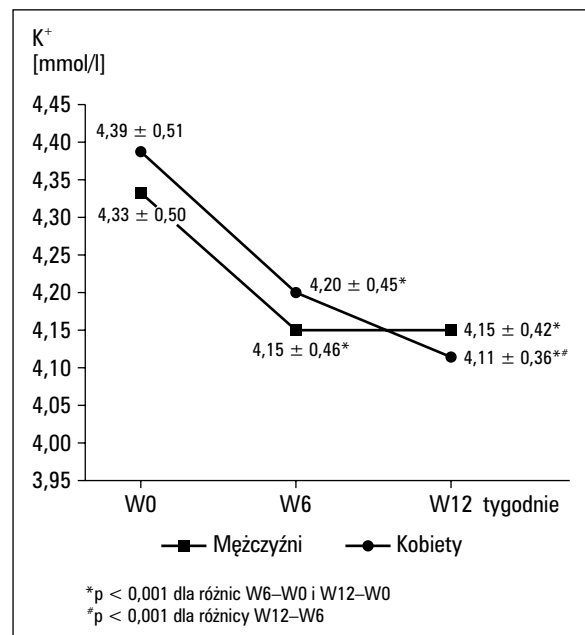
— 4 chorych (0,7%) — czynniki określane jako inne;

— 2 chorych (0,4%) — spadek stężenia potasu  $<$  3,0 mmol/l;

— 2 chorych (0,4%) — konieczność rozpoczęcia terapii lekami, których stosowanie wyklucza udział w badaniu;

— 1 chory (0,2%) — pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego — wystąpienie ciężkiej postaci nadciśnienia tętniczego (SBP  $>$  179 mm Hg i DBP  $>$  109 mm Hg).

Na rycinie 1 przedstawiono stężenie potasu w surowicy krwi. Podczas wizyty początkowej W0 stężenie potasu wyrażało się wartością średnią 4,3 mmol/l

**Rycina 1.** Stężenie potasu podczas badania**Figure 1.** Concentration of the potassium level during the treatment

dla mężczyzn i 4,4 mmol/l dla kobiet. Niższe niż 3,5 mmol/l stężenie potasu (ale nie niższe niż 3,0 mmol/l) występowało u 1,3% mężczyzn i u 0,6% kobiet. Po 6 tygodniach (W6) stosowania indapamidu średnie stężenie potasu obniżyło się do wartości 4,2 mmol/l zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, zaś stężenie < 3,5 mmol/l wystąpiło u 2,7% mężczyzn i u 1,4% kobiet. Po 12 tygodniach leczenia średnia wartość stężenia potasu w surowicy wynosiła 4,12 mmol/l i u 1,7% pacjentów stężenie to było niższe niż 3,5 mmol/l. Z powodu obniżenia stężenia potasu < 3,0 mmol/l dwóch pacjentów zakończyło badanie przed terminem. Pozostałym zalecono suplementację potasu. Spadek średnich wartości potasu w krótszym okresie czasu, to znaczy w pierwszych 6 tygodniach, wynosił 0,18 mmol/l — jednakowy u mężczyzn oraz kobiet i był znamieny statystycznie ( $p = 0,0001$ ), zaś w dłuższym okresie badania, czyli 12 tygodni — 0,19 mmol/l u mężczyzn i 0,25 mmol/l u kobiet.

Na rycinie 2 przedstawiono zmiany średnich wartości ciśnienia tętniczego podczas trwania badania. Na początku badania obserwowano średnie wartości SBP/DBP: 160/82 mm Hg dla mężczyzn i 159/82 mm Hg dla kobiet. Średnie wartości SBP/DBP po 6 tygodniach stosowania 1 tabletki leku dziennie wynosiły zarówno u mężczyzn, jak i kobiet: 144/79 mm Hg, zaś po 12 tygodniach — 137/77 mm Hg. Redukcja ciśnienia była znamienna statystycznie we wszystkich analizowanych przedziałach czasowych ( $p < 0,001$ ). Należy dodać, że u 14 mężczyzn i 27 kobiet po 6 tygodniach włączono perindopryl jako drugi lek hipotensyjny.

**Tabela IV.** Wartości średnie ciśnienia tętnia w czasie trwania badania STIP i istotność zmian w czasie

**Table IV.** Mean values of the pulse pressure level and significance of its changes during the STIP Study

	Wizyta W0	Wizyta W6	Wizyta W12
Mężczyźni	77,9 ± 9,7	64,9 ± 10,3*	60,5 ± 9,5**
Kobiety	76,7 ± 9,6	65,2 ± 10,8*	59,9 ± 9,2**
Razem	77,2 ± 9,7	65,1 ± 10,6*	60,1 ± 9,3**

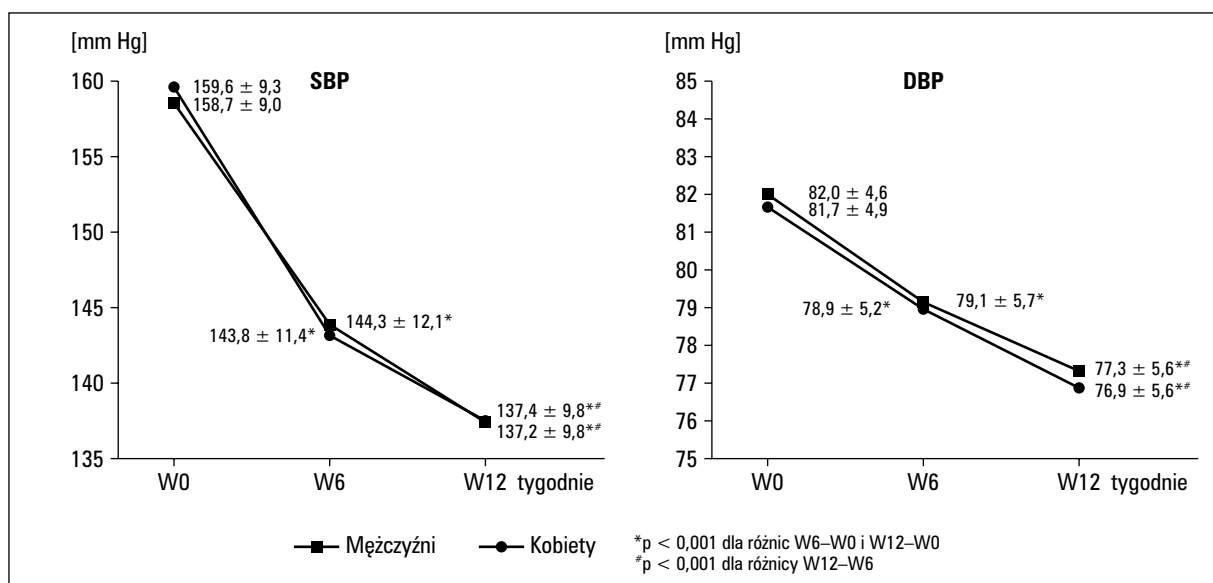
\* $p < 0,001$  dla różnic W6–W0 i W12–W0

# $p < 0,001$  dla różnicy W12–W6

Analizie statystycznej poddano wartości ciśnienia tętna. W tabeli IV przedstawiono średnie wartości tego czynnika wraz z odchyleniami statystycznymi. W czasie badania stwierdzono istotne obniżenie średnich wartości ciśnienia tętna u mężczyzn i kobiet analizowanych zarówno oddzielnie, jak i razem.

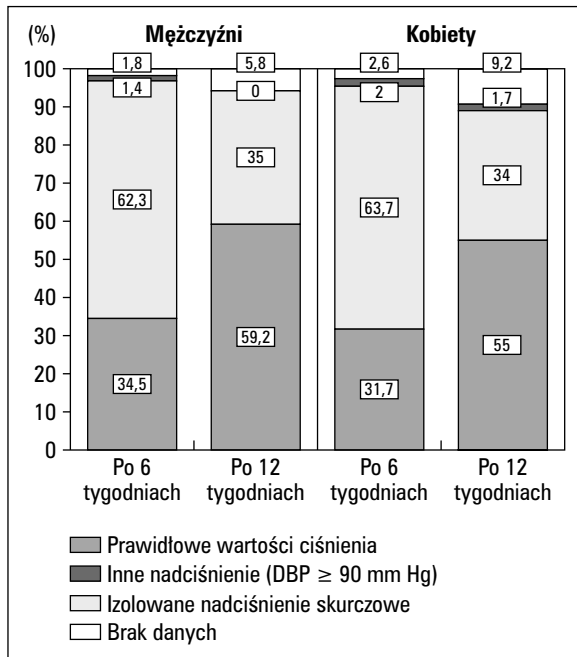
Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet obserwowano w pierwszym okresie 6 tygodni jednakową, 10-procentową redukcję SBP i 3-procentową redukcję DBP. W całym okresie 12 tygodni redukcja ciśnienia wynosiła 14% dla SBP i 6% dla DBP.

Na początku badania 50% mężczyzn i 51% kobiet miało łagodne ISH (SBP < 160 mm Hg i DBP < 90 mm Hg). Po 6 tygodniach leczenia u 34% mężczyzn i u 32% kobiet (ryc. 3) zaobserwowano normalizację SBP do wartości mniejszej niż 140 mm Hg. Po 12 tygodniach trwania badania u 59% mężczyzn



**Rycina 2.** Wartości średnie ciśnienia tętniczego podczas badania

**Figure 2.** Mean values of blood pressure levels during the treatment



**Rycina 3.** Ocena efektywności leczenia łagodnego i umiarkowanego izolowanego nadciśnienia skurczowego

**Figure 3.** The evaluation of efficacy in the treatment of patients with mild to moderate isolated systolic hypertension

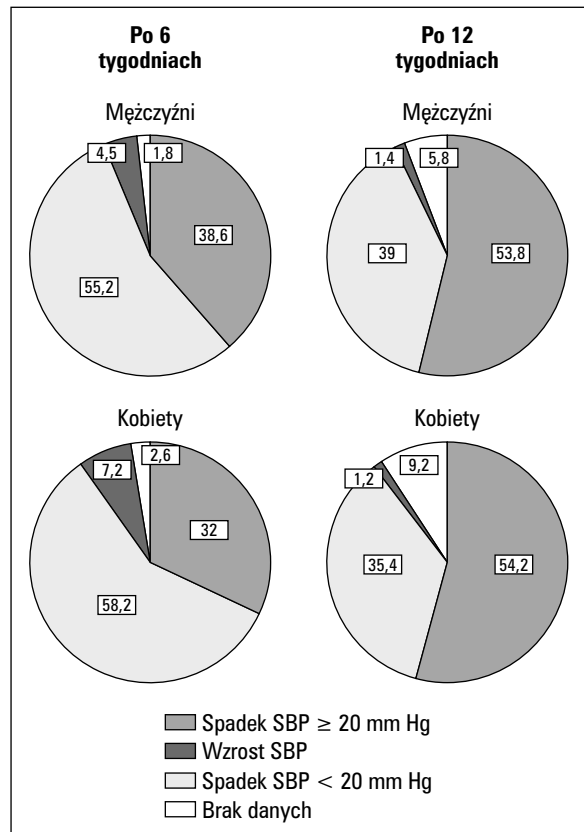
i u 55% kobiet zaobserwowano normalizację SBP. W całej badanej grupie — bez względu na płeć — normalizację ciśnienia po 6 tygodniach uzyskano u 32,8% osób, zaś po 12 tygodniach — u 56,7%.

Kontrolę ciśnienia tętniczego (ryc. 4), zdefiniowaną jako spadek SBP o co najmniej 20 mm Hg przy DBP < 90 mm Hg, zaobserwowano w pierwszych 6 tygodniach u 39% mężczyzn i u 32% kobiet (w całej grupie chorych — u 34,6%), zaś po 12 tygodniach — u 54% mężczyzn i kobiet.

Dodatkowe kryterium skuteczności, zdefiniowane w niniejszej pracy jako odsetek chorych, u których SBP unormowało się lub było kontrolowane, spełniło po 6 tygodniach już 47,5% mężczyzn i 42,9% kobiet (ogółem 44,7% osób), zaś po 12 tygodniach — 72,2% mężczyzn i 68,6% kobiet (ogółem 70%).

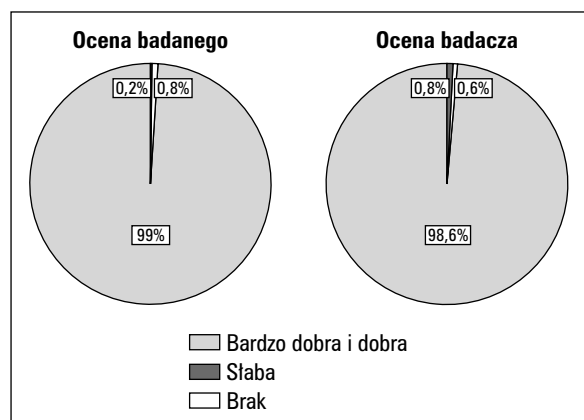
Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 26 chorych (< 5%). Związek działań niepożądanych z terapią indapamidem (możliwy, prawdopodobny, pewny) stwierdzono u 21 osób (< 4%).

Na rycinie 5 przedstawiono ocenę tolerancji leczenia według lekarza i chorego. W ocenie lekarzy u 99% chorych tolerancja indapamidu SR była bardzo dobra lub dobra. Tolerancję przyjmowanego przez siebie leku jako dobrą lub bardzo dobrą oceniło 99% chorych. Lek był skrupulatnie przyjmowany przez pacjentów. Ocena współpracy chorego, określona jako procent przyjętych tabletek wzglę-



**Rycina 4.** Kontrola ciśnienia tętniczego (spadek SBP o co najmniej 20 mm Hg przy wartościach DBP < 90 mm Hg)

**Figure 4.** The reduction in SBP pressure over 20 mm Hg when DBP level no more then 90 mm Hg



**Rycina 5.** Ocena tolerancji po 12 tygodniach leczenia

**Figure 5.** The evaluation of tolerance after 12 weeks of the treatment

dem liczby tabletek zaleconych wynosiła średnio 98% w ciągu pierwszych 6 tygodni (W6) i 99% w ciągu całego okresu 12 tygodni (W12). Zaledwie 4 pacjentów nie spełniło kryterium współpracy i wykluczono ich z badania.

## Dyskusja

Obniżanie wartości ciśnienia tętniczego do wartości korzystnych dla organizmu ludzkiego jest bardzo ważnym działaniem terapeutycznym, zapobiegającym wielu chorobom serca i naczyń obwodowych. W najnowszych międzynarodowych zaleceniach dotyczących leczenia nadciśnienia [10, 11] podkreśla się przewagę leków długodziałających, zapewniających 24-godzinną normalizację ciśnienia jedną dawką dobową, przy równoczesnej tendencji do stosowania leków w niższych dawkach w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Coraz większego znaczenia nabierają formy leków o powolnym uwalnianiu SR (*sustained release*) w przeciwieństwie do leków o natychmiastowym uwalnianiu IR (*immediate-release*) [26]. Lek w postaci SR jest wchłaniany powoli i równomiernie, dzięki czemu nie obserwuje się dużych zmian jego stężenia we krwi i tkankach powodujących znaczne dobowe wahania ciśnienia tętniczego krwi, a jego działanie może utrzymywać się znacznie dłużej. Można w ten sposób zapewnić stabilne, optymalne stężenie i ograniczyć występowanie niektórych działań niepożądanych zależnych od stężenia leku we krwi.

W wielu krajach prowadzono badania indapamidem o powolnym uwalnianiu (Tertensif® SR) zarówno w terapii nadciśnienia tętniczego, jak i ISH. W badaniu porównawczym skuteczności hipotensyjnej [13] indapamidem SR 1,5 mg i indapamidem IR 2,5 mg u 406 chorych z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w wieku 18–70 lat, po 3 miesiącach zaobserwowano obniżenie średniej wartości DBP o 11,1 mm Hg w grupie SR 1,5 mg. W wielośrodkowym badaniu LIVE [22] indapamid SR obniżał w ciągu 48 tygodni SBP średnio o 25 mm Hg i DBP o 13 mm Hg. W badaniu prospektywnym prowadzonym przez Bulpitta i wsp. [16] u chorych w wieku podeszłym po okresie 12 tygodni uzyskano redukcję SBP o 24,7 mm Hg. W pracy Grodzickiego [27] omawiającej wyniki eksperymentu (zblizzonego metodyką do badania STIP) w leczeniu chorych z nadciśnieniem łagodnym w wieku podeszłym (> 65 rż.) uzyskano w ciągu 12 tygodni średnie obniżenie SBP o 27 mm Hg, a DBP o 13,5 mm Hg. U 66,2% chorych uzyskano obniżenie SBP > 20 mm Hg lub DBP > 10 mm Hg.

W przeprowadzonym przez autorów badaniu STIP spadek średnich wartości SBP wyniósł 22,2 mm Hg u mężczyzn i 21,5 mm Hg u kobiet, zaś DBP obniżyło się o 4,8 mm Hg u mężczyzn i o 4,7 mm Hg u kobiet. O ile średni obserwowany przez autorów spadek SBP był zbliżony do wyników innych badań, to spadek DBP był o połowę niższy. Wynika stąd, że indapamid SR 1,5 mg jest szczególnie przydatny w leczeniu ISH, gdyż

obniża znacznie podwyższone SBP, przy niewielkim wpływie na prawidłowe wartości DBP.

W badaniu STIP, po 6 tygodniach, obniżenie stężenia potasu wynosiło 0,18 mmol/l, a suplementację zastosowano u 2,7% mężczyzn i u 1,4% kobiet. W ciągu kolejnych 6 tygodni spadek stężenia potasu u mężczyzn prawie się ustabilizował, a u kobiet wyraźnie się zmniejszył. Także zmniejszyła się liczba osób wymagających suplementacji potasu — łącznie wśród mężczyzn i kobiet — 1,7%.

W badaniu STIP nie wyznaczono grupy kontrolnej, a także nie porównywano efektów leczniczych innych leków hipotensyjnych, natomiast takie badania przeprowadzono na świecie wielokrotnie, także w Polsce (np. [28]). Większą skuteczność hipotensyjną indapamidem SR 1,5 mg stwierdzono w porównaniu z hydrochlorotiazylem 25 mg, amlodypiną 5 mg [16] czy tialoridem [28].

Ważne jest dla pacjenta, a także i dla powodzenia terapii, dawkowanie leku raz na dobę. Jak pokazano w pracy [29], stosowanie się do wskazówek lekarza jest zależne m.in. od tego, jak często zalecano choremu przyjmowanie leku. Przy dawkowaniu leku 2 razy dziennie jedynie 59% chorych stosowało się do zaleceń, zaś przy dawkowaniu 1 raz — 83% pacjentów przestrzegało wskazówek lekarza. W badaniu STIP uzyskano około 100-procentowe współczynniki współpracy chorego, co świadczy o wysokim zdyscyplinowaniu i skrupulatności pacjentów, a także potwierdza akceptację chorych do takiego dawkowania leku Tertensif® SR.

Uzyskane przez autorów wyniki dla grupy mężczyzn i kobiet są podobne, a ich zbieżność świadczy o zacieraniu się różnic w reakcjach organizmów osób w starszym wieku, po 55 roku życia.

## Wnioski

Na podstawie wyników uzyskanych w polskim badaniu skuteczności i tolerancji indapamidem o powolnym uwalnianiu, stosowanego w dawce 1,5 mg przyjmowanej w postaci 1 tabletki dziennie, można stwierdzić, że powyższy lek jest skuteczny w terapii ISH u osób w wieku powyżej 55 lat, jest bardzo dobrze tolerowany, nie powoduje hipokaliemii i jest wygodny w użyciu.

## Podziękowania

Autorzy pragną podziękować wszystkim lekarzom prowadzącym badania w terenie, lekarzom z firmy Servier pośredniczącym między zespołem autorskim a lekarzami terenowymi, a także kolegom odpowiedzialnym za wprowadzanie danych do bazy komputerowej, bez których udziału nie byłoby możliwe przygotowanie niniejszej publikacji.



## Streszczenie

**Wstęp** Izolowane nadciśnienie skurczowe (ISH) stanowi istotny problem zdrowotny społeczeństwa polskiego. W leczeniu ISH spośród wielu leków hipotensyjnych jako leki pierwszego rzutu coraz częściej wybiera się preparaty o przedłużonym działaniu. Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i tolerancji indapamidu o powolnym uwalnianiu w dawce 1,5 mg (Tertensif® SR) w leczeniu chorych w wieku > 55 lat z łagodnym i umiarkowanym ISH.

**Materiał i metody** Badanie przeprowadzono jako wielośrodkową próbę o zasięgu ogólnopolskim w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej. Pacjentów kwalifikowano do programu spośród uczestników badania Pol-WISHE, u których rozpoznano ISH, czyli podczas badania ich średnia wartość ciśnienia skurczowego (SBP) mieściła się w przedziale 140–179 mm Hg, a ciśnienie rozkurczowe (DBP) wynosiło < 90 mm Hg. Leczenie trwało 12 tygodni, w tym czasie pacjent zgłaszał się na 2 wizyty kontrolne: po 6 (W6) i 12 tygodniach (W12). Przez pierwszych 6 tygodni chorzy otrzymywali indapamid SR w dawce 1,5 mg jako jedyny lek hipotensyjny. U chorych, u których podczas wizyty W6 zanotowano wartość SBP równą 160–179 mm Hg, dołączono peryndopryl w dawce 4 mg raz dziennie. Po 12 tygodniach leczenia (wizyta W12) badacze ocenili skuteczność i tolerancję zastosowanej terapii hipotensyjnej oraz dodatkowo proszono chorych o dokonanie własnej oceny tolerancji leczenia.

**Wyniki** Badanie objęło 570 chorych w wieku 56–94 lat (średni wiek 67,5 lat), w tym 61% stanowiły kobiety. Wartości wyjściowe SBP/DBP wynosiły: 160/82 mm Hg. Po 12 tygodniach leczenia średnie wartości ciśnienia wynosiły odpowiednio: 137/77 mm Hg. Średni spadek SBP wyniósł ponad 20 mm Hg, zaś spadek DBP — prawie 5 mm Hg. Redukcja SBP w całej grupie badanych wynosiła 14%, a redukcja DBP — 6%. Analizując skuteczność stosowanej terapii u wszystkich zakwalifikowanych chorych, którzy ukończyli badanie (525 osób), dobrą odpowiedź (tj. spadek SBP > 20 mm Hg przy wartościach DBP < 90 mm Hg) i normalizację ciśnienia tętniczego obserwowano u 70% pacjentów. Średni wskaźnik współpracy chorego podczas wizyty W6 wynosił 98%, natomiast podczas wizyty W12 — 99%. W trakcie badania wystąpienie działań niepożądanych stwierdzono u 26 chorych (< 5%). Związek obserwowanych zdarzeń niepożądanych z leczeniem indapamidem zanotowano u 21 osób (< 4%). Tolerancję leku za dobrą lub bardzo dobrą uznało 99% pacjentów, zaś w ocenie lekarza taką tolerancję stwierdzono u 99% chorych.

**Wnioski** U chorych z łagodnym i umiarkowanym ISH powyżej 55 roku życia indapamid o powolnym uwalnianiu 1,5 mg (Tertensif® SR) skutecznie obniża SBP, będąc równocześnie lekiem bardzo dobrze tolerowanym.

**słowa kluczowe:** izolowane nadciśnienie skurczowe, starsza populacja, działanie indapamidu o powolnym uwalnianiu 1,5 mg

*Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 4, strony 245–254.*

## Piśmiennictwo

1. Antikainen R., Jousilahti P., Tuomilehto J.: Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, stroke, cardiovascular disease and all cause mortality in the middle-aged population. *J. Hypertens.* 1998, 16, 577–583.
2. Kannel W.B., Dawber T.R., Mc Gee D.I.: Perspectives on systolic hypertension. The Framingham Study. *Circulation* 1980, 61, 1179–1182.
3. Witkowska M.: Izolowane nadciśnienie skurczowe — niezależny czynnik zagrożenia powikłaniami secowo-naczyniowymi. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000, 4, 3, 201–207.
4. Howes L.G., Reid C., Bendle R., Weaving J.: The prevalence of isolated systolic hypertension in patients 60 years of age and over attending Australian general practitioners. *Blood Pressure* 1998, 7, 139–143.
5. Sleight P.: Isolated systolic hypertension: The WISHE Study. *Eur. Heart J.* 1999, supl. P, P17–P20.
6. Rywik S., Wągrowka H., Szczesniewska D., Broda G., Włodarczyk P.: Międzynarodowe badanie oceniające częstość izolowanego nadciśnienia skurczowego — część polska: Pol-WISHE. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001, 1, 9–20.
7. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000, supl. B, B1–B34.
8. SHEP 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.
9. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp.: Randomised double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated hypertension. *Lancet* 1997, 350, 757–764.
10. The Sixth Report on the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch. Intern. Med.* 1997, 157, 2413–2446.
11. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension Guidelines Subcommittee. *J. Hypertens.* 1999, 17, 151–183.
12. Carlsen J.E.: Relation between dose of bendrofluzide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990, 300, 975–978.
13. Guez D., Mallion J.M., Degaute J.P. i wsp.: Low-dose antihypertensive therapy with indapamide sustained-release 1.5 mg. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1996, 89, 17–26.
14. Ambrosioni E., Safar M., Degaute J.P. i wsp.: Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained — release indapamide: results of randomised double blind controlled studies. *J. Hypertens.* 1998, 16, 1677–1684.
15. Mallion J.M., Asmar R., Boutelant S. i wsp.: Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide 1.5 mg sustained

release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998, 32, 673–678.

16. 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), S130–S142.

17. Bulpitt C.J., Emeriau J.P., Abate G. i wsp.: Long-term evaluation of efficacy and acceptability of indapamide SR 1.5 mg in the treatment of elderly hypertensive patients. 9<sup>th</sup> European Meeting on Hypertension 1999, 45 (streszczenie).

18. Ames R.P.: A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am. J. Cardiol.* 1996, 77, 12B–16B.

19. Leonetti G.: Long term effects of indapamide: final results of a two-year italian multicenter study in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1990, 65, 17, 67–71.

20. Raggi U., Palumbo P., Moro B., Beuilacqua M., Norbiato G.: Indapamide in the treatment of hypertension in non-insulin dependent diabetes. *Hypertension* 1985, 228, 1392–1603.

21. Harrower A., McFarlane G., Donnelly T., Gray C.E.: Blood pressure and diabetic control. Results of indapamide treatment. *Practitioner* 1984, 228, 1392, 602–603.

22. 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.

23. Sheridan D.J.: Effects of indapamide on left ventricular hypertrophy: a meta-analysis. *Am. J. Cardiol.* 1996, 77, 17B–19B.

24. Komajda M., Grosogeat Y.: Effects of indapamide on left ventricular mass and function in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 1990, 65, 17, 37–42.

25. Senior R., Imbs J.L., Bory M., Amabile G., Raftery E.B.: Comparison of the effects of indapamide with hydrochlorothiazide nifedipine, enalapril and atenolol on left ventricular hypertrophy in hypertension: a double-blind parallel study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993, 22 (supl. 6), 106–110.

26. Ochotny R.: Terapia nadciśnienia tętniczego — zastosowanie małych dawek leku moczopędnego w postaci o powolnym uwalnianiu. *Lek w Polsce* 2000, 10 (118), 29–35.

27. Grodzicki T.: Indapamid o przedłużonym działaniu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku. *Gerontologia Polska* 1999, 7 (2), 31–36.

28. Sznajderman M., Niegowska J.: Diuretyki a zmiany metaboliczne — miejsce indapamidu. *Kard. Pol.* 1996, 45 (supl. II), 18–25.

29. Eisen S.A., Miller D.K., Woodward R.S. i wsp.: The effect of prescribed daily dose frequency on patients medication compliance. *Arch. Intern. Med.* 1990, 150, 1881–1884.