

Preparaty o przedłużonym uwalnianiu leku w terapii nadciśnienia tętniczego: znaczenie kliniczne indapamidu SR 1,5 mg

Sustained Release Formulations in the Treatment of Arterial Hypertension: Clinical Implications of Indapamide SR 1.5 mg

Summary

The primary goal of treatment of the patient with high blood pressure is to achieve the maximum reduction in the total risk of cardiovascular morbidity and mortality. Low-dose diuretics have been reaffirmed as evidence-based first-line therapy in a broad spectrum of patients with hypertension, especially the elderly. Decisions about the management of patients with hypertension should not be based on the level of blood pressure alone, but also on the presence of other risk factors, target-organ damage and cardiovascular disease. Recent guidelines stress the importance of using lower dosages and therapies that provide 24-hour blood pressure control with once-daily administration. Sustained release formulations offer several potential advantages in comparison to immediate release formulations. These include an improved plasma concentration-time profile and an adequately high trough:peak ratio which may therefore provide more consistent 24-hour BP reduction, with attenuation of early morning blood pressure surges and maximal target organ protection. The recently developed sustained release formulation of indapamide allows use of a lower daily dosage of the drug, thereby improving its efficacy:safety ratio in comparison with immediate release formulations. Clinical studies have confirmed the efficacy of indapamide SR 1.5 mg daily in lowering elevated blood pressure. Indapamide SR 1.5 mg shows an improved efficacy-tolerability profile, with excellent 24-hour effects

on blood pressure and important properties with regard to left ventricular hypertrophy.

key words: hypertension, sustained release formulation, treatment, diuretics, indapamide

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 1, pages 1–10.

Wstęp

Skuteczność wczesnego rozpoznania choroby nadciśnieniowej i wdrożenia postępowania leczniczego poprawiła się w ciągu ostatnich 20 lat zarówno w krajach Ameryki Północnej, jak i Europy Zachodniej. W badaniach NHANES (Stany Zjednoczone) świadomość choroby wzrosła z 51% w latach 1976–1980 do 73% w okresie 1988–1991; w tym samym czasie zwiększyła się częstość leczenia nadciśnienia tętniczego z 31% do 55% [1]. Pomimo wzrostu wykrywalności i częstości leczenia, wyniki terapii są dalekie od ideału. Odsetek osób leczonych, u których uzyskano ciśnienie poniżej 140/90 mm Hg, wynosi około 27% w Stanach Zjednoczonych [1], a w Polsce nie przekracza 10% [2, 3].

Redukcja ciśnienia tętniczego przynosi korzyści kliniczne we wszystkich grupach wiekowych [4, 5], polegające na zmniejszeniu liczby udarów mózgu i — w mniejszym stopniu — przypadków choroby wieńcowej [5, 6]. W najnowszych badaniach wykazano ponadto, że leczenie nadciśnienia może opóźnić rozwój demencji starczej [7]. Wyniki dużych prób klinicznych, w których badano efekty terapii hipotensyjnej, są gorsze od oczekiwanych. Rozczarowanie przyniosła zwłaszcza stosunkowo mała redukcja chorobowości i śmiertelności związanej z chorobą wieńcową. Wśród możliwych przyczyn tego zjawiska wy-

Adres do korespondencji:
dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (058) 349–25–44, 341–74–81, faks: (058) 341–74–81
e-mail: knark@amg.gda.pl

mienia się pewne działania niepożądane zastosowanych leków (np. diuretyków tiazydowych i β -blokerów), które z powodu negatywnego wpływu na parametry metaboliczne mogą niwelować korzyści wynikające z terapii. Wśród innych przyczyn niezadowolającej prewencji powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego wymienia się brak skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego w ciągu 24-godzinnych okresów dawkowania leków [8, 9].

Osiągnięcie całodobowej kontroli ciśnienia tętniczego uważa się za jeden z najważniejszych sposobów maksymalizacji korzyści leczenia hipotensyjnego. Dlatego też najnowsze kierunki badań dotyczą takiego opracowania dawek i preparatów, które zapewniłyby pełną normalizację ciśnienia krwi w ciągu 24 h. Celem niniejszego omówienia jest przedstawienie roli preparatów o przedłużonym uwalnianiu leku w terapii nadciśnienia tętniczego, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia klinicznego indapamidu SR 1,5 mg.

Najnowsze zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego — miejsce leków moczopędnych

W najnowszych zaleceniach wiele uwagi poświęca się zagadnieniom klinicznej oceny i leczenia nadciśnienia tętniczego. Decyzja o podjęciu leczenia obniżającego ciśnienie nie opiera się na samej tylko jego wartości, ale wymaga oceny klinicznej ryzyka sercowo-naczyniowego [10].

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

Na podstawie wysokości ciśnienia tętniczego, dodatkowych czynników ryzyka, występowania zmian narządowych oraz współistnienia innych chorób można określić ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu najbliższych 10 lat. Stanowisko WHO/ISH [10] wyodrębnia następujące grupy ryzyka:

- grupa niskiego ryzyka (prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu < 15%),
- grupa umiarkowanego ryzyka (ryzyko: 15–20%),
- grupa wysokiego ryzyka (ryzyko: 20–30%),
- grupa bardzo wysokiego ryzyka (ryzyko: > 30%).

Do grupy małego ryzyka należą chorzy z nadciśnieniem tętniczym I stopnia, bez jakichkolwiek dodatkowych czynników ryzyka. Grupa umiarkowanego ryzyka obejmuje chorych z nadciśnieniem II stopnia, bez dodatkowych czynników ryzyka oraz z nadciśnieniem I i II stopnia z jednym lub dwoma dodatkowymi czynnikami ryzyka.

W grupie wysokiego ryzyka znajdują się chorzy z cukrzycą lub uszkodzeniem narządowym albo z nadciśnieniem III stopnia, bez dodatkowych czynników ryzyka. Do grupy bardzo wysokiego ryzyka należą chorzy z nadciśnieniem III stopnia i z innymi czynnikami ryzyka oraz wszyscy pacjenci z jawnymi klinicznie chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Stopień ryzyka powikłań wpływa na wybór terapii hipotensyjnej. O ile w grupach małego i umiarkowanego ryzyka terapia może ograniczyć się do modyfikacji stylu życia, o tyle w grupach wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka konieczne jest natychmiastowe włączenie leczenia farmakologicznego.

Metody oceny skuteczności terapii hipotensyjnej

Wyniki leczenia można ogólnie podzielić na doraźne, pośrednie i odległe (tab. I). Wyniki doraźne są oceniane w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy leczenia. Należą do nich: obniżenie ciśnienia tętniczego do zaplanowanych wartości, brak działań niepożądanych lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, poprawa jakości życia, stosowanie się pacjenta do zaleceń terapeutycznych oraz ogólne zadowolenie pacjenta i lekarza z leczenia [11–13]. Wyniki pośrednie (nazywane czasem „celami zastępczymi”) określane są na podstawie oceny funkcji nerek i serca, obecności przerostu lewej komory serca (LVH — *left ventricular hypertrophy*), miażdżycy, dławicy piersiowej, tolerancji glukozy i poziomu lipidów w osoczu [12, 13]. Odległe wyniki leczenia ocenia się na podstawie występowania powikłań sercowych, naczyniowo-mózgowych i nerkowych prowadzących lub nieprowadzących do śmierci [12, 13].

Z oczywistych powodów pomiary wyników odległych nie mają zastosowania w codziennej opiece nad chorymi — zamiast nich wykorzystuje się wyniki pośrednie [13]. Coraz większe znaczenie przypisuje się przerostowi lewej komory, który jest ważnym wskaźnikiem chorobowości sercowo-naczyniowej, a którego ustępowanie pod wpływem leczenia nadciśnienia przynosi wymierne korzyści [12–14].

Cele terapii hipotensyjnej

Przedstawione powyżej sposoby oceny wyników leczenia hipotensyjnego jednoznacznie wskazują, że skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego nie może być jedynym celem terapii. Leczenie hipotensyjne powinno poprawiać jakość życia, wywierać korzystny wpływ na zaburzenia hemodynamiczne, metaboliczne i neuroendokrynne, prowadzić do regresji wtórnych do nadciśnienia zmian narządowych, a co najważniejsze — zmniejszać chorobowość i śmiertelność.

Tabela I Parametry oceny doraźnych, pośrednich i odległych wyników leczenia nadciśnienia tętniczego (za zezwoleniem, na podstawie Webera i Radensky'ego [12])

Table I Parameters for evaluation of immediate, mediumterm and longterm results of antihypertensive therapy (adapted with permission from Weber i Radensky [12])

<p>Parametry oceny wyników doraźnych</p> <p>Pomiary ciśnienia (gabinetowe; 24-godzinne) Zmiana trybu życia (dieta, masa ciała, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, sport) Działania niepożądane/przestrzeganie zaleceń terapeutycznych Rutynowe badania laboratoryjne (elektrolity, glukoza, parametry funkcji nerek) Jakość życia (ocena pacjenta, współmałżonka lub opiekuna) Zadowolenie z leczenia</p> <p>Parametry oceny wyników pośrednich (osiągnięcia „celów zastępczych”)</p> <p>Metaboliczne czynniki ryzyka (lipidogram, tolerancja glukozy) Stan nerek (funkcja, białkomocz/mikroalbuminuria) Stan serca (niedokrwienie, struktura/funkcja lewej komory, zaburzenia rytmu) [wywiad, EKG, echokardiografia, badanie dopplerowskie] Kliniczne objawy miażdżycy (dławica piersiowa, zwężenie tętnicy szyjnej, zwężenie tętnicy nerkowej, zmiany na dnie oka)</p> <p>Parametry oceny wyników odległych (mogą nie ujawniać się latami)</p> <p>Śmiertelność (z przyczyn sercowo-naczyniowych i ogólna) Powikłania sercowe (dławica piersiowa, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu i inne) Powikłania naczyniowo-mózgowe (udar, przemijające niedokrwienie mózgu) Powikłania nerkowe (niewydolność, miażdżycza tętnic nerkowych) Miażdżycza naczyń obwodowych Nadciśnieniowe uszkodzenie aorty</p>
--

Dzięki terapii przeciwnadciśnieniowej można osiągnąć względne obniżenie ryzyka udaru o około 40%, a choroby wieńcowej (CHD — *coronary arterial disease*) o 15% we wszystkich grupach pacjentów. Nowe zalecenia zachęcają lekarzy do wybierania takich sposobów leczenia, które u wybranego chorego umożliwiłyby bezwzględne obniżenie ryzyka (tab. II). Bezwzględna korzyść z leczenia zależy od wielkości ryzyka przed leczeniem i stopnia obniżenia ciśnienia tętniczego pod wpływem leczenia. Na przykład obniżenie ciśnienia o 10/5 mm Hg, które u pacjenta z grupy niskiego ryzyka (tj. < 15%) zmniejsza zagrożenie udarem o 40%, przyniesie niewielkie bezwzględne zmniejszenie ryzyka (redukcja o 40% z niespełna 1,5% na rok oznacza bezwzględną korzyść z leczenia mniejszą od 0,6% rocznie). Tymczasem u pacjenta z grupy bardzo wysokiego ryzyka (> 3% na rok) redukcja ryzyka o 40% przynosi bardzo wyraźną korzyść — bezwzględne obniżenie ryzyka o co najmniej 12% w ciągu 10 lat.

Leki moczopędne w monoterapii i terapii skojarzonej

W międzynarodowych zaleceniach leczenie nadciśnienia za pomocą leków moczopędnych zostało uznane za skuteczną metodę terapii pierwszego rzutu [1, 10]. Przez wiele lat diuretyki były najczęściej stosowanymi lekami hipotensyjnymi. Częstość ich

stosowania radykalnie się zmniejszyła na początku lat 90., ale od kilku lat grupa tych leków przeżywa renesans. Istnieją trzy zasadnicze powody coraz częstsze stosowania diuretyków.

Po pierwsze, diuretyki okazały się skuteczne w terapii nadciśnienia tętniczego nawet w wypadku stosowania dawek znacznie niższych od tych z lat 60. i 70. Leczenie oparte na małych dawkach leków moczopędnych zmniejsza ryzyko ich niekorzystnego wpływu na gospodarkę elektrolitową, węglowodanową i metabolizm lipidów [15–18].

Po drugie, podawanie jednego leku w większości przypadków nie jest wystarczające do uzyskania normalizacji ciśnienia. W razie niepowodzenia terapii początkowej nie sugeruje się zwiększania dawki, ale wprowadzenie kombinacji małych dawek leków przeciwnadciśnieniowych [1, 10]. Dlatego też pożądaną cechą leków hipotensyjnych jest możliwość wykorzystania ich w terapii skojarzonej. Małe dawki diuretyków stosowane podczas leczenia skojarzonego w kombinacji z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi wykazują addycyjne działanie hipotensyjne. Bardzo dobrą kombinację tworzą na przykład lek moczopędny i inhibitor konwertazy angiotensyny.

Po trzecie, korzystny wpływ leczenia diuretykami na chorobowość i śmiertelność, zwłaszcza u chorych w wieku podeszłym, został udokumentowany w licznych badaniach klinicznych [19–21]. Skuteczność diu-

Tabela II Ryzyko bezwzględne i wpływ leczenia hipotensyjnego na ryzyko sercowo-naczyniowe (zaadaptowano na podstawie zaleceń WHO/ISH [10])

Table II Influence of antihypertensive therapy on cardiovascular risk (adopted from WHO/ISH guidelines [10])

	Bezwzględne ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu 10 lat (%)	Bezwzględny wpływ leczenia (incydenty, którym zapobiegło leczenie na 1000 pacjentolat)	
		Obniżenie RR o 10/5 mm Hg	Obniżenie RR o 20/10 mm Hg
Niskie ryzyko	< 15	< 5	< 9
Średnie ryzyko	15–20	5–7	8–11
Wysokie ryzyko	20–30	7–10	11–17
Bardzo wysokie ryzyko	> 30	> 10	> 17

retyków w prewencji powikłań nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym ma niezwykle istotne znaczenie praktyczne ze względu na znaczną częstość nadciśnienia tętniczego w tej populacji (> 60%). Ponieważ większość chorych w wieku podeszłym należy do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, leczenie diuretykami wiąże się ze znacznym obniżeniem bezwzględnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Leki moczopędne zmniejszają ryzyko niewydolności serca w przybliżeniu o połowę [22].

Bogata dokumentacja naukowa zdecydowała o tym, że w najnowszych zaleceniach WHO/ISH nadciśnieniu u pacjentów w podeszłym wieku nadaje się status „bezwzględnego” wskazania do stosowania leków moczopędnych. W najnowszych wytycznych WHO/ISH małe dawki leków moczopędnych są zalecane także chorym z nadciśnieniem i współistniejącą cukrzycą [10]. Stanowisko to jest dyskusyjne ze względu na możliwość niekorzystnego wpływu diuretyków tiazydowych na metabolizm lipidów i węglowodanów.

Leki hipotensyjne o długim okresie działania

Najnowsze stanowisko WHO/ISH podkreśla korzyści wynikające ze stosowania leków zapewniających skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego przez 24 h przy podawaniu raz dziennie. Zaletą takich leków jest lepsze przestrzeganie przez chorego zaleceń lekarskich oraz zmniejszenie wahań ciśnienia tętniczego, co może w większym stopniu chronić przed wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych i rozwojem zmian narządowych. Pojedyncza dawka dobową powinna zachować co najmniej 50% maksymalnego działania pod koniec 24-godzinnej dawki [1]. Preparaty długo działające mają przewagę nad krótko działającymi; ich korzystną cechą jest czas działania przekraczający 24 h, ponieważ wielu pacjentów co najmniej raz w tygodniu zapomina zażyć lek [1]. Wydaje się, że szczególnie korzyści przynoszą leki zapewniające skuteczną całodobową kontrolę ciśnienia, które wykazują inne działania mogące odgrywać istotną rolę w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych (tab. III).

Tabela III Cechy leku hipotensyjnego wpływające na jego skuteczność w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego

Table III Features of a hypotensive drug influencing its efficacy in prevention of cardiovascular complications of hypertension

Równomierna, całodobowa kontrola ciśnienie krwi przy podawaniu raz dziennie
Dobra tolerancja przez chorych
Korzystny wpływ na choroby współistniejące
Przywracanie prawidłowej funkcji i struktury naczyń krwionośnych oraz lewej komory
Korzystny wpływ na funkcję nerek oraz gospodarkę lipidową i węglowodanową
Brak niepożądanych interakcji z innymi lekami
Przydatność w terapii skojarzonej
Zmniejszenie ryzyka chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych

Zalety preparatów o przedłużonym uwalnianiu leku w terapii nadciśnienia tętniczego

Jak już wspomiano, leczenie nadciśnienia nie zmniejszyło w oczekiwany sposób częstości choroby wieńcowej serca, co może się wiązać z nieskuteczną kontrolą dobowych wahań ciśnienia u osób leczonych. Zmienność ciśnienia tętniczego jest istotnym i niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań narządowych [23]. Prawdopodobieństwo powikłań sercowo-naczyniowych jest większe u chorych z podwyższonymi wartościami ciśnienia w nocy. Częstość incydentów sercowo-naczyniowych jest największa w godzinach porannych, gdy skuteczność hipotensyjna zwykłych leków stosowanych w jednej dawce dobowej jest najmniejsza [8, 23, 24].

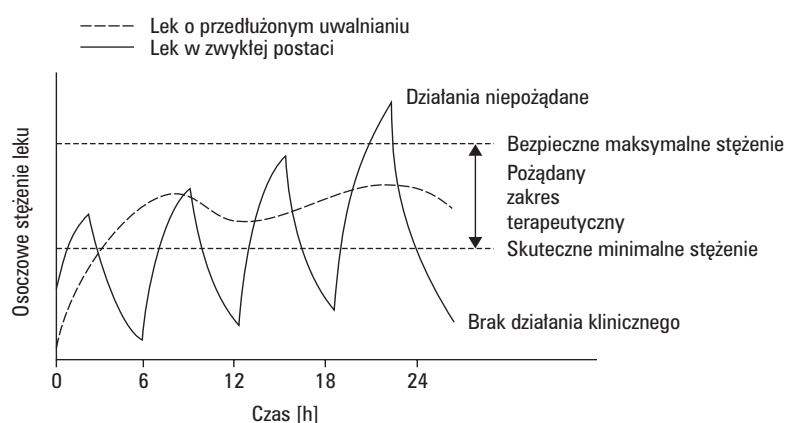
W ostatnich latach wzrosło znaczenie oceny stosunku *trough/peak* jako wskaźnika skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego. Preparaty hipotensyjne o przedłużonym uwalnianiu leku (SR), które wykazują lepszy profil zależności stężenia substancji aktywnej w osoczu od czasu i dostatecznie wysoki stosunek *trough/peak*, mogą zapewnić stabilną całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego. Dzięki kontrolowaniu parametrów uwalniania stosowanie leków SR stwarza możliwość korzystnej modyfikacji terapii, z jednoczesnym zmniejszeniem ryzyka niektórych działań niepożądanych [25–29].

Celem opracowania preparatów SR jest osiągnięcie takiej kontroli nad szybkością i czasem uwalniania leku, aby absorpcja i dystrybucja leku były wiel-

kościami przewidywalnymi, prowadzącymi do osiągnięcia reakcji o kinetyce rzędu zero, tzn. stałe uwalnianie leku w czasie [27, 28]. Główną korzyścią farmakokinetyczną, związaną ze stosowaniem doustnych preparatów charakteryzujących się długotrwałym uwalnianiem, jest bardziej wyrównany profil stężenia leku w osoczu [30] i rzadsze sytuacje, w których chwilowe stężenie leku (lub jego aktywnych metabolitów) jest wyższe albo niższe od zakresu stężeń terapeutycznych (ryc. 1).

Dzięki preparatom SR, leki o względnie krótkim czasie połowicznej eliminacji, które zwykle stosuje się kilka razy dziennie, można stosować raz lub 2 razy na dobę. Skuteczność tak podawanych leków jest porównywalna ze skutecznością zwykłych preparatów (IR), a częstość działań niepożądanych — mniejsza [27]. W przypadku leków, których wewnętrzną cechą jest długi czas półtrwania, zwykle podawanych raz na dobę, zastosowanie preparatu SR przyczyni się do zmniejszenia wahań stężenia leku i w konsekwencji pozwoli zmniejszyć ilość leku potrzebną do uzyskania odpowiedniej reakcji klinicznej.

Preparaty SR mogą też korzystnie wpływać na współpracę pacjenta z lekarzem. Wydłużenie okresu działania w przypadku leku, który zwykle wymagał zażywania kilku dawek dziennie, na pewno poprawia współpracę. W porównaniu z lekami dawkowanymi zwykle raz dziennie preparaty SR wykazują przewagę, polegającą na dodatkowej ochronie w okresie, kiedy chory opuszcza jedną z codziennych dawek. Jest to możliwe dzięki łagodnemu zanikaniu działania przeciwnadciśnieniowego w przypadku pre-



Rycina 1. Teoretyczne krzywe zależności osoczkowego stężenia od czasu dla leku w zwykłej postaci (linia ciągła) podawanego 4× na dobę i tego samego leku podawanego w postaci o przedłużonym uwalnianiu (linia przerywana). Stężenie leku w postaci o przedłużonym uwalnianiu osiągnęło *plateau* bez przekraczania bezpiecznego maksymalnego stężenia i skutecznego minimalnego stężenia, do którego dochodziło podczas podawania leku w zwykłej postaci (przedrukowane za zgodą [25])

Figure 1. Theoretical plasma concentration-time profiles for a relatively short-acting drug normally administered 4 times daily (conventional formulation) and for the same drug given via a sustained release formulation once daily. The plateau concentration achieved with the sustained formulation avoids the occurrence of concentrations above the maximum safe level and below the minimum effective level with the conventional formulation (after Kellaway [25], with permission)

paratów o wysokim współczynniku *trough/peak*, w przeciwieństwie do preparatów o niskim współczynniku [31].

Podsumowując, preparaty SR mogą zapewnić lepszą 24-godziną kontrolę ciśnienia tętniczego, przy korzystniejszym stosunku skuteczności do bezpieczeństwa i mniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych osiągnięciem stężenia maksymalnego. Liczne zalety preparatów SR (tab. IV) oraz dostępność leków z różnych grup terapeutycznych (np. antagonistów wapnia, β -blokerów, a ostatnio także leków moczopędnych) w tej postaci wpłynęły w znacznym stopniu na ich kliniczne zastosowanie [27].

Próby kliniczne z indapamidem SR 1,5 mg

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, zalecającymi stosowanie małych dawek leków hipotensyjnych (zwłaszcza diuretyków), opracowano preparat zawierający małą dawkę indapamidu, charakteryzujący się przedłużonym uwalnianiem leku.

Konwencjonalny preparat indapamidu a diuretyki tiazydowe

Indapamid — nietiazydowy lek moczopędny — pod wieloma względami wykazuje przewagę nad typowymi diuretykami tiazydowymi. Niedawno przeprowadzona metaanaliza wykazała, że konwencjonalny preparat indapamidu nie wpływa niekorzystnie na skład lipidów osocza, podczas gdy porównywane z nim dawki diuretyków tiazydowych podwyższają stężenie cholesterolu i trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowych [32]. Ponadto indapamid okazał się lekiem bezpieczniejszym od tiazydów u chorych z upośledzoną funkcją nerek. W ciągu 2-letniego okresu leczenia klirens kreatyniny wzrósł o 28,5%

Tabela IV Potencjalne zalety preparatów o przedłużonym uwalnianiu leku w terapii nadciśnienia tętniczego
Table IV Potential advantages of sustained release formulation in the treatment of hypertension

<p>Lepsza 24-godzinna kontrola ciśnienia tętniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zmniejszenie się wahań ciśnienia tętniczego w ciągu doby – ograniczenie wzrostu ciśnienia tętniczego we wczesnych godzinach porannych – maksymalna ochrona narządowa <p>Osiągnięcie efektu klinicznego za pomocą mniejszej dawki dobowej</p> <p>Korzystniejszy stosunek skuteczności do bezpieczeństwa</p> <p>Poprawa akceptacji terapii przez chorego</p>

u pacjentów przyjmujących indapamid, natomiast zmniejszył się o 17,4% u pacjentów otrzymujących hydrochlorotiazyd [33]. Metaanaliza wyników badań poświęconych wpływowi indapamidu na LVH wykazała istotne zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory pod wpływem terapii [34]. Efekt ten wykazuje tylko nieznaczną korelację ze zmianą ciśnienia tętniczego, co sugeruje, że korzystny wpływ indapamidu na regresję LVH jest w dużej mierze niezależny od jego działania hipotensyjnego [35].

Opracowanie preparatu indapamidu o przedłużonym uwalnianiu umożliwiło zmniejszenie dawki dobowej leku, co — w porównaniu z preparatami o natychmiastowym uwalnianiu — zwiększyło bezpieczeństwo terapii.

Program ustalania dawki postaci SR indapamidu — porównanie z preparatem konwencjonalnym

W celu określenia najwłaściwszej dawki indapamidu SR przeprowadzono badanie wielośrodkowe. Badanie to miało przede wszystkim za zadanie znalezienie najmniejszej dawki, która powodowałaby obniżenie ciśnienia porównywalne z działaniem konwencjonalnego indapamidu IR 2,5 mg, ale z mniejszym wpływem na stężenie K^+ w surowicy [36]. Reakcję na placebo i różne dawki indapamidu oceniano przed ich zażyciem na podstawie pomiaru ciśnienia metodą mankietową i 24-godziną metodą ambulatoryjną (ABP — *ambulatory blood pressure*). Oceniano wartość i czas utrzymywania się obniżonego ciśnienia w grupie chorych otrzymujących placebo, indapamid IR 2,5 mg oraz 3 dawki indapamidu SR: 2,5 mg, 2 mg i 1,5 mg. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy przeciwnadciśnieniowym działaniem indapamidu IR 2,5 mg i SR 1,5 mg ani w pozycji leżącej, ani w stojącej. Po 2 miesiącach leczenia średnie obniżenie ciśnienia, skorygowane względem wartości wyjściowej, wynosiło 18/10 mm Hg w grupie przyjmującej indapamid IR 2,5 mg i 19/11 mm Hg w grupie przyjmującej indapamid SR 1,5 mg.

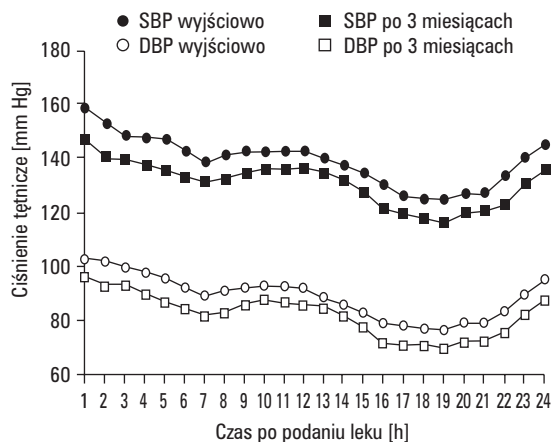
Drugim wielośrodkowym badaniem objęto 405 pacjentów w wieku 18–70 lat, u których pod koniec wstępnego okresu przyjmowania placebo (metodą ślepej próby) w pozycji leżącej występowało ciśnienie rozkurczowe równe 95–114 mm Hg [37]. Następnie pacjentów podzielono metodą randomizacji na 2 grupy, w których przez 3 miesiące kontynuowano leczenie indapamidem IR 2,5 mg ($n = 205$) albo indapamidem SR 1,5 mg ($n = 200$). Indapamid IR 2,5 mg i indapamid SR 1,5 mg wykazały równoważne działanie hipotensyjne. Po roku leczenia, przeciwnadciśnieniowe działanie indapamidu SR 1,5 mg wyraźnie się utrzymywało. Podczas wszystkich wizyt kontrolnych pomiędzy 3. a 12. miesiącem ciśnienie

rozkurczowe było niższe od 95 mm Hg u 91,8% pacjentów otrzymujących indapamid SR 1,5 mg w jednej dawce dobowej.

Chociaż badanie porównawcze indapamidu IR 2,5 mg oraz indapamidu SR 1,5 mg i badanie poświęcone określeniu dawki wykazały, że obydwa preparaty podobnie obniżają ciśnienie, pomiędzy dwoma grupami zauważono wyraźną różnicę w liczbie pacjentów, u których poziom K^+ w surowicy obniżał się poniżej 3,4 mmol/l [35–37]. Wprawdzie klinicznie istotna hipokaliemia (z poziomem K^+ w surowicy < 3 mmol/l) zdarzała się bardzo rzadko ($< 3\%$), niezależnie od stosowanego preparatu, to jednak wśród chorych przyjmujących indapamid SR 1,5 mg u 11% pacjentów w programie poświęconym określeniu dawki oraz u 9% pacjentów w programie porównawczym stężenie K^+ w surowicy obniżało się poniżej 3,4 mmol/l. Wśród osób leczonych indapamidem IR 2,5 mg odpowiednie liczby wynosiły 29% i 24% (dla programu określania dawki $p = 0,014$; dla programu porównawczego $p = 0,001$). Zatem zastosowanie nowego preparatu, indapamidu SR, doprowadziło do ponad 50-procentowego zmniejszenia liczby pacjentów, u których poziom K^+ w surowicy obniżał się do wartości $< 3,4$ mmol/l w ciągu 2–3 miesięcy leczenia. Podczas 9-miesięcznej fazy wydłużonego leczenia w badaniu porównawczym odsetek pacjentów z umiarkowaną hipokaliemią (K^+ w surowicy $< 3,4$ mmol/l) po roku leczenia był jeszcze mniejszy (2,3%). Spośród pacjentów, u których pod koniec podwójnie ślepej fazy programu występowało stężenie K^+ w surowicy wyższe od 3,4 mmol/l, u 91,5%, nie stwierdzono obniżenia poziomu K^+ pod koniec fazy będącej przedłużeniem programu [36].

Współczynnik *trough/peak* indapamidu SR

Dane pochodzące z całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego służyły do określenia stosunku *trough/peak* dla każdego pacjenta oraz dla całej grupy, zgodnie z wcześniej stosowanymi metodami [38]. W programie określania dawki maksymalny dzienny spadek ciśnienia rozkurczowego (skorygowany w stosunku do placebo) wynosił 9,5 mm Hg (*peak*), a po 23–24 h od podania leku — 8,1 mm Hg (*trough*) (ryc. 2). Stosunek *trough/peak* dla grupy, wyliczony na podstawie ciśnienia rozkurczowego, wynosił 85%, a wyliczony na podstawie ciśnienia skurczowego — 89% [37]. Wartości otrzymane w badaniu indapamidu SR 1,5 mg doskonale spełniają kryteria dotyczące stosunku *trough/peak* zalecane w międzynarodowych wytycznych [10] oraz przez amerykański urząd FDA (*Food and Drug Administration*) [39, 40].



Rycina 2. Średnie 24-godzinne wartości ciśnienia tętniczego u 57 chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, którzy otrzymywali indapamid SR 1,5 mg przez 3 miesiące (przedrukowane za zgodą [37])

Figure 2. Mean 24-hour ambulatory blood pressure responses in 57 patients with mild to moderate essential hypertension who received indapamide sustained release 1.5 mg daily for a period of 3 months (after Maillion et al., [37] with permission)

Porównanie skuteczności przeciwnadciśnieniowej w stosunku do amlodypiny i hydrochlorotiazidu u pacjentów w podeszłym wieku

Prospektywnym porównaniem skuteczności przeciwnadciśnieniowej indapamidu SR 1,5 mg, amlodypiny 5 mg i hydrochlorotiazidu 25 mg objęto 605 chorych w wieku podeszłym (> 65 lat) z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym [41]. Kryteria randomizacji spełniło 524 pacjentów (średni wiek 72,4 lat; 37% mężczyzn). Izolowane nadciśnienie skurczowe rozpoznano u 128 pacjentów (ciśnienie skurczowe 160–210 mm Hg i rozkurczowe < 95 mm Hg). Następnie przez 3 miesiące pacjenci otrzymywali leki zgodnie z randomizacją: indapamid SR 1,5 mg ($n = 178$), hydrochlorotiazyd 25 mg ($n = 171$) lub amlodypinę 5 mg ($n = 175$) w jednej dawce dobowej.

Średnie obniżenie ciśnienia mierzonego w pozycji leżącej, oceniane w stosunku do wartości wyjściowej, wynosiło: 23/12 mm Hg dla indapamidu SR 1,5 mg, 19/11 mm Hg dla hydrochlorotiazidu 25 mg i 22/11 mm Hg dla amlodypiny 5 mg (tab. V). Odsetek pacjentów, którzy korzystnie zareagowali na leczenie (obniżenie ciśnienia mierzonego w pozycji leżącej do wartości $< 160/90$ mm Hg albo obniżenie ciśnienia $> 20/10$ mm Hg) w tych samych grupach wynosił odpowiednio 79%, 79% i 78% [41]. Pomiędzy 3 grupami terapeutycznymi nie stwierdzono znamiennych różnic pod względem wyników leczenia, jednak w podgrupie pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym skuteczność indapamidu SR 1,5 mg była podobna do amlodypiny 5 mg, podczas gdy hydrochlorotiazyd 25 mg wy-

Tabela V Porównanie wartości obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mierzonego w pozycji leżącej po 3 miesiącach leczenia indapamidem SR 1,5 mg (INDP), hydrochlorotiazylem 25 mg (HCTZ) i amlodypiną 5 mg (AMLDP) osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) chorujących na nadciśnienie tętnicze (przedrukowane za zgodą [35])

Table V Comparative reductions from baseline in systolic and diastolic supine blood pressure after 3 months' treatment with indapamide SR 1.5 mg (INDP), hydrochlorothiazide 25 mg (HCTZ) and amlodipine 5 mg (AMLDP) in elderly (aged ≥ 65 years) patients with hypertension

	INDP	HCTZ	AMLDP
Średnie obniżenie ciśnienia	23/12	19/11	22/11
Odsetek pacjentów, którzy korzystnie zareagowali na leczenie (%)	79	79	78

kazywał mniejszy wpływ na ciśnienie skurczowe niż indapamid albo amlodypina. W ocenie tolerancji leku najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane: obrzęki obwodowe po amlodypinie (7,4%) oraz bóle pleców po hydrochlorotiazydzie (5,8%) i indapamidzie (1,7%).

Porównanie wpływu indapamidu SR 1,5 mg i enalaprylu na regresję przerostu lewej komory serca — program LIVE

Program LIVE (*LVH: Indapamide Versus Enalapril*) był badaniem wielośrodkowym, w którym porównywano wpływ 12-miesięcznego leczenia indapamidem SR 1,5 mg ($n = 205$) i enalaprylem 20 mg ($n = 206$) na wskaźnik LVM (LVMI — *left ventricular mass index*) u pacjentów z nadciśnieniem powikłanym z powodu LVH (LVMI > 120 g/m² u mężczyzn i > 100 g/m² u kobiet) [42]. Zaletą tego badania było zastosowanie centralnej oceny badań echokardiograficznych metodą ślepej próby [43].

Skuteczność obydwu leków w zakresie obniżania ciśnienia była porównywalna: średnie obniżenie ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej, po skorygowaniu w stosunku do wartości wyjściowych, wynosiło 25/13 mm Hg w grupie indapamidu SR 1,5 mg i 25/12 mm Hg w grupie enalaprylu. Indapamid SR 1,5 mg, w przeciwieństwie do enalaprylu, spowodował istotną redukcję LVMI (średnie zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej 8,4 g/m² po 9 ± 4 miesiącach leczenia, $p < 0,001$).

Profil tolerancji i bezpieczeństwo podczas leczenia indapamidem SR 1,5 mg

Dotychczas opublikowane programy kliniczne potwierdzają doskonały profil tolerancji indapamidu SR 1,5 mg. Lek ten nie wykazywał niepożądanego wpływu na stężenia glukozy i lipidów w surowicy, a także na funkcję nerek. Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi były bóle i zawroty głowy, nie odnotowano natomiast żadnego przypadku hipotenzji ortostatycznej [35].

Podsumowanie

Preparaty o przedłużonym uwalnianiu leku, mogące zapewnić skuteczną kontrolę ciśnienia przez 24 h przy podawaniu raz dziennie są obecnie szczególnie zalecane w terapii nadciśnienia tętniczego. Stosowanie indapamidu SR 1,5 mg, leku pozbawionego niekorzystnego wpływu na profil lipidowy, stężenie glukozy i elektrolitów w surowicy, umożliwia poprawę skuteczności długoterminowej terapii, a zarazem zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych przy jednoczesnej poprawie akceptacji leczenia przez pacjentów. Będąc w toku badania HYVET ma udzielić odpowiedzi na pytanie, czy korzyści z leczenia indapamidem SR 1,5 mg dotyczą także pacjentów powyżej 80 roku życia.

Streszczenie

Najważniejszym celem terapii hipotensyjnej jest zmniejszenie chorobowości i śmiertelności chorych na nadciśnienie tętnicze. Małe dawki diuretyków, których korzystny wpływ na chorobowość i śmiertelność został szczegółowo udokumentowany, traktuje się jako terapię pierwszego rzutu u chorych na nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza w wieku podeszłym. Decyzja o sposobie leczenia nadciśnienia tętniczego obniżającego ciśnienie nie opiera się tylko na samej jego wartości, ale wymaga oceny występowania innych czynników ryzyka, powikłań narządowych i chorób układu sercowo-naczyniowego. Najnowsze stanowisko WHO/ISH podkreśla korzyści wynikające ze stosowania leków zapewniających skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego przez 24 h przy podawaniu raz dziennie. Preparaty o przedłużonym uwalnianiu (SR), w porównaniu z preparatami konwencjonalnymi, posiadają wiele zalet. Wykazują lepszy profil zależności stężenia substancji aktywnej w osoczu od czasu i dostatecznie wysoki stosunek *trough/peak*, dzięki czemu mogą zapewnić stabilną całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego, ograniczenie wzrostu ciśnienia

tętniczego we wczesnych godzinach porannych oraz maksymalną ochronę narządową. Opracowanie preparatu indapamidu o przedłużonym uwalnianiu umożliwiło zmniejszenie dawki dobowej leku, co — w porównaniu z preparatami o natychmiastowym uwalnianiu — zwiększyło bezpieczeństwo terapii. Badania kliniczne wykazały znaczną skuteczność hipotensyjną indapamidu SR 1,5 mg. Lek ten charakteryzuje się bardzo korzystnym stosunkiem skuteczności do bezpieczeństwa, doskonałą kontrolą całodobowego ciśnienia tętniczego i skutecznością w regresji przerostu mięśnia lewej komory serca.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, przedłużone uwalnianie, leczenie, diuretyki, indapamid

Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 1, strony 1–10.

Piśmiennictwo

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch. Intern. Med.* 1997, 157, 2413–2446.
2. Rywik S.: Epidemiologia nadciśnienia tętniczego. *Terapia* 1999, 7, 3–10.
3. Krupa-Wojciechowska B i wsp.: „Mierz ciśnienie raz w roku” — Próba prewencji nadciśnienia tętniczego w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 1997, 1, 56–59.
4. Hansson L.: Cardioprotective potential of antihypertensives. *Am. J. Hypertens.* 1995, 8, 49S–52.
5. Hansson L.: Success in the treatment of hypertension: a status report. *J. Hypertens.* 1997, 15 Supl. 2, S11–15.
6. Hansson L.: Issues in the treatment of hypertension: current and future perspectives. *Cardiology* 1997, 88 Supl. 1, 47–53.
7. Forette F., Seux M-L., Staessen J.A. i wsp.: On behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998, 352, 1347–1351.
8. Meredith P.A.: Role of trough to peak efficacy in the evaluation of antihypertensive efficacy. *J. Hypertens.* 1998, 16 Supl. 1, S59–64.
9. Mancia G., Sega R., Milesi C. i wsp.: Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997, 349, 454–457.
10. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999, 17, 151–183.
11. Hansson L.: Pursuit of the optimal outcome in hypertension. *Clin. Pharmacokinet.* 1999, 37 Supl. 1, 33–38.
12. Weber M.A., Radensky P.: Measurement of short-term, intermediate, and long-term outcomes of treating hypertension. *Cardiol. Clin.* 1996, 14, 131–142.
13. Hansson L.: Evaluation of endpoints in hypertension. *Blood Press.* 1997, 6 Supl. 2, 76–80.
14. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. i wsp.: Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998, 97, 48–54.
15. Moser M.: Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998, 279, 1813–1816.
16. Black H.R.: The evolution of low-dose diuretic therapy: the lessons from clinical trials. *Am. J. Med.* 1996, 101 Supl. 3A, 47S–52.

17. Weir M.R., Flack J.M., Appelgate W.B.: Tolerability, safety and quality of life and hypertensive therapy: the case for low-dose diuretics. *Am. J. Med.* 1996, 101 Supl. 3A, 83S–92.
18. Flack J.M., Cushman W.C.: Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am. J. Med.* 1996, 101 Supl. 3A, 53S–60.
19. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (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.
20. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br. Med. J.* 1992, 304, 405–412.
21. Neaton J.D., Grimm Jr R.H., Prineas R.J. i wsp. for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA* 1993, 270, 713–724.
22. Kostis J.B., Davis B.R., Cutler J., SHEP Cooperative Research Group i wsp. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997, 278, 212–216.
23. Meredith P.A., Perloff D., Mancia G. i wsp.: Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. *Blood Press.* 1995, 4, 5–11.
24. Myers M.G.: Twenty-four-hour blood pressure control: a brief review of aspects of target-organ protection. *J. Hypertens.* 1996, 14 Supl. 6, S7–10.
25. Kellaway I.W.: Scientific rationale and clinical implications of sustained-release formulations. *Br. J. Clin. Pract.* 1988, 42 Supl. 60, 9–13.
26. Goldberg Arnold R.J., Kaniecki D.J.: Selection of oral controlled-release drugs: a critical decision for the physician. *South. Med. J.* 1993, 86, 208–214.
27. Katz B., Rosenberg A., Frishman W.H.: Controlled-release drug delivery systems in cardiovascular medicine. *Am. Heart. J.* 1995, 129, 359–368.
28. Colombo P., Bettini R., Peracchia M.T. i wsp.: Controlled release dosage forms: from ground to space. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 1996, 21, 87–91.
29. Mutschler E., Knauf H.: Current status of sustained release formulations in the treatment of hypertension. An overview. *Clin. Pharmacokinet.* 1999, 37 Supl. 1, 1–6.
30. Read N.W., Sugden K.: Gastrointestinal dynamics and pharmacology for the optimum design of controlled-release oral dosage forms. *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier. Syst.* 1988, 4, 221–263.
31. Elliott H.L., Meredith P.A.: Trough: peak ratio: clinically useful or practically irrelevant? *J. Hypertens.* 1995, 13, 279–283.
32. 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–16.
33. Madkour H., Gadallah M., Riveline B. i wsp.: Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1996, 77, 23B–25.
34. Carey P.A., Sheridan D.J., de Cordoue A. i wsp.: Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a metaanalysis. *Am. J. Cardiol.* 1996, 77, 17B–19.
35. Donnelly R.: Clinical implications of indapamide sustained release 1,5 mg in hypertension. *Clin. Pharmacokinet.* 1999, 37 Supl. 1, 21–32.

36. Ambrosioni E., Safar M., Degaute J-P. i wsp.: Low-dose antihypertensive therapy with 1.5mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European Study Group. *J. Hypertens.* 1998, 16, 1677–1684.
37. Mallion J-M., Asmar R., Boutelant S. i wsp.: Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide 1.5 mg sustained release: results of two randomised double-blind controlled studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998, 32, 673–678.
38. Omboni S., Parati G., Zanchetti A. i wsp.: Calculation of trough-peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects. *J. Hypertens.* 1995, 13, 1105–1112.
39. Staessen J.A., Bieniaszewski L., Bruntinx F. i wsp.: The trough-peak ratio as an instrument to evaluate antihypertensive drugs. *Hypertension* 1995, 26, 942–949.
40. Meredith P.A., Elliott H.L. FDA guidelines on trough/peak ratios in the evaluation of antihypertensive agents. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994, 23, S26–30.
41. Bulpitt C.J., Emeriau J.P., Knauf H. i wsp.: Equivalence study of antihypertensive effect of indapamide SR 1.5mg, hydrochlorothiazide 25mg and amlodipine 5mg in hypertension [streszczenie]. *J. Hypertens.* 1997, 15 supl. 14, S 130.
42. Gosse P, Dubourg O., Gueret P i wsp.: Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR1.5 mg versus enalapril 20mg: results of LIVE study [streszczenie]. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999, 33, 246A.
43. Gosse P, Guez D., Gueret P i wsp.: Centralised echocardiogram quality control in a multicentre study of regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J. Hypertens.* 1998, 16, 531–535.