

Andrzej Januszewicz¹, Jarosław Buczek²,
Magdalena Makowiecka-Cieśla¹, Aleksander Prejbisz¹,
Agnieszka Gbur² w imieniu Grupy Badaczy*

PRACA ORYGINALNA

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie
²Dział Medyczo-Naukowy, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Polska

Ocena skuteczności hipotensyjnej i tolerancji lacydypiny u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym — wieloośrodkowe badanie POL-LACY

Antihypertensive Efficacy and Safety of Lacidipine in the Treatment of Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension — Multi-Center Study POL-LACY

Summary

Background Lacidipine is an orally administered calcium channel blocker of the dihydropyridine class, which shows selectivity for vascular smooth muscle and has a long duration of action. The aim of multi-center study POL-LACY was to establish antihypertensive effect and safety of lacidipine given once a day 2 to 6 mg in patient with mild to moderate hypertension.


Material and methods The study was an open, multi-centre study in 37 Polish medical centers. 470 patients with mild to moderate hypertension were included into the study. 7 days qualification period was followed by 8 weeks of active treatment. During qualification period antihypertensive treatment was withdrawn and patients underwent clinical evaluation. In the phase of active treatment patients were treated with lacidipine (Lacipil[®], GlaxoSmithKline Pharmaceuticals) starting from dose of 4 mg or 2 mg in patients older than 65 years. The dose could be titrated up to 6 or 4 mg if there was no normalization of BP level after 4 weeks of treatment. Normalization of BP was defined as systolic BP < 140 mm Hg and diastolic BP < 90 mm Hg. During phase of active treatment, after 4 and 8 weeks, efficacy and safety of treatment was evaluated.

Results 446 patients completed the study (255 M, 191 F; mean age 52 ± 13 years). The mean baseline BP value was 157/98 mm Hg. At the end of the study 9,9% of patients were treated with 2 mg, 72,9% of patients with 4 mg and 17,3% of patients with 6 mg of lacidipine. After 8 weeks lacidipine decreased significantly systolic BP by 23 mm Hg ($p < 0,0001$) and diastolic BP by 15 mm Hg ($p < 0,0001$) in the sitting position. Antihypertensive effect of lacidipine was not influenced by sex, age and BMI. Full normalization of BP was achieved in 71% of patients. Pulse pressure was significantly reduced by 8 mm Hg ($p < 0,0001$). Lacidipine was well tolerated, 21% of patients experienced adverse events.

Conclusions Lacidipine is a highly effective drug in the monotherapy of mild to moderate essential hypertension. Antihypertensive effect of lacidipine is not influenced by age, sex and BMI. Lacidipine has a positive effect on pulse pressure. Lacidipine is well tolerated by patients. In conclusion, presented data point at the lacidipine as a useful drug in monotherapy of essential hypertension.

key words: lacidipine, multi-center study, antihypertensive efficacy, side effects, pulse pressure, essential hypertension
Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 2, pages 291–298.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa

 Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

*Pełna lista badaczy znajduje się na końcu artykułu

Wstęp

Lacydypina, długodziałający antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydynowych, posiada interesujące własności farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne. Charakteryzuje się łagodnym początkiem działania hipotensyjnego i trwającym 24 h efektem hipotensyjnym. Odznacza się ponadto selektywnością względem naczyń obwodowych oraz wysoką lipofilnością, umożliwiającą gromadzenie leku w składowej lipidowej błony komórkowej miocytów, powolne uwalnianie i wiązanie z receptorami kanałów wapniowych [1].

Omawiany antagonistą wapnia jest stosowany w monoterapii nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu skojarzonym jego cięższych postaci, wpływa na regresję przerostu mięśnia lewej komory serca oraz odznacza się korzystnym wpływem na zmiany strukturalne w naczyniach tętniczych, rozwijające się w przebiegu nadciśnienia tętniczego [2–5].

Wykazano, że lacydypina może modulować hormonalną czynność śródbłonna, co udowodniono w warunkach doświadczalnych oraz w niektórych badaniach klinicznych. Wykazano, że długotrwałe podawanie leku chorym z nadciśnieniem pierwotnym zwiększa zdolność do rozkurczu tętnicy promieniowej w odpowiedzi na acetylocholinę w większym stopniu niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [6, 7].

Z badań przeprowadzonych u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wynika również, że przewlekłe stosowanie lacydypiny powoduje wzrost podatności dużych tętnic, którą oceniano w obrębie tętnicy promieniowej [8].

W badaniu ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*), którego wyniki opublikowano pod koniec 2002 roku, wykazano zwolnienie tempa pogrubienia błony środkowej i wewnętrznej oraz mniejszą częstość powstawania nowych blaszek miażdżycowych w obrębie tętnicy szyjnej u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [9–10].

Lacydypina charakteryzuje się neutralnością metaboliczną, w związku z czym można ją stosować w leczeniu nadciśnienia współistniejącego z zaburzoną przemianą lipidową i węglowodanową. Dotychczasowe badania przeprowadzone u chorych na cukrzycę ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym wskazują na korzystne działanie lacydypiny. Nie wykazano, aby wpływała ona na stężenie glukozy oraz hemoglobiny glikowanej we krwi [11–12].

Lacydypina znajduje również zastosowanie w leczeniu chorych w podeszłym wieku, w tym — z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym, a badania kliniczne wskazują na skuteczność hipotensyjną i dobrą tolerancję lacydypiny w terapii nadciśnienia tętniczego w tej grupie wiekowej chorych [13–14].

Zasługuje na podkreślenie, że wspomniany antagonistą wapnia jest włączany do wielu badań klinicznych, które potwierdziły nie tylko jego skuteczność hipotensyjną, ale korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [15–16].

Celem wieloośrodkowego badania POL-LACY była ocena skuteczności hipotensyjnej oraz tolerancji lacydypiny podawanej raz dziennie w zakresie dawek 2–6 mg chorym z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

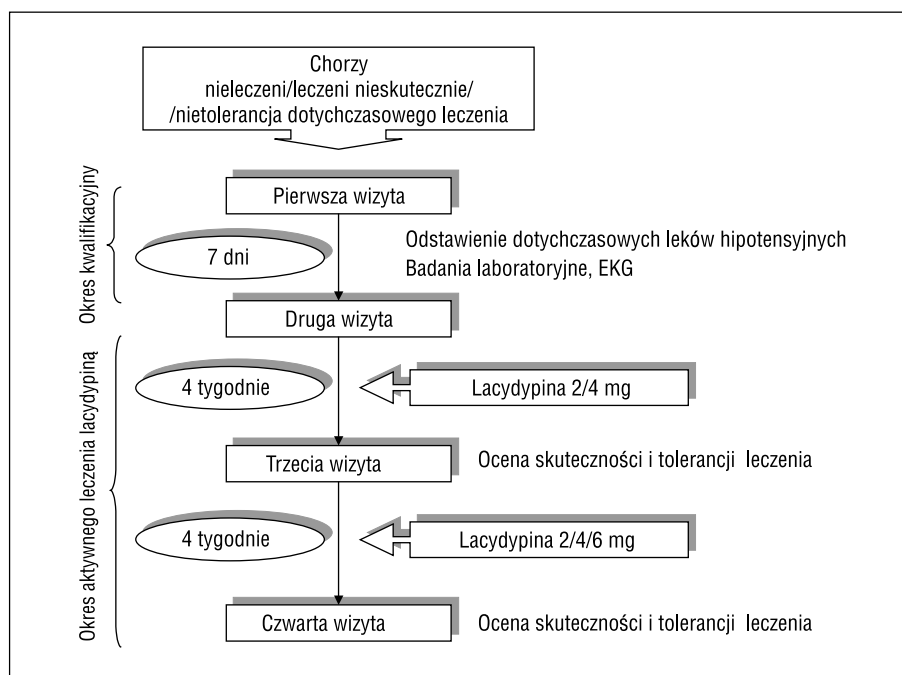
Materiał i metody

Otwarte badanie przeprowadzono w 37 ośrodkach w Polsce, włączając do niego 470 chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Każdy pacjent uzyskał szczegółowe informacje o badaniu i podpisał świadomą zgodę na udział w badaniu przed jego rozpoczęciem. Badanie uzyskało zgodę Komisji Etycznej. Do programu kwalifikowano chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym 1 lub 2 stopnia, z ciśnieniem skurczowym (SBP, *systolic blood pressure*) wynoszącym 140–179 mm Hg i ciśnieniem rozkurczowym (DBP, *diastolic blood pressure*) o wartości 90–109 mm Hg [17]. Do programu włączano chorych ze świeżo wykrytym, nieleczonym nadciśnieniem lub chorych z rozpoznany wcześniej nadciśnieniem, leczonych hipotensyjnie, u których w wyniku zastosowanego dotychczas leczenia jednym lub dwoma lekami hipotensyjnymi nie udało się uzyskać zadawalającej kontroli ciśnienia lub występowały objawy nietolerancji tego leczenia. U wszystkich chorych stosowane wcześniej leki hipotensyjne odstawiono na 7 dni przed włączeniem do badania.

Do programu nie włączano chorych z nadciśnieniem wtórnym, nadciśnieniem złośliwym, niestabilną chorobą wieńcową, przebyłym zawałem serca lub udarem mózgu, zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami przewodzenia, z niewydolnością serca lub chorobami tętnic obwodowych. Ponadto nie włączano osób z niewydolnością nerek lub wątroby. U zakwalifikowanych do badania kobiet w wieku rozrodczym dwukrotnie wykonano test ciążowy — przed włączeniem do badania oraz w trakcie leczenia.

Badanie składało się z 2 faz: okresu kwalifikującego oraz właściwego 8-tygodniowego okresu aktywnego leczenia badanym lekiem (ryc. 1). Przez cały



Rycina 1. Schemat badania POL-LACY
Figure 1. POL-LACY trial profile

okres leczenia chorzy otrzymywali lacydypinę (Lacipil®) w początkowej dawce dobowej 4 mg lub 2 mg u chorych powyżej 65 rż., podawanej raz dziennie w godzinach 7.00–9.00 z możliwością zwiększenia dawki do 6 lub 4 mg raz na dobę, w zależności od dawki początkowej, u chorych, u których nie uzyskano obniżenia wartości ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg.

Wizyty lekarskie odbywały się w odstępach 4-tygodniowych i obejmowały, poza pomiarem ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca, badanie podmiotowe, przedmiotowe i ocenę leczenia dokonaną przez chorego.

Ciśnienie tętnicze mierzono za pomocą sfignomanometru rtęciowego — na prawym ramieniu w pozycji siedzącej po co najmniej 15-minutowym odpoczynku, 3-krotnie w odstępach 2–3 minutowych, po 24 h od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Kryterium skuteczności leczenia stanowiło obniżenie SBP i DBP w stosunku do wyjściowych wartości ciśnienia. Normalizację ciśnienia definiowano jako SBP < 140 mm Hg przy DBP < 90 mm Hg [17].

W czasie leczenia chorzy odbyli 2 wizyty kontrolne, po 4 i po 8 tygodniach. Badania laboratoryjne obejmowały oznaczenie stężenia potasu, sodu, kreatyniny, bilirubiny, aktywności transaminaz oraz badanie elektrokardiograficzne i wykonywano je podczas okresu kwalifikacyjnego (ryc. 1).

Ocenę tolerancji leczenia przeprowadzono w czasie wizyty 3 i 4 na podstawie analizy ujawnionych w czasie tych wizyt, zdarzeń niepożądanych, które

wystąpiły w czasie zażywania leku. Związek przyczynowo-skutkowy między lekiem a zdarzeniem niepożądanym leku był co najmniej możliwy, to znaczy nie mógł być wykluczony.

Ponadto, przedstawiano ocenę leczenia przez pacjenta na podstawie arbitralnie przyjętego kryterium wyłącznie do celów niniejszego badania (ocena badanego: niezadowolony, zadowolony, bardzo zadowolony).

Do obliczeń uzyskanych wyników posłużono się pakietem statystycznym *Statistica*. Aby ocenić grupę, obliczano średnie arytmetyczne, podając dodatkowo odchylenie standardowe. Istotność statystyczną obserwowanych różnic między uzyskanymi wynikami obliczano, używając testu t-Studenta dla zmiennych powiązanych oraz testu χ^2 . Uzyskane wyniki uznawano za istotne statystycznie, gdy $p < 0,05$.

Wyniki

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 470 chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym (wizyta 1), spośród których 446 (95%) ukończyło badanie, zaś 24 pacjentów (5%) nie ukończyło programu.

W tabeli I przedstawiono charakterystykę chorych, którzy ukończyli badanie, z uwzględnieniem płci i podziału na 2 podgrupy wiekowe: powyżej i poniżej 65 rż.

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy
Table I. Characteristic of the studied group

	Wszyscy pacjenci	Wiek < 65 lat	Wiek ≥ 65 lat
Liczebność	446	359	87
kobiety	191	130	61
mężczyźni	255	229	26
Wiek [lata]	52 ± 13	48 ± 10	70 ± 5
kobiety	58 ± 12	51 ± 8	71 ± 5
mężczyźni	48 ± 12	46 ± 11	69 ± 3
BMI [kg/m ²]	27 ± 4	27 ± 4	27 ± 5
kobiety	27 ± 4	27 ± 4	26 ± 3
mężczyźni	27 ± 4	27 ± 4	29 ± 8
SBP [mm Hg]	157 ± 10	156 ± 9	162 ± 11
kobiety	160 ± 10	159 ± 8	161 ± 12
mężczyźni	155 ± 10	154 ± 10	163 ± 9
DBP [mm Hg]	98 ± 6	98 ± 6	97 ± 7
kobiety	98 ± 6	98 ± 6	97 ± 7
mężczyźni	98 ± 6	98 ± 6	97 ± 7
Częstość akcji serca [uderzenia/min]	75 ± 9	65 ± 12	75 ± 8
kobiety	75 ± 9	65 ± 12	75 ± 8
mężczyźni	75 ± 9	65 ± 12	75 ± 8
Ciśnienie tętna [mm Hg]	59 ± 11	58 ± 10	65 ± 12
kobiety	62 ± 10	61 ± 8	65 ± 13
mężczyźni	57 ± 11	56 ± 10	66 ± 10

W tabeli podano wartości średnie ± odchylenie standardowe
 BMI, wskaźnik masy ciała, SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze

Po 8 tygodniach leczenia lacydypiną w badanej grupie uzyskano znamienne obniżenie SBP o 23 mm Hg ($p < 0,0001$) i DBP o 15 mm Hg ($p < 0,0001$) w pozycji siedzącej, zaś w pozycji stojącej — SBP o 22 mm Hg ($p < 0,0001$) i DBP o 14 mm Hg ($p < 0,0001$) (ryc. 2, tab. II).

Uzyskano znamienny efekt hipotensyjny w zakresie SBP i DBP w grupach chorych poniżej i powyżej 65 rż. zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (tab. II). Nie obserwowano istotnych zmian w częstości akcji serca po 8 tygodniach leczenia lacydypiną (tab. II). Znamienny efekt hipotensyjny uzyskano również w podgrupach w zależności od wysokości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) (ryc. 3).

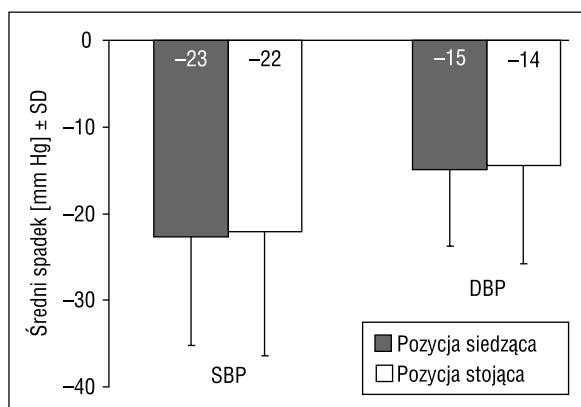
Analizie statystycznej poddano wartości ciśnienia tętna. W tabeli I przedstawiono średnie wartości tego parametru wraz z odchyleniami standardowymi. W czasie badania stwierdzono istotne obniżenie średnich wartości ciśnienia tętna w całej gru-

pie, jak również u mężczyzn i u kobiet analizowanych oddzielnie (tab. II). Podział chorych względem trzech zakresów ciśnienia tętna przedstawia rycina 4. Po 8 tygodniach leczenia lacydypiną obserwowano znamienne wyższy odsetek chorych (56% vs. 23%; $p < 0,0001$) z ciśnieniem tętna poniżej 50 mm Hg.

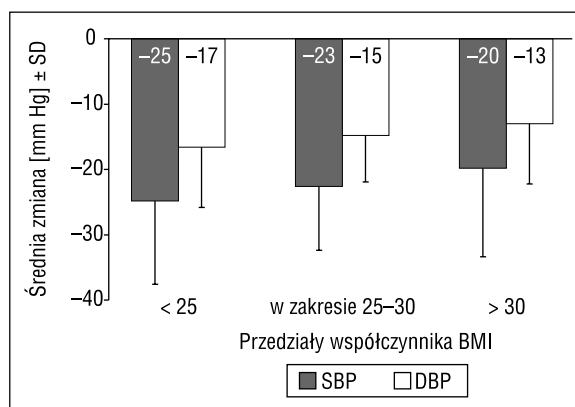
Pod koniec badania 9,9% chorych leczono dawką 2 mg lacydypiny, 72,9% pacjentów — dawką 4 mg, a 17,3% chorych — dawką 6 mg.

Po 8 tygodniach leczenia u 71% chorych uzyskano pełną normalizację zarówno wartości SBP, jak i DBP.

Lacydypina była dobrze tolerowana przez chorych z nadciśnieniem tętniczym, objawy niepożądane uniemożliwiające kontynuację leczenia wystąpiły u 5% chorych włączonych do programu, najczęściej były to: uczucie kołatania serca, objawy ze strony przewodu pokarmowego i obrzęki podudzi. U jednego chorego wystąpił epizod krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.



Rycina 2. Spadek ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) po 8 tygodniach leczenia
Figure 2. Decrease of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) after 8 weeks of treatment



Rycina 3. Efekt hipotensyjny 8-tygodniowego leczenia lacydypiną w podgrupach w zależności od wartości wskaźnika masy ciała (BMI)
Figure 3. Hypotensive effect of treatment with lacidipine on systolic and diastolic blood pressure according to BMI categories

Tabela II. Wartości ciśnienia tętniczego, ciśnienia tętna i częstość akcji serca w pozycji siedzącej oraz ich zmiana w porównaniu z wartościami wyjściowymi po 8 tygodniach leczenia lacydypiną

Table II. Blood pressure level, pulse pressure level and high rate and their change from base-line after 8 weeks of treatment with lacidipine

	Wszyscy pacjenci	Wiek < 65 lat	Wiek ≥ 65 lat
SBP [mm Hg]	133±14/-23 ± 12*	133 ± 9/-23 ± 12*	139 ± 12/-23 ± 15*
kobiety	134±16/-24 ± 13*	134 ± 9/-25 ± 12*	139 ± 13/-22 ± 15*
mężczyźni	133±12/-22 ± 12*	133 ± 10/-21 ± 12*	137 ± 9/-26 ± 12*
DBP [mm Hg]	84±10/-15 ± 9*	83 ± 7/-15 ± 9*	82 ± 8/-15 ± 8*
kobiety	83±10/-14 ± 9*	84 ± 8/-14 ± 10*	83 ± 8/-14 ± 7*
mężczyźni	84±10/-16 / 9*	83 ± 7/-15 ± 9*	81 ± 8/-16 ± 9*
Częstość akcji serca [uderzenia/min]	74±8/-1 ± 8**	74 ± 8/-1 ± 8**	71 ± 8/-2 ± 8**
kobiety	74±8/-1 ± 8**	74 ± 7/-1 ± 8**	73 ± 8/-1 ± 8**
mężczyźni	74±8/-1 ± 8**	74 ± 8/-1 ± 8**	68 ± 8/-1 ± 8**
Ciśnienie tętna [mm Hg]	51±9/-8 ± 11*	50 ± 8/-8 ± 11*	56 ± 10/-9 ± 14*
kobiety	52±9/-10 ± 11*	50 ± 7/-10 ± 9*	57 ± 11/-8 ± 15*
mężczyźni	50±9/-6 ± 11*	50 ± 8/-6 ± 11*	56 ± 8/-10 ± 11*

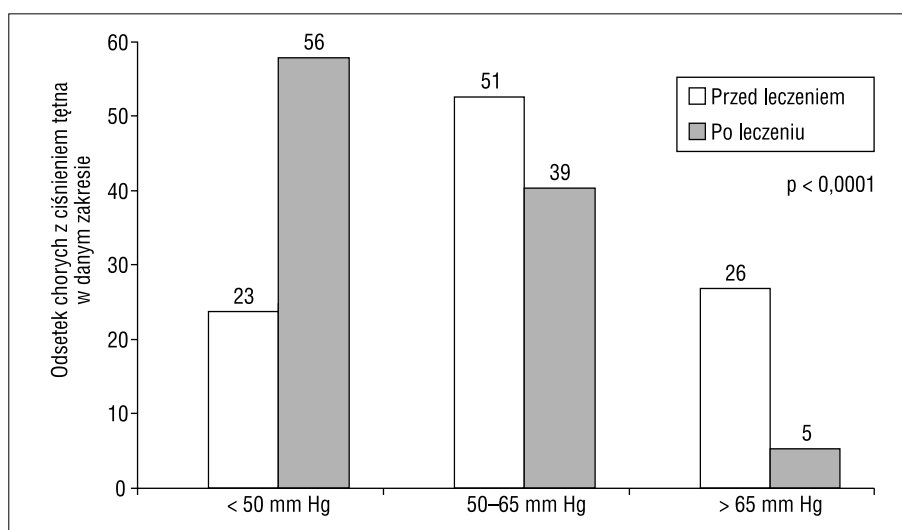
*p < 0,0001 dla wartości przed i po leczeniu; **p = NS dla wartości przed i po leczeniu

W tabeli podano wartości średnie ± odchylenie standardowe; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze

Objawy niepożądane niewpływające na przebieg leczenia obserwowano u 16% chorych. Częstość objawów niepożądanych przedstawia tabela III. Należy zaznaczyć, że pozostałych 79% chorych nie zgłaszało żadnych zdarzeń niepożądanych w toku badania, a 94% chorych, którzy ukończyli badanie, było zadowolonych lub bardzo zadowolonych z zastosowanego leczenia lacydypiną.

Dyskusja

W świetle dotychczasowych badań klinicznych lacydypina odznacza się wysoką skutecznością hipotensyjną w monoterapii łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu skrajnym jego cięższych postaci [13, 18].



Rycina 4. Wpływ leczenia lacydypiną na wysokość ciśnienia tętna
Figure 4. Effect of treatment with lacidipine on pulse pressure

Omawiany antagonistą wapnia wykazuje porównywalną skuteczność hipotensyjną z działaniem innych grup leków, zwłaszcza niektórych długodziałających inhibitorów konwertazy oraz antagonistów wapnia reprezentowanych odpowiednio przez enalapryl oraz amlodypinę, nifedypinę SR i nitrendypinę [1, 3, 5].

W badaniach porównawczych lacydypina wywierała efekt hipotensyjny porównywalny do enalaprylu, podobnie jak w jednym z badań oceniających skuteczność hipotensyjną amlodypiny. W drugim badaniu lacydypina w dawce 4 mg na dobę okazała się skuteczniejsza niż amlodypina w dawce 10 mg na dobę [19].

Tabela III. Częstość działań niepożądanych
Table III. Side effects during treatment with lacidipine

Objaw	Częstość [%]
Uczucie kołatania serca	5,3
Zaczerwienienie twarzy	4,7
Ból głowy	4,3
Wzdęcie lub ból brzucha	1,9
Zawroty głowy	1,3
Oslabienie	1,3
Obrzęki podudzi	1,3
Zmiany skórne	1,1
Uczucie ciepła	0,9
Duszność	0,6
Krwawienie z przewodu pokarmowego	0,2
Hipotonia ortostyczna	0,2
Poliuria	0,2

Dotychczasowe obserwacje kliniczne oparte zarówno na tradycyjnym całodobowym, jak i automatycznym monitorowaniu ciśnienia tętniczego wskazują na długotrwały efekt hipotensyjny lacydypiny stosowanej w jednej dawce dobowej, łagodny początek działania oraz brak niekorzystnego wpływu na dobowy rytm ciśnienia tętniczego. Zasluguje na podkreślenie wysoki wskaźnik *trough/peak*, mieszczący się zgodnie z obserwacjami Mereditha i wsp. w przedziale 55–94% [18, 20].

Przeprowadzone wieloośrodkowe badanie POL-LACY wskazuje na skuteczność hipotensyjną lacydypiny u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, wyrażającą się pełną normalizacją SBP i DBP u wysokiego odsetka chorych (71% badanych). Zasluguje na podkreślenie, że efekt ten był niezależny od wieku i płci badanych.

Niektóre inne badania kliniczne oceniające wymienionego wyżej antagonistę wapnia w leczeniu łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia potwierdzają badania autorów i wskazują na skuteczność lacydypiny u ponad 70% leczonych chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, w tym — u pacjentów w wieku podeszłym [1–3].

Lacydypina nie wpływa w istotny sposób na czynność serca, co potwierdzają wyniki badania POL-LACY, w którym nie obserwowano zmian w częstości akcji serca w toku trwającego 8 tygodni leczenia tym preparatem.

W innym z badań wykazano, że trwające 6 tygodni leczenie dawkami od 4–6 mg na dobę nie wpływało na częstość rytmu serca. Zasluguje również na odnotowanie opublikowane niedawno wyniki badań oceniających wpływ różnych długodziałających an-

tagonistów wapnia na czynność serca i stężenie noradrenaliny w osoczu. Nie wykazano niekorzystnego wpływu na częstość akcji serca, zaś w przeciwieństwie do felodypiny i amlodypiny podczas leczenia lacydypiną nie obserwowano zmian w stężeniu noradrenaliny w osoczu [21].

Obecnie wyrażany jest pogląd, że wyższe wartości ciśnienia tętna mogą stanowić dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Ocena populacji Framingham wykazała, że osoby z wyższym ciśnieniem tętna charakteryzowało wyższe ryzyko choroby wieńcowej. Wyniki innych badań wskazują, że podwyższone ciśnienie tętna jest znaczącym czynnikiem ryzyka ogólnej śmiertelności [22].

Dlatego we współczesnej terapii nadciśnienia tętniczego podkreśla się znaczenie wpływu leczenia hipotensyjnego na wysokość ciśnienia tętna. Jest interesujące, że w badaniu POL-LACY długotrwałe podawanie lacydypiny korzystnie wpływało na omawiany parametr, powodując obniżenie ciśnienia tętna u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

Obserwacje kliniczne przeprowadzone na dużych grupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wskazują na dobrą tolerancję lacydypiny w toku jej długotrwałego podawania [1–3, 23].

Przeprowadzone badanie POL-LACY wskazuje na dobrą tolerancję lacydypiny przez wysoki odsetek chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Obserwacje te potwierdzają badania innych autorów. Analiza 50 badań klinicznych obejmująca 16 590 chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w wieku 45–64 lat wskazuje, że do najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych należą bóle głowy, zaczerwienienie skóry oraz obrzęki w okolicy kostek [23].

Ważny jest również fakt, że wspomniany preparat nie powoduje uczucia zmęczenia oraz nie upośledza zdolności do wysiłku fizycznego u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują:

1. Lacydypina (Lacipil[®]) stosowana w monoterapii charakteryzuje się wysoką skutecznością hipotensyjną u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

2. Efekt hipotensyjny nie zależy od wieku i płci pacjentów.

3. Lacydypina korzystnie wpływa na wartości ciśnienia tętna uważanego za niezależny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

4. Lek jest dobrze tolerowany przez chorych z nadciśnieniem tętniczym.

5. Lacydypina jest przydatna w monoterapii nadciśnienia tętniczego.

Streszczenie

Wstęp Lacydypina jest długodziałającym antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydynowych i charakteryzuje się łagodnym początkiem działania hipotensyjnego i trwającym 24 h efektem hipotensyjnym. W badaniach z użyciem tego leku potwierdzono jej skuteczność hipotensyjną, a także korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Celem wielośrodkowego badania POL-LACY była ocena skuteczności hipotensyjnej oraz tolerancji lacydypiny podawanej raz dziennie w zakresie dawek 2–6 mg chorym z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Materiał i metody Otwarte badanie o charakterze otwartym przeprowadzono w 37 ośrodkach w Polsce, włączając do niego 470 chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Badanie składało się z dwóch faz. W trakcie 7-dniowego okresu kwalifikacyjnego u chorych odstawiano stosowane wcześniej leki hipotensyjne oraz wykonywano badania laboratoryjne. W trakcie 8-tygodniowego okresu aktywnego leczenia chorzy otrzymywali lacydypinę w początkowej dawce dobowej 4 mg lub 2 mg u chorych powyżej 65 rż. pacjenci podawanej raz dziennie z możliwością zwiększenia dawki do 6 lub 4 mg na dobę u osób, u których nie uzyskano normalizacji ciśnienia po 4 tygodniach leczenia. Normalizację ciśnienia definiowano jako skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) o wartości < 140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) wynoszące < 90 mm Hg. W czasie leczenia chorzy odbyli 2 wizyty kontrolne, po 4 i po 8 tygodniach, w trakcie których dokonywano oceny osiągniętego efektu hipotensyjnego oraz tolerancji leczenia.

Wyniki Badanie ukończyło 446 chorych (255 M, 191 K; średnia wieku 52 ± 13 lat). Pod koniec badania 9,9% chorych leczono dawką 2 mg, 72,9% chorych — dawką 4 mg, a 17,3% chorych — dawką 6 mg lacydypiny. Po 8 tygodniach leczenia tym preparatem w badanej grupie uzyskano znamienne obniżenie SBP o 23 mm Hg ($p < 0,0001$) i DBP o 15 mm Hg ($p < 0,0001$) w pozycji siedzącej. Uzyskany efekt hipotensyjny nie zależał od płci, wieku i wskaźnika masy ciała (BMI). Pełną normalizację wartości ciśnienia uzyskano u 71% chorych. W czasie badania stwierdzono istotne obniżenie średnich wartości

ciśnienia tętna o 8 mm Hg ($p < 0,0001$). Lacydypina była dobrze tolerowana przez chorych, działania niepożądane wystąpiły u 21% z nich.

Wnioski Lacydypina (Lacipil) stosowana w monoterapii charakteryzuje się wysoką skutecznością hipotensyjną u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Efekt hipotensyjny nie zależy od wieku i płci pacjentów. Preparat cechuje korzystny wpływ na wartości ciśnienia tętna uważanego za niezależny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Uzyskane wyniki wskazują na dobrą tolerancję leku przez chorych z nadciśnieniem tętniczym. Badanie wskazuje na przydatność leku w monoterapii nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: lacydypina, badanie wieloośrodkowe, skuteczność hipotensyjna, działania niepożądane, nadciśnienie tętnicze, ciśnienie tętna

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 2, strony 291–298

Grupa badaczy:

Brzezińska-Wątor A., Bagińska-Niedzielska A., Burduk P., Cybulski K., Dowgierd-Malinowska K., Dubiński A., Franaszek J., Górny J., Grajek S., Grodzicki T., Jędrzejczyk B., Kasprzak-Wójtowicz J., Kleinrok A., Klimas R., Kocoń S., Konstantynowicz H., Kowalewski H., Krawczuk Z., Krzezińska-Pakuła M., Meissner A., Miastkowski Z., Pabich K., Piskozub M., Popielewicz-Kautz A., Rekosz J., Rojewska-Toczowska M., Rosik E., Rumiński W., Słomba M., Sonecki P., Ściborski R., Tomaszewski A., Trzos E., Wożakowska-Kapłon B., Zalewska B., Zinka E.

Piśmiennictwo

1. Głuszek J. Lacydypina. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
2. Zanchetti A. (red.). Cardiovascular advantages of a third generation calcium antagonists. Symposium on lacidipine. Drugs 1999; 57 (supl. 1): 1.
3. Zanchetti A. Lacidipine. The monograph. Adis International, Milan 1997.
4. Agabiti-Rosei E. The cardiac and vascular effects of lacidipine. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995; 25 (supl. 3): 1–5.
5. Leonetti G., Fogari R., Mazzola C., Mangiameli S., Castello C. Comparison of the effects on blood pressure and left ventricular hypertrophy of lacidipine and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. J. Hypertens. 1991; 9 (supl. 3): S29–31.
6. Mancía G., Ferrari A.U., Giannattasio C., Trazzi S. Vascular effects of lacidipine: a review of animal and human data. J. Hypertens. 1993; 11 (supl. 1): S39–43.
7. Ghiadoni L., Taddei S., Magagna A. i wsp. Effect of lacidipine on endothelial function in hypertensive patients. Am. J. Hypertens. 1996; 9: 155 (część II).
8. Trazzi S., Santucci C., Mancía G. Radial artery compliance in essential hypertension: effects of antihypertensive therapy with lacidipine. J. Hypertens. 1993; 11 (supl. 6): S17–S20.
9. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M., Neiss A., Mancía G., Dal Palu C. i wsp. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension; baseline data from the European Lacidipine Study in Atherosclerosis. J. Hypertens. 1998; 16: 949–961.
10. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M., Neiss A., Mancía G., Dal Palu C. i wsp. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Circulation 2002; 106: 2422–2427.
11. Fratola A., Parati G., Castiglioni P., Paleari F., Ulian L., Rovaris G. i wsp. Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients. Hypertension 2000; 36: 622–628.
12. Soro S., Ferrara L.A. Effect of lacidipine, a long-acting calcium antagonist, on hypertension and lipids: a 1 year follow-up. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991; 41: 105–107.
13. Wing L.M.H., Arnold L.F., Harvey P.J., Upton J., Molloy D., Bune A.J. i wsp. Lacidipine, hydrochlorothiazide and their combination in systolic hypertension in the elderly. J. Hypertens. 1997; 15: 1503–1510.
14. Zito M., Abate G., Cervone D., Calabrese G. Effects of antihypertensive therapy with lacidipine on ambulatory blood pressure in the elderly. J. Hypertens. 1991; 9 (supl. 3): S79–83.
15. Sznajderman M. Nadciśnienie tętnicze. W: Sznajderman M., Rewerski W. (red.). Antagoniści wapnia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000: 109–135.
16. Januszewicz A., Januszewicz W., Sznajderman M., Szczepańska-Sadowska E. (red.). Nadciśnienie Tętnicze, Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
17. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze 2000; 4 (supl. B): B1.
18. Heber M.E., Broadhurst P.A., Bridgen G.S., Raftery E.B. Effectiveness of the once-daily calcium antagonist, lacidipine, in controlling 24-hour ambulatory blood pressure. Am. J. Cardiol. 1990; 66: 1228–1232.
19. Lombardo D., Raimondi F. Efficacy and safety evaluation of lacidipine compared with amlodipine in mild-to-moderate hypertensive patients. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994; 23 (supl. 5): S98–S100.
20. Meredith P.A. Dihydropyridines versus other agents in the treatment of hypertension in the elderly. Part 3: Safety, efficacy, tolerability and duration of action. J. Hypertens. 1993; 11 (supl. 6): S33–S35.
21. Fogari R., Zoppi A., Corradi L., Preti P., Malalamani G., Mugellini A. Effects of different dihydropyridine calcium antagonists on plasma norepinephrine in essential hypertension. J. Hypertens. 2000; 18: 1871–1875.
22. Mancía G., Giannattasio C., Failla M., Segá R., Parati G. Systolic blood pressure and pulse pressure: role of 24-h mean values and variability in the determination of organ damage. J. Hypertens. 1999; 17 (supl. 5): S55–S61.
23. Lindholm L.H., Tcherdakoff P., Zanchetti A. Safety of the calcium antagonist lacidipine evaluated from a phase III-IV trial database. J. Hypertens. 1996; 14: S15–S20.