

Miejsce indapamidu o przedłużonym uwalnianiu w terapii nadciśnienia tętniczego

Diuretyki tiazydowe są jednymi z najczęściej stosowanych leków hipotensyjnych i zajmują trwałe miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego. Skuteczność ich działania potwierdzono w wielu badaniach, a działania niepożądane wywołane stosowaniem leków moczopędnych w znacznej mierze ograniczono poprzez wprowadzenie terapii małymi dawkami. Zarówno zalecenia ESH/ESC (*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*) z 2007 roku, jak i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2008 roku zaliczają diuretyki do leków pierwszego rzutu w terapii hipotensyjnej wraz z: β -adrenolitykami, antagonistami wapnia, inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz antagonistami receptora angiotensyny II. Amerykańskie standardy leczenia hipotensyjnego z VII Raportu JNC (*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) opublikowane w 2003 roku rekomendują z kolei diuretyki jako jedyne leki pierwszego rzutu. Zalecanie diuretyków w terapii hipotensyjnej pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym jest obligatoryjne. Leki moczopędne można stosować zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego. Podawanie diuretyków jest szczególnie rekomendowane u pacjentów z niewydolnością serca, po przebytym udarze mózgu, rasy czarnej, z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek oraz osób w podeszłym wieku (tab. I).

Tiazydy i diuretyki tiazydopodobne mają największe znaczenie spośród leków moczopędnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Leki te mają budowę sulfonamidową i działają w korowym odcinku części wstępującej pętli nefronu. Siła działania tych leków zależy od filtracji kłębuszkowej i znacznie

Tabela I. Wskazania do stosowania diuretyków w terapii hipotensyjnej

1. Nadciśnienie tętnicze w podeszłym wieku, niskoreninowe (EWPHE, MRC-O, STOP)
2. Nadciśnienie tętnicze po 80. roku życia (HYVET)
3. Izolowane nadciśnienie skurczowe (SHEP)
4. Terapia skojarzona w nadciśnieniu tętniczym umiarkowanym, ciężkim i opornym
5. Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą cukrzycą w skojarzeniu z IKA (ADVANCE)
6. Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą niewydolnością krążenia
7. Nadciśnienie tętnicze — prewencja wtórna udaru mózgu (PATS, PROGRESS)
8. Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą niewydolnością nerek — diuretyk pętlowy
9. Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą osteoporozą (SHEP)

spada przy przesączaniu kłębuszkowym poniżej 30 ml/min/1,73 m². Dodatkowym efektem tiazydów i leków tiazydopodobnych jest działanie rozkurczające mięśniówkę gładką naczyń.

Farmakologia kliniczna

Indapamid należy do diuretyków tiazydopodobnych i jest stosowany jako lek hipotensyjny w Europie od 1974 roku, a w Stanach Zjednoczonych od 1983 roku. Chemicznie indapamid jest indolową pochodną chlorsulfonamidu. Dzięki zastąpieniu pierścienia tiazydowego pierścieniem metyloindolowym uzyskano zwiększenie rozpuszczalności w tłuszczach w stosunku do klasycznych tiazydów. Indapamid jest wchłaniany z przewodu pokarmowego w ciągu 0,5–1 godziny, a jego biodostępność wynosi około 100%. W organizmie wiąże się z białkami osocza i anhydrazą węglanową czerwonych krwinek. Okres półtrwania indapamidu wynosi 14–24 godzin, a wydalany jest przez nerki i z żółcią głównie w postaci nie-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-90-90, faks: (061) 854-90-86



Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851

aktywnych metabolitów. W celu uzyskania optymalnego stężenia leku w ustroju oraz 24-godzinnego czasu działania opracowano tabletkę indapamidu o przedłużonym uwalnianiu. Początkowo lek stosowano w dawce 2,5 mg w postaci tabletek o szybkim uwalnianiu, aktualnie głównie podaje się go w dawce 1,5 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

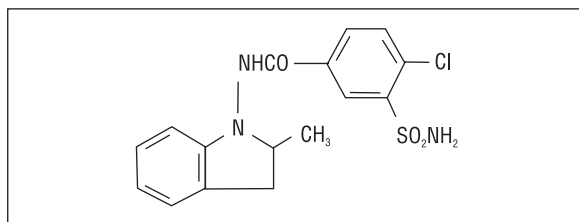
Na działanie hipotensyjne indapamidu składa się kilka mechanizmów. Miejsce działania tego leku to głównie nerki, gdzie nasila diurezę i natriurezę, oraz naczynia tętnicze, na które indapamid działa rozszerzająco. Pierwszy mechanizm powoduje zmniejszenie wolemii i stężenia sodu w organizmie, natomiast drugi zmniejsza opór obwodowy. Indapamid wywiera działanie diuretyczne przez hamowanie resorpcji zwrotnej sodu w proksymalnym odcinku kanalików dalszych. Tym samym zwiększa wydalanie sodu i chlorków z moczem oraz w mniejszym stopniu potasu i magnezu, podwyższając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując efekt hipotensyjny. Jednak hipotensyjne działanie indapamidu wiąże się w głównej mierze z mechanizmem wazodylatacyjnym. Na działanie naczynio-rozszerzające indapamid składa się wiele elementów. Między innymi lek ten zmniejsza transport zewnątrzkomórkowych jonów wapniowych przez błonę komórkową, wpływa na uwalnianie wapnia z retikulum endoplazmatycznego i wiąże się z kanałami wapniowymi błony komórkowej. Ponadto indapamid może redukować zawartość sodu w komórkach mięśni gładkich tętnic, zmniejsza odpowiedź na endogenne związki zwężające naczynia (prostaglandyna F_2) oraz prawdopodobnie zwiększa stężenie prostaglandyny E_2 rozszerzającej naczynia.

Indapamid wykazuje znacznie mniejszy negatywny wpływ na metabolizm lipidów i glukozy w porównaniu z klasycznymi diuretykami tiazydowymi. Dzięki tym właściwościom może być bezpiecznie stosowany w szerszej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których diuretyki tiazydowe nie są wskazane jako optymalne leki hipotensyjne.

Ponadto wykazano ochronny i pozytywny wpływ indapamidu na powikłania narządowe wywołane nadciśnieniem tętniczym. Jak dowodzi wiele badań, protekcyjne działanie indapamidu wiąże się z jego licznymi właściwościami pozahipotensyjnymi.

Budowa chemiczna

Idapamid, 4-chloro-N-(2-metylo-indolo)3-sulfamoylbenzamid, jest indolową pochodną chlorsulfonamidu. Krystaliczny proszek o ciężarze cząsteczkowym 365,8 rozpuszczony w wodzie jest słabym kwasem. Zarówno indapamid, jak i tiazydy zawierają sulfonamidowy pierścień o-chlorobenzenu, lecz w inda-



Rycina 1. Wzór chemiczny indapamidu

pidamie pierścień tiazydowy zastąpiono pierścieniem metyloindolowym (ryc. 1), co zwiększyło jego rozpuszczalność w tłuszczach (5–80-krotnie większa niż tiazydów).

Farmakokinetyka

Indapamid jest wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym w czasie od 30 minut do 1 godziny. Przyjmowanie pokarmów ma niewielki wpływ na parametry farmakokinetyczne i nie niesie ze sobą następstw klinicznych. Dostępność biologiczna leku wynosi prawie 100% i nie ulega zmianie pod wpływem leków zubożających. W krwi indapamid wiąże się z białkami w około 76–79% i czerwonymi krwinkami. Stężenia we krwi są wyższe (2–4-krotnie) niż stężenia w osoczu w wyniku silnego, ale odwracalnego wiązania z anhidrazą węglanową erytrocytów. Wolna frakcja indapamidu w osoczu wynosi około 20%. Lek jest lipofilny i w związku z tym dobrze przenika do tkanek pozanaczyniowych. Objętość dystrybucji zależy od analizowanego medium: około 25 l w odniesieniu do stężeń we krwi lub około 94 l do stężeń w osoczu. Okres półtrwania indapamidu wynosi 15–24 godzin, lek jest metabolizowany przez wątrobę do glukuronianów i związków siarki. Główne metabolity we krwi to 2,3-dehydroindapamid i 5-hydroksyindapamid, w moczu: kwas 4-chloro-3-sulfamoylbenzoesowy i 5-hydroksyindapamid, głównie w postaci sprzężonej z glukuronianami, oraz w kale — 5-hydroksyindapamid. Działanie metabolitów jest prawie takie samo jak niezmiennego leku, więc metabolity przyczyniają się do ogólnego efektu indapamidu. Jedynie 5–7% podanego preparatu jest wydalane przez nerki w postaci niezmiennego. Indapamid jest wydalany głównie przez nerki (70%) i z żółcią (22%) w postaci nieaktywnych metabolitów. Stan stacjonarny ustala się w organizmie po 7 dniach podawania leku (tab. II).

Początkowo indapamid stosowano w postaci o szybkim uwalnianiu w dawce 2,5 mg, jednak efekt hipotensyjny nie obejmował pełnej doby, a w związku ze stosowaną dawką stosunkowo często dochodziło do hipokaliemii. W celu uzyskania optymalnego stężenia

Tabela II. Główne farmakokinetyczne parametry (średnia [SD]) indapamidu o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg

Parametr	Indapamid o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg	
	Pojedyncza dawka	Powtarzane dawkowanie*
t_{max} (godz.)	12,3 (4,0)	11 (7)
$t_{1/2}$ (godz.)	14,8 (2,8)	19,2 (9,7)
C_{max} [$\mu\text{g/l}$]	26,4 (9,5)	58,1 (20,2)
AUC, [$\mu\text{g/l} \times \text{godz.}$]	839 (187)	1089 (310)
t_{75} (godz.)	15,3 (6,1)	16,4 (7,4)
C_{min} [$\mu\text{g/l}$]		38,5 (9,9)

*powtarzane dawki: 7 dni

AUC₀₋₂₄ (area under curve) — pole pod krzywą; stężenie we krwi — czas pomiędzy dwoma dawkami, tj. 24 godz.; C_{max} — maksymalne stężenie w surowicy; C_{min} — minimalne stężenie w surowicy; t_{max} — czas do osiągnięcia C_{max} ; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; $t_{1/2}$ — biologiczny okres półtrwania; t_{75} — czas, w którym stężenie indapamid w surowicy przekroczy 75% C_{max} .

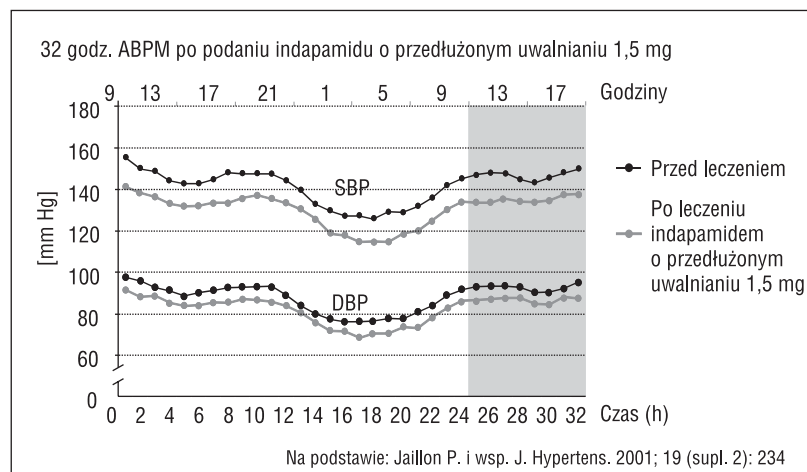
leku w ustroju oraz 24-godzinny czas działania opracowano postać o przedłużonym uwalnianiu. Postać ta składa się z hydrofilnego podłoża, charakteryzującego się dużą lepkością, co umożliwia uwalnianie leku przez 24 godziny i zapewnia niewielkie zmiany stężenia leku w osoczu (ryc. 2). Postać o przedłużonym uwalnianiu ma dłuższy czas osiągnięcia maksymalnego stężenia, który pozostaje na względnie stałym poziomie i nie wykazuje wzrostu do wartości szczytowej. Postać o przedłużonym uwalnianiu nie wpływa na okres biologicznego półtrwania leku we krwi i w osoczu. Pozostałe właściwości farmakokinetyczne indapamid o przedłużonym uwalnianiu pozostają również niezmiennione w stosunku do indapamid o szybkim uwalnianiu.

Parametry farmakokinetyczne indapamid nie ulegają zmianie u pacjentów z niewydolnością nerek. Lek akumuluje się w niewielkiej ilości, prawdopodobnie z powodu zwiększonej eliminacji z żółcią. Jednak siła działania indapamid zależy od filtracji kłębuszkowej i znacznie spada przy współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 30 ml/min/1,73 m², w związku z tym stosowanie indapamid w niewydolności nerek z GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² nie znajduje uzasadnienia.

Interakcje lekowe

Indapamid zmniejsza wydalanie litu z moczem, co może prowadzić do wzrostu stężenia litu w surowicy i przedawkowania preparatów litu. Z tego powodu nie powinno łączyć się soli litu z lekami moczopędnymi. U pacjentów leczonych solami litu, u których konieczne jest zastosowanie diuretyków, należy regularnie oznaczać stężenie litu w surowicy i odpowiednio modyfikować dawki.

Hipokaliemia związana z działaniem diuretyków może być czynnikiem usposabiającym do wystąpienia *torsades de pointes*, w związku z tym nie powinno łączyć się z indapamidem leków wpływających na rytm serca powodujących *torsades de pointes* (astemizol, bepridil, erytromycyna stosowana dożylnie, halofantryna, pentamidyna, sultopiryd, terfenadyna, winkamina). Indapamid należy ostrożnie podawać pacjentom przyjmującym inne leki powodujące hipokaliemię, takie jak amfoterycyna B, glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (podawane ogólnie), tetrakozaktyd oraz osmotycznie czynne leki przeczyszczające. Ostrożność w podawaniu indapamid oraz regularna kontrola elektrolitów w surowicy

**Rycina 2.** Przedłużona kontrola ciśnienia w trakcie terapii indapamidem o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg

krwi zalecane są również u pacjentów przyjmujących preparaty naparstnicy. Hipokaliemia usposabia do rozwoju działań niepożądanych u osób długotrwale leczonych preparatami naparstnicy.

Z indapamidem ostrożnie należy łączyć niesteroïdowe leki przeciwzapalne, ponieważ ich działanie może osłabiać właściwości hipotensyjne indapamidu.

Baklofen zwiększa hipotensyjne działanie indapamidu. Pacjenci przyjmujący sole wapnia wraz z indapamidem narażeni są na wystąpienie hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia przez nerki. Kortykosteroidy podawane ogólnie zwiększają retencję sodu i wody w ustroju, co może powodować zmniejszenie działania hipotensyjnego indapamidu.

Przyjmowanie neuroleptyków i trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych może nasilać hipotensyjne działanie indapamidu. Leki te wpływają również na ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej.

Racjonalne wydaje się skojarzenie indapamidu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (amilorid, spironolakton, triamteren), jednak należy pamiętać o możliwości wystąpienia hipokaliemii, a u osób z cukrzycą i niewydolnością nerek — hiperkaliemii. W związku z tym w trakcie terapii tymi lekami należy monitorować stężenie potasu w surowicy.

Należy ostrożnie stosować indapamid w połączeniu z cyklosporyną, ponieważ istnieje ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy, bez zmiany stężenia cyklosporyny przy prawidłowych parametrach gospodarki wodno-elektrolitowej.

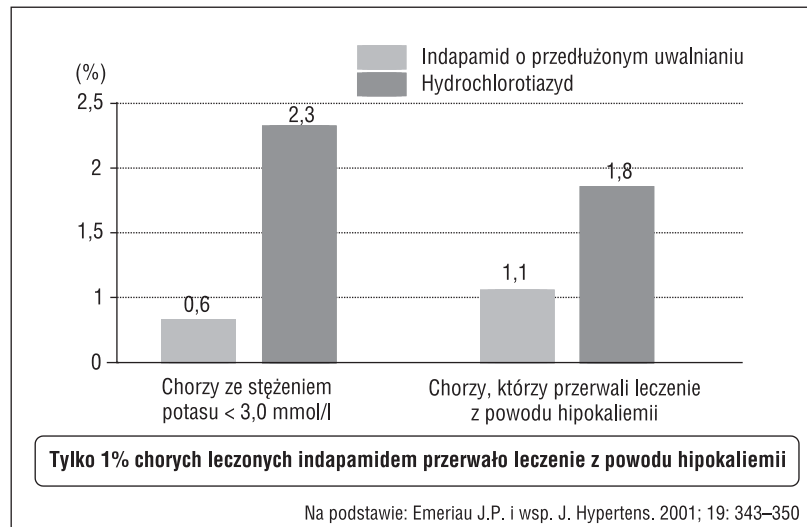
Mechanizm działania hipotensyjnego

Mimo wielu lat stosowania i znacznej liczby badań mechanizm działania hipotensyjnego indapamidu nie jest dokładnie poznany. Opisano dwa podstawowe mechanizmy działania indapamidu, które niewątpliwie determinują jego hipotensyjne właściwości — działanie diuretyczne oraz rozszerzające naczynia. Działanie diuretyczne indapamidu wynika z hamowania reabsorpcji sodu w proksymalnym (korowym) odcinku kanałika dalszego. Indapamid zatrzymuje aktywność kotransportera Na/Cl, co powoduje natriurezę i utratę jonów Cl⁻ z moczem.

Innym miejscem działania indapamidu w nerkach jest anhidraza węglanowa zlokalizowana w błonie komórkowej. Blokowanie anhidrazy węglanowej w nerkach wydaje się pośrednio hamować wymianę Na⁺ i H⁺, a przez to zmniejszać wymianę Na/Cl. Jednak w dawkach stosowanych klinicznie wiązanie indapamidu z anhidrazą węglanową w nerkach nie ma istotnego znaczenia. Maksymalny efekt działania moczopędnego tego leku wyraża się wzrostem 5–10-procentowym ilości wydalanego z moczem

sodu w stosunku do ilości sodu filtrowanego w kłębuszkach nerkowych. Początkowo przyjmowanie leku powoduje zarówno zmniejszenie wolemii, jak i nieznacznie objętości wyrzutowej serca. Jednak przy długotrwałym przyjmowaniu indapamidu mechanizmy kompensacyjne powodują osłabienie efektu hipotensyjnego wynikające z natriurezy. Objętość wyrzutowa serca normalizuje się, a redukcja wolemii nadal się utrzymuje, choć na zmniejszonym poziomie. Jak wynika z badań klinicznych, indapamid nie wpływa na częstość akcji serca, a brak odruchowej tachykardii wiąże się ze zmniejszeniem czułości baroreceptorów lub rozszerzeniem układu żylnego. W czasie leczenia indapamidem pojemność minutowa serca jest zazwyczaj niezmienną lub zwiększoną, co zaobserwowano w badaniach echokardiograficznych. Indapamid podawany w dawce 1,5 mg/dobę wykazuje minimalny efekt diuretyczny, a jego właściwości hipotensyjne tłumaczy się rozszerzającym wpływem na naczynia krwionośne. Również przy dawce 2,5 mg/dobę frakcyjne wydalanie sodu, oceniane po 4 tygodniach leczenia, pozostaje niezmienną. W dawkach 5 mg i większych/dobę efekt ten może być już znaczny. Dobowa objętość moczu nie zmienia się przy dawkowaniu 2,5 mg na dzień, ale przy dawce 5 mg/dobę wzrasta o 20%.

Przy długotrwałym podawaniu indapamidu w przedziale terapeutycznym 1,5–2,5 mg w głównej mierze za efekt hipotensyjny odpowiadają jego właściwości rozszerzające naczynia. Efekt naczyniowy indapamidu wykazany zarówno w badaniach *in vitro*, jak i potwierdzony *in vivo* jest wywołany różnymi czynnikami. Jedną z prawdopodobnych przyczyn rozszerzającego naczynia działania indapamidu jest zmniejszenie odpowiedzi naczyń na działanie angiotensyny II, epinefryny, norepinefryny, tromboksanu A₂ oraz prostaglandyny F₂. Postuluje się również, że na rozszerzenie naczyń wpływa zdolność wiązania indapamidu z anhidrazą węglanową zlokalizowaną na błonie komórkowej. Sugeruje się, że inhibitory anhidrazy węglanowej zwiększają wewnątrzkomórkowe pH, przez co aktywują kanały potasowe zależne od wapnia, co prowadzi do hiperpolaryzacji mięśniówki gładkiej naczyń i zmniejsza napływ wapnia związany z potencjałem elektrycznym, powodując rozszerzenie naczyń. Indapamid zmniejsza transport zewnątrzkomórkowych jonów wapniowych przez błonę komórkową; może również wpływać na uwalnianie wapnia z retikulum endoplazmatycznego, a także wywierać efekt wazodylatacyjny poprzez wiązanie się z kanałami wapniowymi błony komórkowej. Ponadto może zmniejszać zawartość sodu w komórkach mięśni gładkich tętnic. Kolejną właściwością indapamidu wpływającą na



Rycina 3. Ryzyko hipokaliemii u chorych leczonych indapamidem o przedłużonym uwalnianiu i hydrochlorotiazylem

rozszerzenie naczyń jest jego potencjał oksydoredukcyjny. Indapamid redukuje peroksydację LDL, zwiększa aktywność śródbłonkowego czynnika rozszerzającego naczynia (tlenku azotu) oraz działa ochronnie na komórki śródbłonka. Poza tym lek ten ma zdolność wiązania elastyny, która może wpływać na sztywność naczyń.

W badaniach u pacjentów dializowanych wykazano istotne działanie hipotensyjne indapamid. Efekt ten nie był związany z działaniem diuretycznym leku. Indapamid redukował reaktywność naczyń na norepinefrynę, angiotensynę II i fenylefrynę oraz zwiększał stężenie miejscowo działających czynników rozszerzających naczynia, takich jak prostaglandyny E_2 i $F_2\alpha$.

Wpływ indapamid na gospodarkę elektrolitową i metabolizm

Wpływ indapamid na gospodarkę elektrolitową i metabolizm organizmu oceniano w licznych wieloosrodkowych badaniach. Działanie tego leku polegające na zwiększeniu wydalania sodu i diurezy może wywoływać hiponatremię. Jednak obecnie zalecane dawki leku nie powodują znacznych zmian stężenia osoczowego sodu.

W związku z działaniem diuretycznym indapamid podczas przyjmowania leku zazwyczaj dochodzi do obniżenia stężenia potasu w osoczu, jednak zmiany te nie są tak znaczne jak w przypadku diuretyków pętlowych i klasycznych diuretyków tiazydowych. Zaobserwowano związek między wielkością dawki indapamid a hipokaliemią. Aktualnie używane dawki indapamid powodują nieznaczne zmniejszenie stężenia potasu, lecz rzadko hipokaliemię (ryc. 3).

W początkowej fazie leczenia indapamidem stężenie wapnia może być zwiększone, jednakże przy dłuższym podawaniu leku nie wykazano zmian w stężeniu osoczym wapnia. Ten efekt jest spowodowany zmniejszeniem wydalania wapnia z moczem.

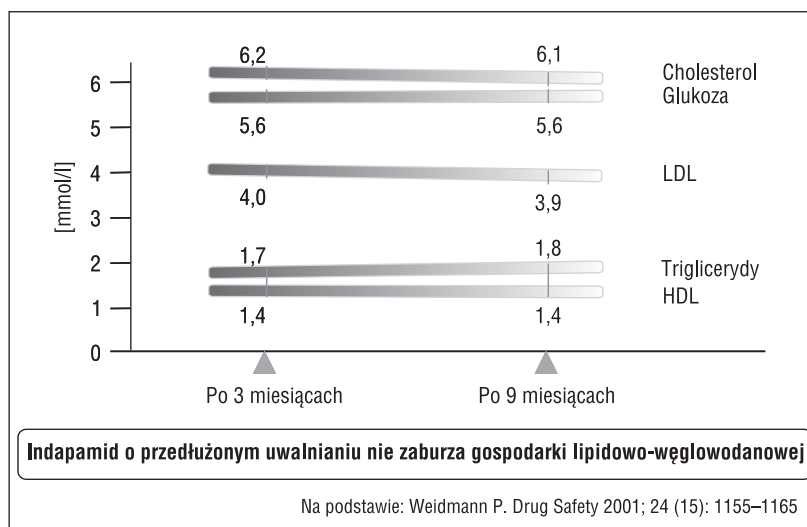
Podawanie indapamid przez dłuższy czas nie wpływa na stężenie magnezu osocze i w erytrocytach, jednak w początkowej fazie przyjmowania leku może dojść do przejściowego zwiększenia wydalania magnezu.

W przeciwieństwie do tiazydów indapamid w dużych dawkach zwiększa wydalanie fosforanów z moczem. Przeprowadzone badanie z udziałem osób starszych chorujących na nadciśnienie tętnicze wykazało zarówno zwiększone wydalanie fosforanów z moczem, jak również zmniejszone stężenie fosforanów w osoczu u osób, u których zastosowano indapamid. Zaobserwowano również, że zmiany w wartości ciśnienia tętniczego były proporcjonalne do zmian w stężeniu fosforanów w osoczu.

W związku z działaniem diuretycznym indapamid zazwyczaj obniża nieznacznie masę ciała. Objętość osocza pozostaje niezmieniona, natomiast zmniejsza się objętość płynu zewnątrzkomórkowego.

W badaniach trwających zarówno kilka tygodni, jak i podczas wielomiesięcznej obserwacji wykazano raczej neutralny wpływ indapamid na metabolizm lipidów (ryc. 4). Lek ten niezależnie od dawki ma korzystniejsze działanie na profil lipidowy niż diuretyki tiazydowe. Zaletą indapamid jest brak wpływu na stężenie triglicerydów. Ponadto w mniejszym stopniu zwiększa stężenie cholesterolu całkowitego w porównaniu z wysokimi dawkami tiazydów.

Jak wynika z przeprowadzonych dotychczas badań, indapamid w dawce 2,5 mg/dobę ma nieistotny



Rycina 4. Wpływ leczenia indapamidem o przedłużonym uwalnianiu na stężenie lipidów i glukozy

wpływ na stężenie glukozy na czczo. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, przerostem lewej komory lub cukrzycą typu 2 indapamid o przedłużonym uwalnianiu nie zaburzał średniego stężenia sodu i glukozy. Jednakże po roku obserwacji zauważono umiarkowane różnice w średnim stężeniu potasu, kwasu moczowego i cholesterolu całkowitego. Średnie stężenie hemoglobiny glikowanej u pacjentów z cukrzycą leczonych przez rok indapamidem wzrosło istotnie w porównaniu z grupą leczoną enalaprilem (8,4% vs. 7,9% $p = 0,0006$). Należy podkreślić fakt, że kontrola cukrzycy nie była głównym celem tego badania.

Lek ten może zwiększać stężenie kwasu moczowego. Efekt ten jest mniejszy niż w przypadku klasycznych diuretyków tiazydowych, a indapamid podawany w mniejszych dawkach w wielu badaniach nie powodował zwiększenia stężenia kwasu moczowego. Opisywano jednak przypadki zaostrzenia dny moczanowej.

Wpływ indapamidem na uszkodzenia narządowe

Wpływ na funkcję i strukturę serca

Początkowo przyjmowanie indapamidem powoduje nieznacznie zmniejszenie objętości wyrzutowej serca towarzyszące obniżeniu wolemii. Jednak przy długotrwałym przyjmowaniu indapamidem mechanizmy kompensacyjne powodują osłabienie tego działania, objętość wyrzutowa serca normalizuje się, a redukcja wolemii nadal się utrzymuje, choć na zmniejszonym poziomie. Jak wynika z badań klinicznych, indapamid nie wpływa na częstość pracy serca, a brak odruchowej tachykardii wiąże się ze zmniejszeniem wrażliwości baroreceptorów lub komplemen-

tarnej wenodylatacji. Podczas leczenia indapamidem pojemność minutowa serca jest zazwyczaj niezmienną lub zwiększoną. Wyniki wielu badań wykazały, że indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca. Indeks masy lewej komory, wymiary rozkurczowe i skurczowe, jak również napięcie ściany lewej komory ulegają poprawie. Zmniejszona zostaje również grubość ściany lewej komory. W badaniu LIVE (*Left Ventricular Hypertrophy: Indapamide vs. Enalapril*) indapamid przy porównywalnej redukcji ciśnienia tętniczego istotnie zmniejszał przerost lewej komory w stosunku do enalaprilu. Słaba korelacja ze zmianą wartości ciśnienia tętniczego wskazuje na inny niż hipotensyjny mechanizm odpowiedzialny za te zmiany w sercu. Prawdopodobną przyczyną takiego stanu rzeczy jest wpływ indapamidem na geny odpowiedzialne za regulację przerostu mięśnia sercowego, między innymi *ACE mRNA*. Warto podkreślić, że duże dawki indapamidem nie wykazują takich właściwości, prawdopodobnie przez intensywniejsze pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*).

Wpływ na funkcję nerek

Indapamid nie wpływa na filtrację kłębuszkową i przepływ krwi przez nerki, co zostało ocenione z użyciem insuliny i kwasu p-aminohipuronowego. Wydalanie potasu z moczem podczas terapii indapamidem początkowo zwiększa się, ale przy długotrwałym stosowaniu powraca do wartości wyjściowych. Wydalanie wapnia z moczem spada w czasie przyjmowania indapamidem. Podawanie indapamidem powoduje wzrost wydalania magnezu z moczem w pierwszych tygodniach leczenia. Jednak w badaniach długoter-

minowych stężenie magnezu w surowicy pozostaje niezmiennione. Jak dowodzą liczne badania, indapamid redukuje mikroalbuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. W badaniu **NESTOR** (*Natrilix SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria*) przeprowadzonym wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 indapamid redukował mikroalbuminurię tak samo skutecznie jak enalapril. W związku z mechanizmem działania tego diuretyku stosowanie indapamidu w niewydolności nerek z GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² nie znajduje uzasadnienia.

Inne istotne właściwości indapamidu

Indapamid posiada proporcjonalnie do stężenia właściwości oksydoredukcyjne. Zmniejsza oksydację LDL, zwiększa aktywność śródbłonkowego czynnika rozszerzającego naczynia (tlenku azotu), przez co działa ochronnie na komórki śródbłonka.

W przeciwieństwie do diuretyków tiazydowych indapamid nie zwiększa stężenia norepinefryny i epinefryny. Powoduje istotną 23-procentową redukcję osoczowego stężenia normetanefryny, co sugeruje sympatykolityczne działanie indapamidu. Podobnie jak antagoniści wapnia i tiazydy indapamid zwiększa aktywność reninową osocza i stężenie aldosteronu, co w dużej mierze odpowiada za obniżenie stężenia potasu.

Indapamid *in vitro* zmniejsza stężenie wapnia w cytozolu, powodując zahamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń. Istotnie zwiększa stężenie prostacykliny. Wzrost ten jest znacznie większy niż w przypadku furosemidu czy hydrochlorotiazydu. Ponadto hamuje syntezę tromboksanu A₂ i zwiększa stężenie prostaglandyny E₂ i F₂α.

Zastosowanie kliniczne

Indapamid w terapii hipotensyjnej

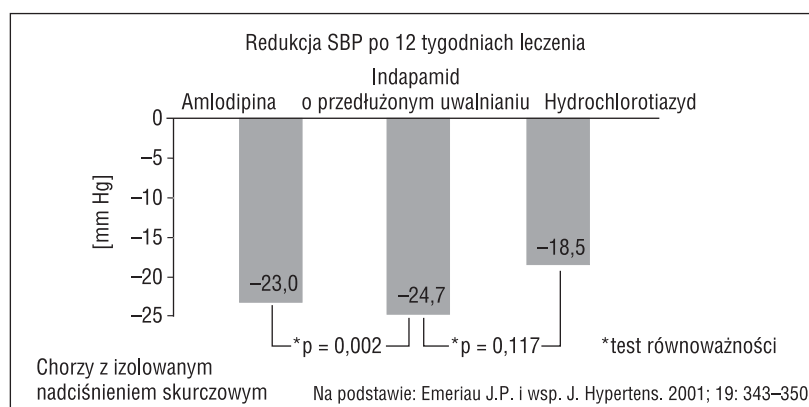
Skuteczność działania hipotensyjnego indapamidu udowodniono w wielu badaniach. Od początku lat 90. XX wieku w przeprowadzanych analizach używano postaci o szybkim uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę.

W celu oceny działania hipotensyjnego i tolerancji małej dawki indapamidu (2,5 mg) włoscy naukowcy przeprowadzili 2-letnią, wielośrodkową obserwację ponad 240 pacjentów z niepowikłanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Po dwóch latach trwania badania odnotowano istotną redukcję wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pres-*

sure) (25/20 mm Hg) u pacjentów przyjmujących indapamid. Najistotniejszą redukcję ciśnienia tętniczego zaobserwowano już po dwóch miesiącach podawania leku.

W późniejszych badaniach poszukiwano najbardziej optymalnej formy i dawki indapamidu, dającej jak najmniejsze działania niepożądane, a jednocześnie utrzymującej oczekiwany efekt hipotensyjny przez całą dobę. Badacze porównali efekt hipotensyjny trzech dawek indapamidu o przedłużonym uwalnianiu: 1,5 mg, 2 mg i 2,5 mg, indapamidu o szybkim uwalnianiu 2,5 mg oraz placebo. Do badania włączono osoby w wieku 18–70 lat z rozpoznaniem łagodnym lub umiarkowanym, samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Projekt realizowano metodą podwójnie ślepej próby. Po 2-miesięcznej kuracji wykazano istotnie większe obniżenie SBP i DBP w grupach przyjmujących indapamid niż w grupie otrzymującej placebo. Ciśnienie rozkurczowe w grupie chorych przyjmujących placebo spadło o 5,8 mm Hg, w podgrupie chorych otrzymujących indapamid o szybkim uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę DBP zmniejszyło się o 10,1 mm Hg, u ochotników otrzymujących indapamid o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg DBP zmniejszyło się o 11,0 mm Hg, u chorych leczonych dawką 2 mg indapamidu o przedłużonym uwalnianiu o 8,9 mm Hg i leczonych indapamidem o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2,5 mg o 10,5 mm Hg. Odsetek chorych z kontrolowanym ciśnieniem rozkurczowym (< 90 mm Hg) lub spadek ciśnienia rozkurczowego większy lub równy 10 mm Hg wyniósł odpowiednio 56% i 61% dla indapamidu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg oraz 44% i 53% dla indapamidu o szybkim uwalnianiu w dawce 2,5 mg. Różnice w obniżaniu ciśnienia tętniczego pomiędzy poszczególnymi dawkami leku nie były istotne. Powyższe wyniki wykazały porównywalną skuteczność indapamidu o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg z postacią o szybkim uwalnianiu 2,5 mg.

W kolejnym badaniu porównano skuteczność hipotensyjną indapamidu o szybkim uwalnianiu w dawce 2,5 mg i indapamidu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg. Badaniem objęto 405 chorych z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Po miesięcznym podawaniu placebo wszystkich badanych randomizowano do dwóch podgrup: leczonych indapamidem o szybkim uwalnianiu w dawce 2,5 mg i indapamidem o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę. Po 12 tygodniach obserwacji stwierdzono, że DBP w grupie chorych leczonych indapamidem o szybkim uwalnianiu w dawce 2,5 mg obniżyło się o 10,7 mm Hg, a w grupie chorych leczonych indapamidem o szybkim uwalnia-



Rycina 5. Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego u osób starszych. Porównanie indapamid o przedłużonym uwalnianiu, hydrochlorotiazolu i amlodipiny po 3 miesiącach leczenia

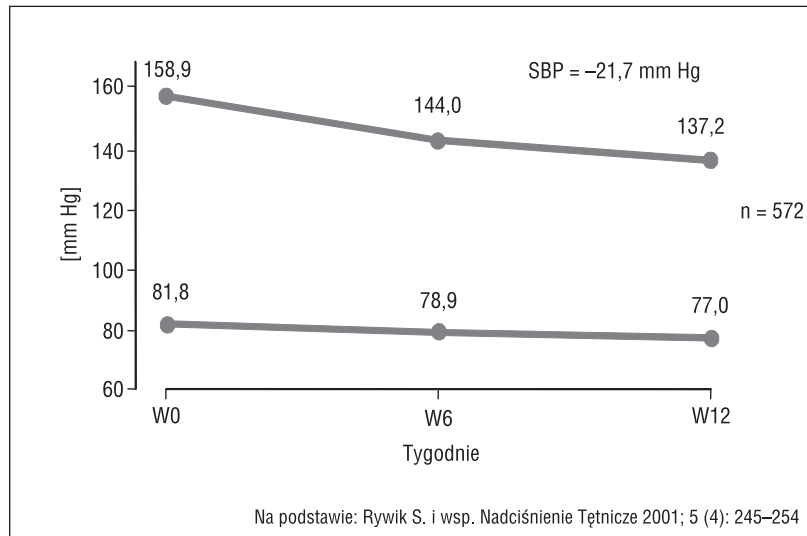
niu w dawce 1,5 mg spadek ciśnienia był nieznacznie większy i wynosił 11,1 mm Hg. Odsetek chorych z dobrze kontrolowanym DBP (< 90 mm Hg) wynosił w grupie leczonej indapamidem o przedłużonym uwalnianiu 57%, a w grupie o szybkim uwalnianiu 61%. Odsetek chorych, u których DBP spadło o co najmniej 10 mm Hg, wynosił 66% w grupie leczonej indapamidem o przedłużonym uwalnianiu i 69% w grupie leczonej indapamidem o szybkim uwalnianiu. Osobom, u których uzyskano dobry efekt hipotensyjny niezależnie od stosowanego początkowo leczenia, podawano indapamid o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg w czasie kolejnych 9 miesięcy obserwacji. W grupie tej średnie SBP i DBP pozostało niezmiennione, natomiast u 72% chorych, u których pod koniec 3-miesięcznej fazy badania DBP mieściło się w granicach 90–95 mm Hg, nastąpiło obniżenie DBP do wartości poniżej bądź równej 90 mm Hg. Działania niepożądane w obu grupach były niewielkie.

Przeprowadzono również badania mające na celu ocenę wpływu indapamid o przedłużonym uwalnianiu na ciśnienie tętnicze za pomocą 24-godzinne automatycznego pomiaru ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). U chorych otrzymujących indapamid o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg obniżenie DBP i SBP nie różniło się od obserwowanego u chorych stosujących indapamid o szybkim uwalnianiu 2,5 mg. Obniżenie 24-godzinne ciśnienia tętniczego względem wartości początkowych było istotne zarówno w grupie indapamid o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg, jak i o szybkim uwalnianiu 2,5 mg. Efekt hipotensyjny uzyskany po 3 miesiącach leczenia utrzymywał się również po kolejnych 9 miesiącach leczenia (w odniesieniu do całej doby, dnia i nocy).

Kolejne badania kliniczne skupiały się na porównaniu działania hipotensyjnego indapamid z inny-

mi lekami o udowodnionym działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze. Badanie **X-CELLENT** (*The NatriLiX SR versus CandEsartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study*) porównujące działanie indapamid o przedłużonym uwalnianiu z candesartanem i amlodipiną przeprowadzono z udziałem 1758 pacjentów. Do badania włączono osoby chorujące na nadciśnienie tętnicze z podwyższonymi wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym (ISH, *isolated systolic hypertension*). Badacze podawali ochotnikom 1,5 mg indapamid o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg candesartanu, 5 mg amlodipiny lub placebo przez 12 tygodni. Badanie przeprowadzono zgodnie z metodą podwójnie ślepej próby. Wszystkie leki obniżały istotnie wartości ciśnienia tętniczego w stosunku do placebo. Wśród pacjentów z ISH wszystkie trzy leki redukowały znacznie SBP, lecz jedynie indapamid nie zmieniał wartości ciśnienia rozkurczowego.

Emeriau i wsp. porównali działanie indapamid o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg z amlodipiną 5 mg i hydrochlorotiazidem w dawce 25 mg wśród pacjentów w starszym wieku z nadciśnieniem tętniczym. Do badania włączono 524 ochotników, w tym 128 osób z ISH, średni wiek uczestników badania wynosił 72,4 lat. Zarówno indapamid o przedłużonym uwalnianiu, jak i amlodipina z podobnym efektem obniżały ciśnienie tętnicze (BP, *blood pressure*) przy istotnie niższym efekcie hipotensyjnym hydrochlorotiazidu (–22,7/–11,8 mm Hg; –22,2/–10,7 mm Hg; –19,4/–10,8 mm Hg). W grupie pacjentów z ISH redukcja SBP była największa w grupie ochotników przyjmujących indapamid, a najmniejsza u chorych pobierających hydrochlorotiazyd (24,7 vs. 18,5 mm Hg) (ryc. 5). Normalizację wartości BP osiągnęło 75,3% pacjentów przyjmujących



Rycina 6. Skuteczność indapamidu o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg w izolowanym nadciśnieniu skurczowym — badanie STIP

jących indapamid o przedłużonym uwalnianiu, 66,9% chorych w grupie leczonej amlodipiną i 67,3% w grupie leczonej hydrochlorotiazylem.

Chaignon i wsp. porównywali skuteczność hipotensyjną indapamid i nifedipiny u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Po miesięcznym okresie podawania placebo połowa chorych otrzymywała indapamid 2,5 mg/dobę, pozostali 2 razy dziennie po 20 mg nifedipiny. Badanie trwało cztery miesiące. W grupie leczonej indapamidem ciśnienie tętnicze obniżyło się ze 164/100 mm Hg do 152/87 mm Hg, w grupie leczonej nifedipiną z 165/104 do 148/86 mm Hg. Redukcje ciśnienia tętniczego w obu grupach były istotne. Wprawdzie obniżenie ciśnienia w grupie leczonej nifedipiną było większe, ale różnica ta nie była istotna. Oba leki były dobrze tolerowane przez ochotników.

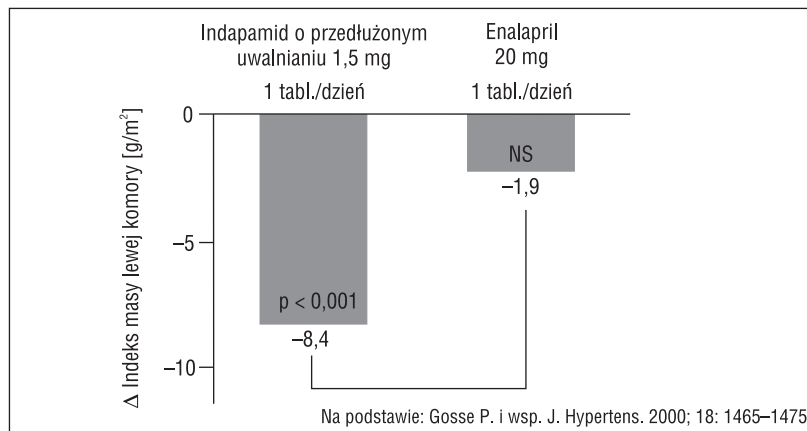
W wielośrodkowym polskim badaniu **STIP** oceniano skuteczność i tolerancję indapamid o przedłużonym uwalnianiu u chorych powyżej 55. roku życia z ISH. Do badania włączono 570 ochotników. Pacjentom przez 12 tygodni podawano 1,5 mg indapamid o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Na początku badania średnie SBP/DBP wynosiło 160/82 mm Hg dla mężczyzn i 159/82 mm Hg dla kobiet. Po 6 tygodniach leczenia średnie wartości SBP/DBP wynosiły 144,3/79,1 mm Hg u mężczyzn oraz 143,8/78,9 mm Hg u kobiet, zaś po 12 tygodniach 137,4/77,3 mm Hg u mężczyzn i 137,2/76,9 mm Hg u kobiet (ryc. 6). W badanej grupie pacjentów po 6 tygodniach leczenia uzyskano normalizację SBP u 32,8%, zaś po 12 tygodniach trwania badania normalizację SBP zanotowano u 56,7% pacjentów.

W całym 12-tygodniowym okresie badania redukcja ciśnienia wynosiła 14% dla SBP i 6% dla DBP. Zarówno według lekarzy, jak i pacjentów biorących udział w badaniu tolerancja leku została oceniona jako dobra lub bardzo dobra w 99%. Działania niepożądane wystąpiły u 26 chorych (< 5%), a związek działań niepożądanych z terapią indapamidem stwierdzono u 21 osób (< 4%). Przy dawkowaniu leku raz dziennie średnio 98–99% pacjentów przestrzegało zaleceń lekarza.

Powyższe wyniki badań potwierdzają skuteczność hipotensyjną indapamid. Dzięki swoim właściwościom diuretyk ten jest szczególnie skuteczny w leczeniu ISH.

Indapamid w redukcji przerostu lewej komory

Jednym z podstawowych celów terapii hipotensyjnej jest zapobieganie powikłaniom narządowym. Najczęstszym skutkiem nadciśnienia tętniczego jest przerost lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*), który jest jednym z najistotniejszych mechanizmów adaptacji układu krążenia do związanego z nadciśnieniem długotrwałego zwiększenia obciążenia następczego lewej komory. Stwierdzenie LVH wiąże się ze złym rokowaniem, a jego ustępowanie świadczy o skuteczności leczenia hipotensyjnego. Metaanalizy dotyczące wpływu leków hipotensyjnych na regresję przerostu lewej komory serca wskazują na przewagę antagonistów receptora angiotensyny, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów wapnia nad diuretykami. Jednak indapamid w wielu badaniach wykazuje znaczną redukcję wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left*



Rycina 7. Redukcja masy lewej komory przy porównywalnym efekcie hipotensyjnym pod wpływem indapamid u przedłużonym uwalnianiu i enalaprilu w badaniu LIVE

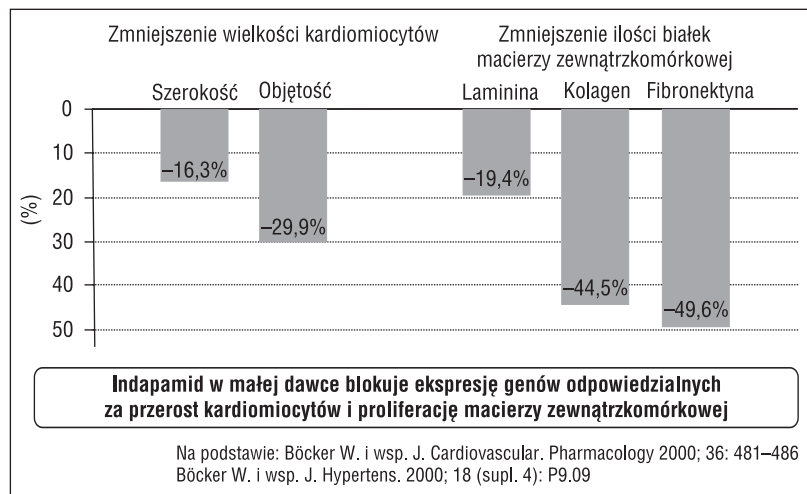
ventricular mass index) i nie ustępuje innym grupom leków hipotensyjnych. W wielośrodkowym badaniu Senior i wsp. oceniali wpływ indapamid 2,5 mg/dobę na zmniejszenie LVH w porównaniu z leczeniem nifedipiną 40 mg/dobę, enalaprilem 20 mg/dobę, atenololem 20 mg/dobę i hydrochlorotiazidem 25 mg/dobę. Po fazie wstępnej pacjentów randomizowano do poszczególnych grup. Po 6 miesiącach podawania leków u pacjentów oceniano LVMI. W grupie, w której porównywano działanie indapamid i hydrochlorotiazyd, zaobserwowano istotną redukcję LVMI w grupie indapamid (151,4 mg/m² przed rozpoczęciem badania i 125,7 mg/m² na zakończenie badania) oraz nieistotną redukcję LVMI u pacjentów przyjmujących hydrochlorotiazyd (odpowiednio 141,3 mg/m² i 135,6 mg/m²). Porównując działanie indapamid i nifedipiny, zaobserwowano istotne zmniejszenie LVMI w obu grupach (144,1 mg/m² przed badaniem i 125,1 mg/m² na zakończenie badania w grupie leczonej indapamidem oraz odpowiednio 170,4 mg/m² i 148,2 mg/m² w grupie leczonej nifedipiną). Wśród chorych przyjmujących indapamid i enalapril zaobserwowano znaczną redukcję LVMI (155,1 mg/m² przed badaniem i 143,4 mg/m² po 6 miesiącach leczenia indapamidem oraz odpowiednio 142,0 mg/m² i 130,0 mg/m² po terapii enalaprilem). W grupie, w której porównywano wpływ indapamid i atenololu na LVMI, zaobserwowano istotną redukcję masy lewej komory pod wpływem obu leków (146,2 mg/m² przed badaniem i 130,8 mg/m² po badaniu w grupie leczonej indapamidem oraz odpowiednio 156,7 mg/m² i 142,9 mg/m² w grupie leczonej atenololem). Indapamid okazał się być równie skuteczny w zmniejszeniu LVMI jak nifedipina, enalapril i atenolol oraz znacznie skuteczniejszy od hydrochlorotiazidu.

Badanie **LIVE** porównywało skuteczność w redukcji LVH indapamid u przedłużonym uwalnianiu i enalaprilu. Wzięło w nim udział ponad 400 osób z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym przerostem lewej komory serca rozpoznany na podstawie badania echokardiograficznego. Po rocznej obserwacji w grupie leczonej indapamidem o przedłużonym uwalnianiu stwierdzono znaczne zmniejszenie LVMI (-8,4 g/m², p < 0,001), nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia tego wskaźnika w grupie enalaprilu (-1,9 g/m²) (ryc. 7). Warto dodać, że w badanych grupach stwierdzono porównywalne znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, co sugeruje, że efekt działania indapamid u przedłużonym uwalnianiu nie jest jedynie związany z redukcją wartości ciśnienia tętniczego.

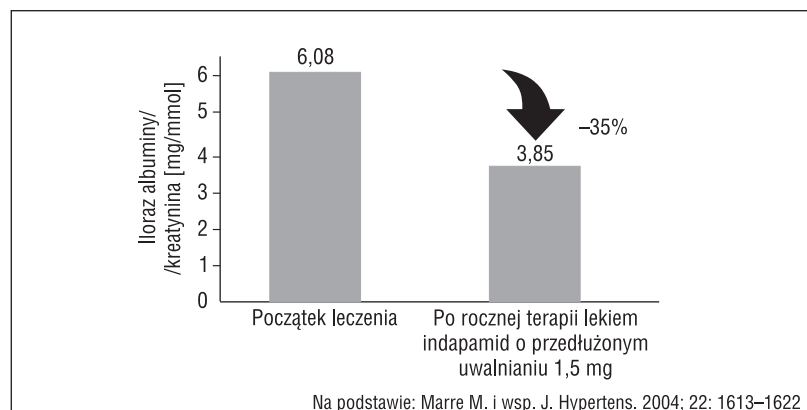
Liczne badania dowodzą skuteczności indapamid u zmniejszeniu przerostu lewej komory serca. Mechanizm tego działania nie jest do końca wyjaśniony. Badacze sugerują inne drogi działania indapamid na mięsień sercowy poza tą wynikającą z efektu hipotensyjnego. Böcker i wsp., przeprowadzając badania na szczurach z LVH, dowodzi, że redukujące działanie indapamid na LVH wynika ze zmniejszenia aktywności enzymu konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w tkance mięśniowej serca oraz osłabienia ekspresji genów odpowiedzialnych za przerost kardiomiocytów (ryc. 8).

Indapamid w redukcji mikroalbuminurii

Mikroalbuminuria może być jednym z powikłań nadciśnienia tętniczego. Nie znamy wszystkich czynników wpływających na wystąpienie mikroalbuminurii. Wykazano jednak, że wysokość ciśnienia tętniczego, długi przebieg choroby i predyspo-



Rycina 8. Bezpośredni wpływ indapamidu na redukcję przerostu lewej komory



Rycina 9. Działanie nefroprotektcyjne indapamid o przedłużonym uwalnianiu. Redukcja mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 — badanie NESTOR

zycje genetyczne sprzyjają pojawieniu się zwiększonego wydalania białka z moczem. Mikroalbuminuria jest wskaźnikiem zwiększonego ryzyka zgonu oraz markerem subklinicznych zmian narządowych. Obecność mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym ma istotne znaczenie rokownicze.

W badaniu **NESTOR** oceniano wpływ enalaprilu i indapamid o przedłużonym uwalnianiu na mikroalbuminurię. Do badania włączono pacjentów z cukrzycą typu 2, utrzymującą się mikroalbuminurią oraz nadciśnieniem tętniczym. Ochotników randomizowano do dwóch grup: enalaprilu w dawce 10 mg i indapamid o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg. W trakcie rocznej obserwacji uzyskano zmniejszenie stosunku albumina/kreatynina zarówno w grupie leczonej indapamidem o przedłużonym uwalnianiu, jak i leczonej enalaprilem (ryc. 9).

Badanie to wykazało, że indapamid o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalny z enalaprilem w redukcji mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

Jak pokazują przytoczone wyniki, indapamid skutecznie redukuje mikroalbuminurię u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym. Działanie indapamid jest porównywalne z lekami mającymi udowodniony pozytywny wpływ na obniżenie wydalania albumin.

Indapamid we wtórnej prewencji udaru mózgu

W licznych badaniach z udziałem indapamid udowodniono nie tylko jego działanie hipotensyjne, ale również skuteczność w prewencji i leczeniu powikłań narządowych związanych z nadciśnieniem tętniczym. Jak wskazują dane, indapamid jest bar-

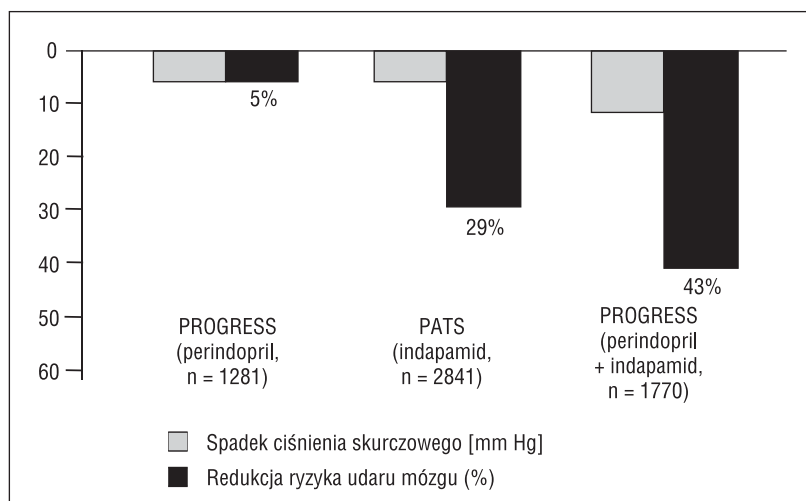
Tabela III. Prewencja wtórna udaru mózgu — leczenie hipotensyjne — badanie PATS

— 5665 pacjentów po udarze lub TIA
— 3-letnia obserwacja
— indapamid 2,5 mg/dobę vs. placebo
— wyjściowe ciśnienie — 154/93 mm Hg
— redukcja ciśnienia w grupie leczonej o 5/2 mm Hg
— redukcja udaru zakończonych i niezakończonych zgonem o 29%
Na podstawie: Chin. Med. J. 1995; 108: 710–717

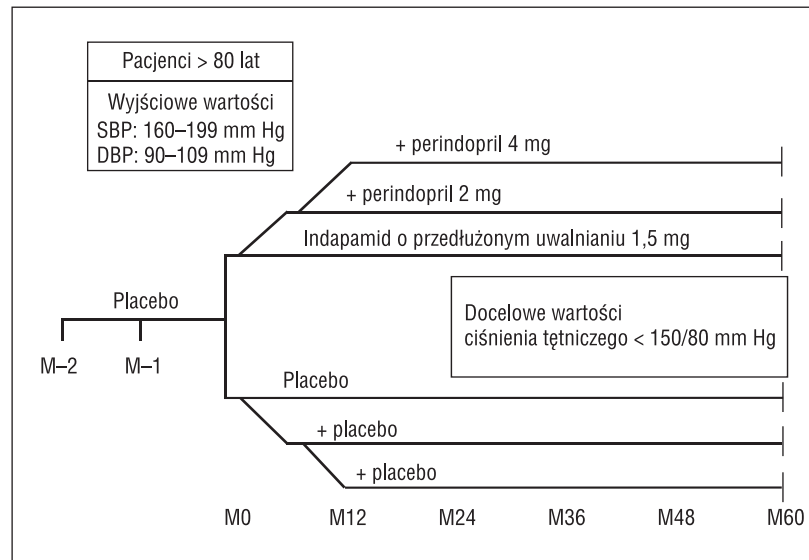
dzo pomocny w prewencji wtórnej udaru mózgu. W randomizowanym badaniu **PATS** (*Post-stroke Antihypertensive Treatment Study*) przeprowadzonym zgodnie z protokołem podwójnie ślepej próby wykazano skuteczność indapamid w redukcji udarów zakończonych i niezakończonych zgonem. Do badania włączono 5665 pacjentów po udarze bądź przejściowym epizodzie niedokrwinnym mózgu w wywiadzie. Ochotników podzielono na dwie grupy, jednej podawano indapamid, a drugiej placebo. Średnie SBP na początku badania wynosiło 154 mm Hg, a DBP 93 mm Hg. Po trzech latach obserwacji średnie SBP/DBP w grupie otrzymującej placebo wyniosło 149/89 mm Hg, a w grupie leczonej indapamidem 144/87 mm Hg. W grupie leczonej indapamidem punkt końcowy — udar zakończony i niezakończony zgonem — odnotowano u 9,4 na 100 ochotników, zaś w grupie otrzymującej placebo u 12,3 na 100. Badacze wykazali, że lecząc indapamidem 1000 pacjentów po udarze lub przejściowym niedokrwieniu

mózgu, przez trzy lata można uniknąć 29 epizodów niedokrwiniennych mózgu (tab. III).

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu **PROGRESS** (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*) wykazano, że stosowanie perindoprilu i indapamid u chorych po przebyłym udarze mózgu lub przejściowym niedokrwieniu mózgu w ciągu ostatnich pięciu lat istotnie zmniejsza częstość ponownych udarów i to niezależnie od obecności współistniejącego nadciśnienia tętniczego. Do badania włączono 6105 pacjentów, ochotników randomizowano do grupy otrzymującej placebo i grupy aktywnego leczenia. W grupie leczonej pacjentom podawano perindopril w dawce 4 mg/dobę, do którego lekarz mógł dołączyć indapamid. Terapia skojarzona perindoprilu i indapamid prowadziła do redukcji BP o 12/5 mm Hg i zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 43%. W grupie leczonej perindoprilem w monoterapii zaobserwowano redukcję BP o 5/3 mm Hg, 5% obniżenie ryzyka udaru mózgu było nieistotne. Wynika z tego, że redukcja ryzyka powtórnego udaru mózgu w badaniu PROGRESS w dużej mierze zależała od włączenia indapamid (ryc. 10). Efekt redukcji ryzyka wystąpienia udaru mózgu zaobserwowano zarówno u pacjentów z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, jak i w grupie z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Ryzyko względne wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych (zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) wskutek leczenia skojarzonego zmniejszyło się o 26%. Stwierdzono również obniżenie ryzyka demencji, poważnego upośledzenia czynności poznawczych oraz inwalidztwa u pacjentów przyjmujących indapamid i perindopril.



Rycina 10. Porównanie redukcji ryzyka wtórnego udaru mózgu — inhibitor enzymu konwertazy angiotensyny i diuretyk



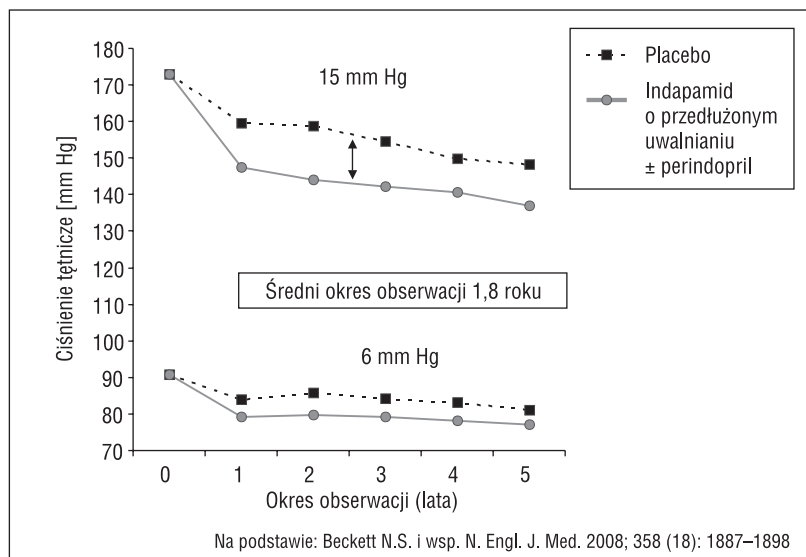
Rycina 11. Schemat badania HYVET

Indapamid o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z cukrzycą

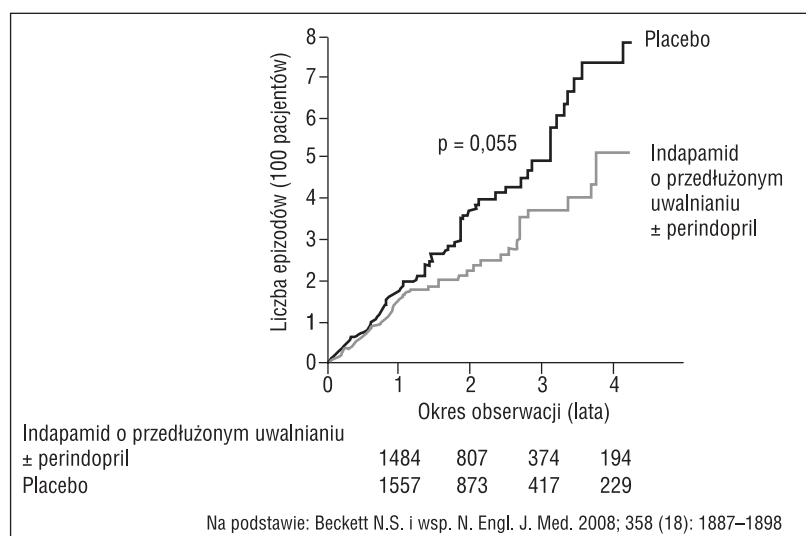
W 2007 roku ogłoszono wyniki wielośrodkowego badania **ADVANCE** (*Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation*), w którym wzięło udział ponad 12 000 pacjentów. Włączono do niego pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, cierpiących na chorobę sercowo-naczyniową lub z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka tej choroby. Celem badania była ocena wpływu leczenia perindoprilem i indapamidem na wystąpienie powikłań makronaczyniowych i mikronaczyniowych. Pacjentów randomizowano do dwóch grup — perindoprilu z indapamidem i placebo. Leki podawano wszystkim pacjentom bez względu na wartości ciśnienia tętniczego. W grupie aktywnie leczonej ciśnienie tętnicze było 5,6/2,2 mm Hg niższe niż w grupie otrzymującej placebo. Pod koniec obserwacji wartości glikemii, HbA_{1c}, cholesterolu całkowitego i frakcji HDL nie różniły się w badanych podgrupach. Uzyskano znamienne względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań makro- i mikronaczyniowych w grupie leczonej o 9%, a wynik był niezależny od wieku, płci, wysokości ciśnienia tętniczego, obecności nadciśnienia tętniczego w wywiadzie, kontroli cukrzycy i stosowanych leków hipotensyjnych. W grupie leczonej istotnie zmniejszyło się ryzyko powikłań nerkowych cukrzycy (nowo rozpoznana nefropatia lub nasilenie już istniejącej, mikroalbuminuria). Uzyskano istotne obniżenie śmiertelności całkowitej o 14% oraz 18-procentową redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Indapamid u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym po 80. roku życia

Badanie **HYVET** (*Hypertension in the Very Elderly Trial*), które przeprowadzono w grupie pacjentów po 80. roku życia, miało na celu ocenę wpływu podawania indapamidu o przedłużonym uwalnianiu na zmniejszenie śmiertelności, częstości udaru mózgu oraz zmniejszenie częstości epizodów sercowo-naczyniowych. Badanie było randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączono osoby po 80. roku życia z nadciśnieniem tętniczym. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej placebo i grupy leczonej indapamidem o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg. Jeśli pacjent podczas kolejnych wizyt nie osiągał wartości docelowej BP (150/80 mm Hg), w grupie leczonej otrzymywał perindopril, zaś w drugiej grupie zwiększoną dawkę placebo (ryc. 11). Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był udar mózgu i zgon spowodowany udarem. Średnie SBP obniżyło się o $29,5 \pm 15$ mm Hg, a DBP o $12,9 \pm 9,5$ mm Hg w grupie leczonej i odpowiednio o $14,5 \pm 18,5$ mm Hg i $6,8 \pm 10,5$ mm Hg w grupie otrzymującej placebo (ryc. 12). W grupie leczonej w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego odnotowano 30-procentową redukcję zdarzeń (ryc. 13). Wynika z tego, że aktywne leczenie przez dwa lata 1000 pacjentów zapobiegłoby 11 udarom lub leczenie 94 pacjentów zapobiegłoby 1 udarowi. Podczas badania w grupie leczonej wystąpiła 21-procentowa redukcja zgonów z wszystkich przyczyn (ryc. 14), a liczba udarów zakończonych zgonem uległa 39-procento-



Rycina 12. Redukcja ciśnienia tętniczego w badaniu HYVET



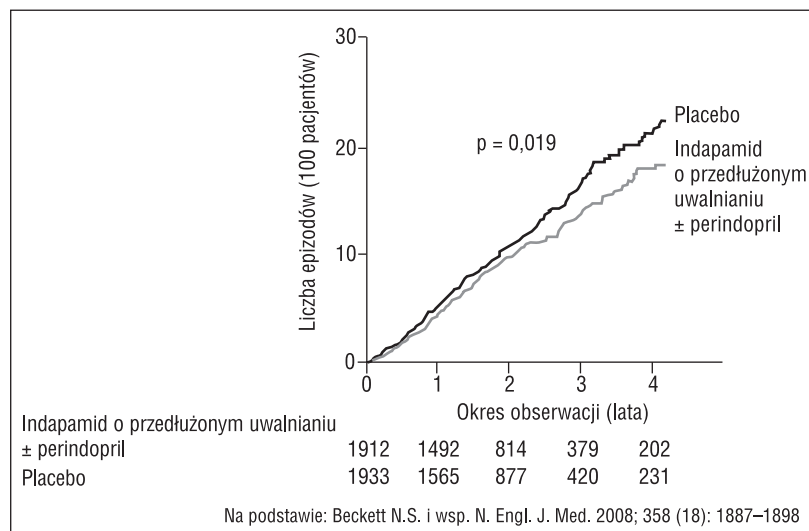
Rycina 13. Krzywe Kaplana-Meiera udarów zakończonych i niezakończonych zgonem w badaniu HYVET

wemu zmniejszeniu (ryc. 15). Liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych została obniżona o 23%, a liczba niewydolności serca zakończonych i niezakończonych zgonem o 64% (ryc. 16). Liczba wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub udar, zawał serca, niewydolność krążenia) uległa 34-procentowej redukcji. W trakcie trwania 2-letniej obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie stężenia potasu, kwasu moczowego, glukozy i kreatyniny w osoczu krwi. Na podstawie wyników badania HYVET wykazano, że leczenie hipotensyjne oparte na indapamidzie o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg z możliwo-

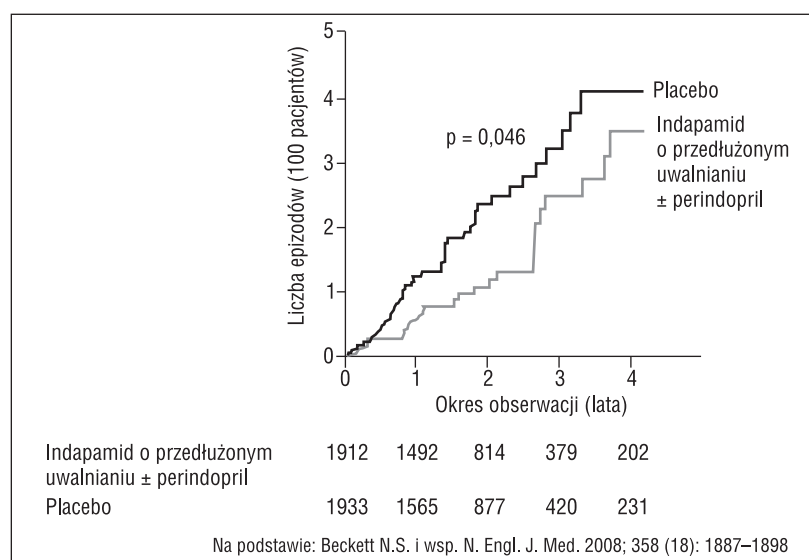
ścią skojarzenia z perindoprilem istotnie obniża ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn, a jednocześnie zmniejsza częstość przypadków niewydolności serca u pacjentów powyżej 80. roku życia. Obserwacje z tego badania po raz kolejny potwierdzają neutralne działanie metaboliczne indapamidu.

Terapia hipotensyjna osób najstarszych — badanie HYVET przynosi odpowiedź na kluczowe pytania

Pacjenci najstarsi, czyli ci, którzy przekroczyli 80. rok życia, to ostatnia grupa wiekowa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co do której istniały po-



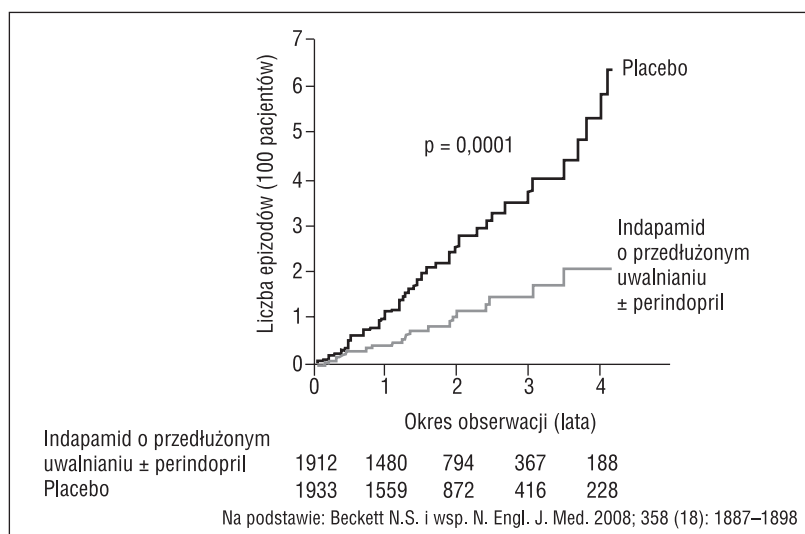
Rycina 14. Krzywe Kaplana-Meiera śmiertelności całkowitej w badaniu HYVET



Rycina 15. Krzywe Kaplana-Meiera udarów zakończonych zgonem w badaniu HYVET

ważne wątpliwości, czy korzyści terapii hipotensyjnej przeważają nad ryzykiem. Przedstawione na kongresie ACC (*American College of Cardiology*) w Chicago i opublikowane niemal jednocześnie w prestiżowym periodyku medycznym „New England Journal of Medicine” wyniki badania HYVET stanowiły próbę rozstrzygnięcia tych wątpliwości i udzielenia ostatecznej odpowiedzi na pytania, czy pacjentów po 80. roku życia powinno się leczyć hipotensyjnie, jeżeli tak, to w jaki sposób. Badanie zakończyło się sukcesem, przewidywanym w świetle ogłoszonej przed kilkoma miesiącami decyzji Komitetu Sterującego o wcześniejszym zakończeniu badania,

ale nieoczekiwanym z uwagi na wyniki dotychczasowych, nielicznych badań, subanaliz i metaanaliz dotyczących tej grupy wiekowej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Aktywne leczenie diuretykiem tiazydopodobnym — indapamidem o przedłużonym uwalnianiu z możliwością dołączenia inhibitora konwertazy angiotensyny (perindoprilu) — spowodowało w trakcie średnio 2-letniej obserwacji istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 21%, liczby udarów mózgu zakończonych zgonem o 39% i nowych przypadków niewydolności krążenia o 64%. Wywołało także bardzo silny trend w kierunku redukcji ryzyka wszystkich udarów mózgu



Rycina 16. Krzywe Kaplana-Meiera niewydolności serca w badaniu HYVET

(30%) i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (23%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Autorzy publikacji obliczyli, że 2-letnie stosowanie indapamid o przedłużonym uwalnianiu w kombinacji z perindopilem przez 40 pacjentów u większości z nich (73%) ratowało jedno ludzkie życie, a zastosowanie takiego leczenia u 94 pacjentów pozwalało uniknąć jednego epizodu udaru mózgu.

Badanie HYVET zasługuje jednak na szerszy komentarz ze względu na wagę postawionych przez twórców tego badania pytań, na częściowo nieoczekiwane wyniki, które przewartościowują naszą dotychczasową wiedzę o leczeniu hipotensyjnym osób najstarszych, a także ze względu na złożoność zagadnienia terapii hipotensyjnej w tej grupie wiekowej, co daje możliwość różnej interpretacji uzyskanych wyników i ich implementacji do praktyki klinicznej.

Jakie podstawowe dylematy leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów po 80. roku życia istniały przed badaniem HYVET?

Badania epidemiologiczne prowadzone u osób młodych oraz w średnim wieku zgodnie wskazują, że najmniejszą liczbę przypadków choroby wieńcowej i najniższe wskaźniki śmiertelności sercowo-naczyniowej obserwuje się u pacjentów z niskimi wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Niektóre badania sugerowały jednak, że ta dodatnia zależność między ciśnieniem tętniczym a śmiertelnością sercowo-naczyniową ulega osłabieniu lub nawet odwróceniu u osób w bardzo zaawansowanym wieku. W badaniach fińskich z 1990 roku ciśnienie tętnicze w zakresie 140–169/70–99 mm Hg wiązało się z najniższą śmiertelnością u 84–88-letnich osób.

Podobne wyniki przyniosła analiza Boshuizena i wsp., w której lepsze przeżycie osób w wieku 85 lat i starszych stwierdzono w przypadku wyższych wyjściowo wartości ciśnienia. Warto pamiętać, że nadciśnienie tętnicze jest obserwowane u 80% osób w tej grupie wiekowej, co sprawia, że analizy takie mogą być obarczone dużym marginesem błędu. A zatem kanon wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego widoczny wraz ze wzrostem SBP, DBP i ciśnienia tętna nie jest tak jednoznaczny u osób po 80. roku życia.

Wątpliwości epidemiologiczne znajdowały swoje potwierdzenie w badaniach klinicznych dotyczących wpływu terapii hipotensyjnej na ryzyko sercowo-naczyniowe. O ile korzyści z leczenia nadciśnienia w populacji pacjentów w podeszłym wieku (> 65. roku życia) w postaci redukcji udarów i zdarzeń sercowo-naczyniowych zostały dobrze udokumentowane w wielu badaniach i metaanalizach w ciągu ostatnich kilkunastu lat, to większość z tych badań wykluczała pacjentów w wieku 80 lat i starszych lub rekrutowała ich w zbyt małej liczbie, aby wykazać istotne korzyści u najstarszych pacjentów. W badaniu **EWPHE** (*European Working Party on Hypertension in the Elderly Trial*) wśród pacjentów w wieku powyżej 60 lat tylko 155 z 840 przekroczyło 80. rok życia. Nie wykazano żadnych korzyści z leczenia pacjentów tej grupy wiekowej, a nawet liczba zgonów z powodów sercowo-naczyniowych była nieco większa wśród osób aktywnie leczonych w stosunku do grupy otrzymującej placebo. Podobnie w badaniu **STOP-Hypertension** (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension*), w którym spośród 1627 pacjentów w wieku 70–84 lat zaledwie 269 miało powyżej 80 lat, nie wykazano istotnych korzyści z leczenia

w grupie wiekowej powyżej bądź 80 lat. W badaniach dotyczących pacjentów z ISH liczba pacjentów w wieku 80 lat lub starszych była większa. Badanie SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) wykazało 45-procentową redukcję udarów, ale nie wykazało zmniejszenia śmiertelności u pacjentów w wieku powyżej 80 lat. W badaniu SYST-EUR (*Systolic Hypertension in Europe Trial*) udowodniono korzyści leczenia pacjentów w wieku 80. roku życia bądź starszych w postaci redukcji ryzyka udarów mózgu o 33%, a w konsekwencji wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych, jednak nie wykazano zmniejszenia śmiertelności całkowitej. Co więcej, subanaliza oceniająca wpływ leczenia hipotensyjnego na śmiertelność w różnych podgrupach wiekowych wykazała ponad 40-procentowe zmniejszenie częstości zgonów u 60- i 70-latków i trend (11%) w kierunku zwiększenia śmiertelności w grupie 80-latków.

Podsumowująca to zagadnienie metaanaliza dokonana przez Gueyffiera i wsp., oparta na pochodzących z bazy INDANA danych z 7 dużych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą (kilkanaście tysięcy chorych), obejmowała w grupie aktywnie leczonych pacjentów zaledwie 874 osoby, a w grupie otrzymującej placebo 794 osoby w wieku 80 lat i starszych. W całej grupie liczącej 1670 chorych zdecydowaną większość (1176 osób) stanowili chorzy z ISH. Niewielka liczba chorych (496 osób) z nadciśnieniem o charakterze rozkurczowym nie pozwoliła na osobną analizę wśród pacjentów z tym typem nadciśnienia. Metaanaliza INDANA wykazała istotną redukcję udarów zakończonych i niezakończonych zgonem o 36%, wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych o 23%, a ryzyka niewydolności serca o 42%. Jednocześnie jednak nie stwierdzono korzyści z leczenia w postaci redukcji zgonów sercowo-naczyniowych i, co istotne, odnotowano trend w kierunku zwiększenia śmiertelności całkowitej (14%). Ta metaanaliza sugerowała wprost, że w leczeniu hipotensyjnym osób najstarszych istnieje konieczność wyważenia decyzji w związku z istotnym zmniejszeniem ryzyka udarów mózgu, a jednocześnie możliwością zwiększenia śmiertelności.

Wątpliwości znalazły potwierdzenie w wynikach badania HYVET-Pilot, jedyne przed badaniem HYVET programu oceniającego skutki terapii hipotensyjnej u osób najstarszych. W badaniu tym porównywano terapię hipotensyjną opartą na diuretyku tiazydowym (bendroflumetiazyd 2,5 mg), inhibitorze konwertazy angiotensyny (lisinopril 2,5 mg) z grupą otrzymującą placebo. W grupie leczonej bendroflumetiazylem było 426 pacjentów, w grupie leczonej lisinopilem 431 osób, zaś w grupie otrzy-

mującej placebo 426. Ciśnienie tętnicze obniżyło się średnio o 30/16 mm Hg w grupach leczonych aktywnie i o 7/5 mm Hg w grupie otrzymującej placebo. Obniżenie ciśnienia wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 53% (95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,24–0,91, $p = 0,02$), szczególnie przy stosowaniu diuretyku tiazydowego, ale nie wpływało istotnie na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Obserwowano także zwiększoną śmiertelność o 23% (95% CI 0,75––2,01) przy redukcji ryzyka zgonu z powodu udaru o 56% (95% CI 0,25–1,26), niezależnie od rodzaju zastosowanego leku hipotensyjnego.

W późniejszych latach zakończono projekty INSIGHT (*International Nifedipine Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*), STOP-2 (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension*), NORDIL (*Nordic Diltiazem*), które porównywały wpływ różnych leków hipotensyjnych na powikłania sercowo-naczyniowe. Niestety, mimo że w badaniach tych średni wiek populacji był wysoki, w żadnym z nich nie analizowano szczegółowo efektów terapeutycznych u osób najstarszych.

Podsumowując, zarówno wyniki badań epidemiologicznych, jak i poprzedzających badanie HYVET programów klinicznych sugerowały, że leczenie hipotensyjne osób powyżej 80. roku życia z jednej strony powoduje zmniejszenie ryzyka udaru mózgu, w tym zgonu związanego z udarem mózgu, a także redukuje ryzyko rozwoju niewydolności krążenia. Z drugiej strony jednak wiąże się z tendencją do większej śmiertelności całkowitej. Tym samym konieczność leczenia hipotensyjnego pacjentów najstarszych nie mogła być jednoznacznie rekomendowana.

Jakie są potencjalne przyczyny mniejszych korzyści z terapii hipotensyjnej u osób najstarszych w dotychczasowych badaniach klinicznych?

U osób najstarszych wyjaśnienia wymaga słaba lub wręcz odmienna niż w innych grupach wiekowych zależność pomiędzy wysokością ciśnienia tętniczego a śmiertelnością całkowitą. Najnowsze obserwacje wykazały, że odwrotna zależność między wartościami ciśnienia i śmiertelnością całkowitą u osób po 85. roku życia wiąże się przede wszystkim z większą liczbą zgonów u pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym. Przypuszcza się, że niskie ciśnienie w późnej starości może być wynikiem ciężkich schorzeń (nowotwory, wyniszczenie), które bardzo mocno wpływają na niekorzystne rokowanie. Równocześnie większość czynników ryzyka zgonu występuje częściej u osób z niskim rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, co wzmacnia hipotezę, że niskie ciśnienie tętnicze jest raczej konsekwencją złego

stanu zdrowia niż *per se* czynnikiem przyczynowym ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto u osób najstarszych szczególnie często występuje postać ISH, dla którego charakterystyczne jest gorsze rokowanie związane z niskim ciśnieniem.

Przyczyny braku korzyści w zakresie zmniejszania śmiertelności związanych z terapią hipotensyjną u osób najstarszych w dotychczasowych badaniach klinicznych mogą być złożone. Po pierwsze, nie można wykluczyć, że do badań włączano pochopnie pacjentów obłożnie chorych, z ciężkimi schorzeniami pozakardiologicznymi, u których obniżenie ciśnienia zwiększało ryzyko zgonu z powodu schorzenia podstawowego. Inną grupą pacjentów najstarszych, która mogła rzutować na uzyskane wyniki, były osoby z zespołem słabości (*frailty*). Zespół ten rozpoznaje się w przypadku obecności co najmniej 3 z 5 kryteriów zastosowanych w *Cardiovascular Health Study* (CHS): spadek masy ciała o 10 funtów (4,5 kg) lub 5% masy ciała w ciągu ostatniego roku, zmniejszenie aktywności fizycznej, osłabienie siły mięśniowej (badane siłą uścisku dłoni), mała (wolna) szybkość chodu i zmęczenie, wycieńczenie czy wyczerpanie. W CHS częstość występowania zespołu słabości powyżej 65. roku życia to 6,9%, ale w podgrupie 80-latków i starszych sięgała 30%. W innym badaniu powyżej 65. roku życia dotyczyła około 5% osób, a powyżej 95. roku życia już około 56%. Wiele prospektywnych badań klinicznych udowodniło zależność pomiędzy obecnością zespołu słabości a przeżyciem pacjenta. Jedno z takich badań dotyczyło pacjentów powyżej 80. roku życia, w których stwierdzono zależność umieralności od wskaźnika *frailty* (FI, *frailty index*). W ocenie korzyści płynących z leczenia nadciśnienia tętniczego istotne może być właściwe rozpoznanie zespołu słabości, co pozwoli na wyodrębnienie z populacji osób w podeszłym wieku grupy o gorszym rokowaniu, szczególnie podatnych na wystąpienie działań niepożądanych terapii hipotensyjnej. U tych pacjentów terapia hipotensyjna prawdopodobnie przynosi mniejsze korzyści lub wręcz szkodzi.

Najstarsi pacjenci są szczególnie narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia pod wpływem terapii hipotensyjnej ze względu na postępujące wraz z wiekiem upośledzenie mechanizmów kompensacyjnych, na przykład funkcji baroreceptorów aorty i tętnicy szyjnej. Jednocześnie u osób starszych szczególnie często współistnieją z nadciśnieniem tętniczym inne schorzenia: choroba wieńcowa, przebyty udar mózgu, upośledzenie funkcji nerek, jednostronne/obustronne zwężenie tętnic nerkowych, miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych czy hipotonia ortostatyczna. W konsekwencji ryzyko nadmiernego

obniżenia ciśnienia, szczególnie rozkurczowego, jest u nich większe i obarczone większymi konsekwencjami (zjawisko krzywej J).

Również częstość schorzeń związanych z innymi niż sercowo-naczyniowymi układami, takich jak: cukrzyca, demencja, zaburzenia widzenia i słuchu, choroba zwyrodnieniowa stawów jest szczególnie duża u osób najstarszych. Upośledzają one w znacznym stopniu funkcjonowanie i sprawność osób w bardzo podeszłym wieku. Wśród pacjentów powyżej 80. roku życia 88% ma jedną lub więcej chorób przewlekłych, w tym 31% 4 lub więcej, a u osób powyżej 85. roku życia obserwuje się średnio około 3 schorzenia przewlekłe. Konieczność leczenia tych schorzeń dodatkowych sprawia, że u osób starszych częste jest zjawisko polipragmazji, a tym samym wzrasta ryzyko interakcji międzylekowych i wystąpienia działań niepożądanych terapii hipotensyjnej.

Kolejną przyczyną niejednoznacznych korzyści terapii hipotensyjnej u osób najstarszych wykazana w metaanalizie INDANA może wynikać z faktu, że wszystkie badania włączone do tej metaanalizy oparte były na terapii klasycznymi diuretykami tiazydowymi i β -adrenolitykami. Terapia diuretykami tiazydowymi obciążona jest ryzykiem wystąpienia hipokaliemii, na którą serce pacjentów w wieku najstarszym może być szczególnie wrażliwe. Beta-adrenolityki wykazują natomiast mniejszą niż inne grupy leków hipotensyjnych efektywność w redukcji ryzyka udarów mózgu, najczęstszego powikłania sercowo-naczyniowego i przyczyny zgonów u pacjentów po 80. roku życia.

Podsumowując, pochopne włączanie do dotychczasowych badań pacjentów z ciężkimi schorzeniami pozakardiologicznymi i pacjentów z zespołem słabości (*frailty*), szczególna wrażliwość na hipotonię polekową wynikającą z upośledzonej funkcji baroreceptorów przy zwiększonej częstości powikłań wieńcowych (krzywa J), schorzenia towarzyszące i związana z tym polipragmazja ze zwiększonym ryzykiem interakcji lekowych, a także oceniana dotychczas terapia oparta na starszych grupach leków, diuretykach tiazydowych (hipokaliemia) i β -adrenolitykach (mniejsza efektywność prewencji udarów) to potencjalne przyczyny mniejszych korzyści z zastosowania terapii hipotensyjnej u osób najstarszych widoczne w dotychczasowych badaniach klinicznych.

Dlaczego badanie HYVET odniosło sukces?

Wyniki uzyskane w badaniu HYVET są rzeczywiście zaskakująco korzystne w świetle przedstawionych wyżej poprzednich obserwacji. Aktywne leczenie diuretykiem tiazydopodobnym — indapamidem o przedłużonym uwalnianiu z możliwością dołączenia inhibi-

tora konwertazy angiotensyny (perindoprilu) — spowodowało w trakcie średnio 2-letniej obserwacji istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 21%, liczby udarów mózgu zakończonych zgonem o 39% i nowych przypadków niewydolności krążenia o 64%. Zaobserwowano także bardzo silny trend w kierunku redukcji ryzyka wszystkich udarów mózgu (30%) i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (23%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Analizując metodykę badania HYVET, wydaje się, że uniknęło ono wielu błędów, które stały się udziałem badań poprzednich. Pierwszy aspekt to rozsądny dobór pacjentów z nadciśnieniem skurczowym umiarkowanym do ciężkiego, a jednocześnie stosunkowo wysokim ciśnieniem rozkurczowym (95, a później 90 mm Hg). Jednocześnie warunkiem dopuszczenia do badania było ciśnienie skurczowe co najmniej 140 mm Hg, mierzone na stojąco. Pacjenci wykazywali więc relatywną sprawność mechanizmów baroreceptorowych zabezpieczających przed hipotonią ortostatyczną, ale także polekową. W połączeniu z realistycznie zaplanowanym ciśnieniem docelowym (poniżej 150/80 mm Hg) stwarzało to szansę na uniknięcie epizodów niedokrwiennych związanych z hipotonią lub nadmiernym izolowanym obniżeniem ciśnienia rozkurczowego. Wytyczne leczenie nadciśnienia tętniczego zakładają to samo ciśnienie docelowe poniżej 140/90 mm Hg dla wszystkich grup wiekowych, jednak u pacjentów najstarszych, z uwagi na postępującą sztywność aorty, uzyskanie ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg jest bardzo trudne i często obarczone jednoczesnym, nadmiernym obniżeniem ciśnienia rozkurczowego do wartości uznawanych za niebezpieczne (< 65 mm Hg).

Kolejną przyczyną to stosunkowo szerokie jak na grupę pacjentów powyżej 80. roku życia kryteria wykluczenia, zakładające brak chorób terminalnych, sprawność fizyczną pozwalającą na przyjmowanie pozycji stojącej, wydolność krążeniową i sprawność mentalną. Tym samym w badaniu nie uczestniczyły opisane wyżej grupy pacjentów, które nie odnoszą prawdopodobnie korzyści z terapii hipotensyjnej (obłożnie chorzy i/lub z zespołem słabości). Zapewne w związku z tym, choć nie stanowiło to kryterium wykluczającego, pacjenci badania HYVET stosunkowo rzadko mieli przeżyty incydent sercowo-naczyniowy i cukrzycę. W wielu badaniach klinicznych młodszych grup wiekowych w nadciśnieniu tętniczym taka „zdrowsza” populacja stwarza problemy z wykazaniem korzyści ocenianego leczenia ze względu na niską częstość zgonów i incydentów sercowo-naczyniowych w grupie otrzymującej placebo. Jednak w badaniu HYVET pacjentów najstarszych, z uwagi na dużą śmiertelność bezwzględną w tej

grupie wiekowej, taki dobór relatywnie „zdrowszej” populacji przyczynił się do uzyskania korzyści leczenia hipotensyjnego.

Z pewnością istotnym powodem uzyskania dobrych wyników badania HYVET był również dobór leków hipotensyjnych. Lek pierwszego rzutu — indapamid o przedłużonym uwalnianiu — nie jest klasycznym diuretykiem tiazydowym; posiada dodatkowe właściwości wazodylatacyjne, istotne w patogenie najczęściej niskoreninowego nadciśnienia w podeszłym wieku. Posiada on również udokumentowane działanie neuroprotekcyjne w prewencji wtórnej udaru mózgu (PATS), podstawowego powikłania sercowo-naczyniowego u pacjentów najstarszych. Ponadto indapamid rzadziej prowadzi do rozwoju istotnej klinicznie hipokaliemii, która mogła być jedną z istotnych przyczyn braku korzyści klinicznych w zakresie śmiertelności ogólnej w poprzednich badaniach u pacjentów najstarszych. W tego względu wybór leku drugiego rzutu — perindoprilu — mógł mieć również istotne znaczenie z uwagi na przeciwstawne z diuretykiem działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny na stężenie potasu. Również skojarzenie tych dwóch leków (indapamid + perindopril) wykazało skuteczność w prewencji wtórnej udaru mózgu (redukcja ryzyka o 43%) w badaniu PROGRESS. W badaniu HYVET ponad 73% pacjentów w grupie leczonej aktywnie korzystała ze skojarzenia tych dwóch leków.

Podsumowując, właściwy dobór pacjentów bez schorzeń terminalnych i zespołu słabości oraz z relatywnie mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym w porównaniu z całą populacją osób najstarszych, rozsądne wyznaczenie ciśnienia docelowego, które pozwalało uniknąć nadmiernego obniżenia ciśnienia rozkurczowego oraz dobór badanych leków (indapamid + perindopril) o uzupełniających się właściwościach i udokumentowanym działaniu neuroprotekcyjnym to potencjalne przyczyny bardzo korzystnych wyników badania HYVET.

Czy dla wyników badania HYVET można przyjąć zasadę efektu klasy?

Mało popularna w dobie medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*) zasada efektu klasy oznacza, że wykazanie korzyści leku danej grupy w określonej sytuacji klinicznej rozciąga się na wszystkie leki tej grupy. Niezależnie od kwestionowania tej zasady na gruncie twierdzenia, że każdy lek dopuszczony do określonego wskazania klinicznego powinien wykazać swoją skuteczność kliniczną, istnieją liczne przykłady braku efektu klasy w badaniach klinicznych pacjentów wysokiego ryzyka. Dowodem bezpośrednim są badania *head to head*,

na przykład przewaga karwedilolu nad metoprololem w badaniu COMET (*The Carvedilol or Metoprolol European Trial*) w niewydolności krążenia, a dowodem pośrednim uzyskane korzyści kliniczne zastosowania perindoprilu w stabilnej chorobie wieńcowej (EUROPA, *EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) przy braku takich korzyści podczas stosowania trandolaprilu (PEACE, *Prevention of Events with ACE*). Wśród wielu badań klinicznych w nadciśnieniu tętniczym większość potwierdza istnienie efektu klasy w zakresie najistotniejszych twardych punktów końcowych (ALHATT [*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*], NORDIL, ANBP-2 [*Second Australian National Blood Pressure Study*], STOP-2, INVEST [*International Verapamil-Trandolapril Study*], VALUE [*Valsartan Antihypertensive long-term use evaluation*], ONTARGET [*Ongoing Telmisartan alone and in combination with Ramipril global endpoint trial*]) ze względu na relatywnie mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe. W badaniach dotyczących osób ze zwiększonym ciśnieniem tętniczym o wyższym ryzyku sercowo-naczyniowym, na przykład z przerostem lewej komory (LIFE [*Losartan Intervention For Endpoint*] — losartan lepszy niż atenolol), z przebyłym udarem mózgu (MOSES [*Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary*] — eprosartan lepszy niż nitrendipina) lub w przypadku oceny dwóch leków „lepszych” vs. dwa leki „gorsze” (ASCOT [*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*] — amlodipina z perindoprilem lepsza niż atenolol z bendroflumetiazidem) znajduje się jednak przykłady przewagi jednego schematu leczenia nad drugim, czyli braku efektu klasy.

Również w przypadku leczenia hipotensyjnego w populacji pacjentów najstarszych dostrzega dowody pośrednie na brak efektu klasy. Zarówno subanalizy starszych badań klinicznych z wykorzystaniem diuretyków i β -adrenolityków, których podsumowaniem jest metaanaliza INDANA, jak i badanie HYVET-Pilot oparte na klasycznym diuretyku tiazydowym lub inhibitorze konwertazy angiotensyny, lizinoprilu, nie wykazały korzyści terapii hipotensyjnej w zakresie zmniejszenia śmiertelności ogólnej, a nawet trend w kierunku zwiększenia ryzyka zgonu. Natomiast badanie HYVET oparte na diuretyku tiazydopodobnym w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy, perindoprilem, jest pierwszym i jedynym badaniem klinicznym wykazującym korzyści terapii zarówno w zakresie śmiertelności ogólnej, jak i redukcji ryzyka udarów mózgu oraz rozwoju niewydolności krążenia. Mając w pamięci omówione wyżej

przyczyny metodologiczne sukcesu badania HYVET, odmienne wyniki mogą być również spowodowane różnicami pomiędzy ocenianymi lekami z tej samej grupy. W przypadku indapamidu chodzi o mniejsze ryzyko hipokaliemii i dodatkowy efekt wazodilatacyjny, a w przypadku perindoprilu o mniejsze ryzyko hipotonii w porównaniu z innymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, co sugerują wcześniejsze badania u pacjentów z niewydolnością krążenia.

Różnica w zakresie wpływu testowanych terapii hipotensyjnych na śmiertelność może również wynikać z odmiennego profilu obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Z porównania bezwzględnego efektu hipotensyjnego klasycznego diuretyku tiazydowego w badaniu HYVET-Pilot i diuretyku tiazydopodobnego, indapamidu, w głównym badaniu HYVET wynika, że przy tym samym obniżeniu ciśnienia skurczowego o 29,5 mm Hg spadek ciśnienia rozkurczowego wyniósł odpowiednio 15,6 i 12,9 mm Hg. Efekt hipotensyjny skorygowany na efekt placebo w badaniu HYVET-Pilot wyniósł 22/11 mm Hg, a więc proporcja dla obu ciśnień 2:1, natomiast w badaniu HYVET 15/6 mm Hg, a więc proporcja dla obu ciśnień blisko 3:1. Bardzo prawdopodobne, że w terapii hipotensyjnej osób najstarszych, a z pewnością w terapii osób z ISH, a takich było w badaniu HYVET 30%, najkorzystniejsze jest efektywne obniżenie ciśnienia skurczowego przy relatywnie niedużym wpływie na ciśnienie rozkurczowe. I w tym względzie terapia indapamid + perindopril zastosowana w badaniu HYVET przewyższała terapie oceniane w badaniu HYVET-Pilot.

Podsumowując, odmienne wyniki badań nad wpływem terapii hipotensyjnej na śmiertelność ogólną u pacjentów w wieku powyżej 80. roku życia nie pozwalają przyjąć w tym wypadku zasady efektu klasy. Wniosek z badania HYVET o pełnych korzyściach z leczenia nadciśnienia tętniczego pacjentów najstarszych dotyczy jedynie indapamidu o przedłużonym uwalnianiu z możliwością dołączenia perindoprilu.

Jakie implikacje kliniczne wynikają z badania HYVET?

Aktualne wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego albo pomijały problem terapii osób po 80. roku życia (JNC 7), albo stwierdzały wprost, że korzyści leczenia w tej grupie wiekowej nie są udowodnione (NICE-BHS [*National Institute for Clinical Excellence/British Hypertension Society*] z 2006) lub też zalecały zgodnie ze zdrowym rozsądkiem kontynuowanie terapii rozpoczętej przed 80. rokiem życia (ESH/ESC z 2007), co przy ówczesnym stanie wiedzy było stanowiskiem wyważonym.

Badanie HYVET przynosi odpowiedź na cztery kluczowe pytania stawiane przy podejmowaniu decyzji o terapii hipotensyjnej osób najstarszych: Leczyć czy nie? Kogo leczyć? Jakie przyjąć ciśnienia docelowe? Czym leczyć? Odpowiednio dobrane leczenie hipotensyjne u określonych najstarszych pacjentów przy rozsądnym przyjętym ciśnieniu docelowym przynosi jednoznaczne korzyści w postaci redukcji śmiertelności całkowitej, redukcji ryzyka udaru mózgu i rozwoju niewydolności krążenia, co oznacza, że terapię hipotensyjną w tej grupie wiekowej należy nie tylko kontynuować, ale również rozważyć jej włączenie u pacjenta dotychczas nieleczonego.

Kogo leczyć?

Analiza populacji badania HYVET wskazuje, że korzyści z terapii hipotensyjnej możemy się spodziewać u pacjentów najstarszych bez chorób terminalnych, z wykluczeniem obłożnie chorych i/lub z zespołem słabości, sprawnych mentalnie, a jednocześnie sprawnych fizycznie na tyle, by przyjmować pozycję stojącą, co pozwala na ocenę sprawności mechanizmów baroreceptorowych zabezpieczających przed hipotonią. Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu hipotensyjnym osób najstarszych przydatna może być prosta zasada: u pacjenta, który przyszedł do gabinetu lekarskiego i ma nadciśnienie, rozważamy leczenie, u pacjenta, którego odwiedzamy w domu, ponieważ jest przewlekle, obłożnie chory, raczej nie. Przy podejmowaniu decyzji o włączeniu leków hipotensyjnych nie musimy natomiast kierować się oceną globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ pacjenci badania HYVET stosunkowo rzadko mieli przeżyty incydent sercowo-naczyniowy czy cukrzycę, ale bezwzględne ryzyko w tej grupie wiekowej jest zawsze bardzo wysokie.

Jakie przyjąć ciśnienie docelowe?

Dotychczas przyjmowano, że cel leczenia pacjentów w podeszłym wieku, w tym również najstarszych, jest taki sam jak w innych grupach wiekowych, a więc poniżej 140/90 mm Hg. Jednocześnie wytyczne sugerowały, że przejściowo dopuszczalne jest utrzymywanie ciśnienia skurczowego w granicach 140–160 mm Hg. Wydaje się, że wobec wyników badania HYVET rozsądne jest przyjęcie dla pacjentów najstarszych ciśnienia docelowego założonego w tym badaniu, czyli poniżej 150/80 mm Hg, co może przynieść omówione wyżej korzyści praktyczne. Warto zauważyć, że połowa pacjentów uzyskała wartości docelowe ciśnienia, a jednocześnie uzyskane ciśnienie docelowe było znacznie niższe w badaniu HYVET niż w badaniu HYVET-Pilot, odpowiednio 143,5/78 i 152/84 mm Hg.

Czym leczyć?

Zalecenia europejskie z 2007 roku sugerują rozpoczęcie terapii hipotensyjnej u pacjentów w podeszłym wieku od diuretyku tiazydowego lub antagonisty wapnia. Takie podejście ma raczej uzasadnienie patogenetyczne (nadciśnienie niskoreninowe u osób starszych) niż wynikające z wyników dużych badań klinicznych, ponieważ w żadnym z badań nie wykazano przewagi leków z tych dwóch grup nad lekami blokującymi układ renina–angiotensyna. Wykazano jedynie mniejszą skuteczność β -adrenolityków. Zalecenia te nie znajdują zastosowania w szczególnej populacji pacjentów w wieku powyżej 80. roku życia. Jedynym badaniem wykazującym zmniejszenie śmiertelności pod wpływem terapii hipotensyjnej w tej grupie wiekowej jest badanie HYVET z zastosowaniem diuretyku tiazydopodobnego i inhibitora konwertazy angiotensyny. Ponieważ jednak odmienne wyniki badań nad wpływem terapii hipotensyjnej na śmiertelność ogólną u pacjentów w wieku powyżej 80. roku życia nie pozwalają przyjąć w odniesieniu do wyników badania HYVET zasady efektu klasy, terapią z wyboru o udokumentowanych pełnych korzyściach u pacjentów najstarszych jest zastosowanie indapamidu o przedłużonym uwalnianiu z możliwością dołączenia perindoprilu.

Działania niepożądane i tolerancja

Indapamid o przedłużonym uwalnianiu jest z reguły dobrze tolerowany przez pacjentów. Działania niepożądane powodujące odstawienie leku występują w 2–9%. Do najczęstszych działań niepożądanych należy hipokaliemia (osoczowe stężenie potasu < 3,4 mmol/l), występująca w 4–11%, przy czym ciężka hipokaliemia (stężenie potasu < 3,0 mmol/l) dotyczy 0–1,5% pacjentów. Ciężka hipokaliemia występuje częściej u osób starszych. Hipotonia ortostaticzna obserwowana była u 0,4% chorych przyjmujących lek. W trakcie przyjmowania indapamidu może dojść do zwiększenia stężenia kwasu moczowego i, rzadziej, zaostrzenia przebiegu dny moczowej. Do rzadkich objawów należą: ból głowy, bóle pleców, nudności i biegunka. Nieczęsto i o niewielkim nasileniu występuje zmęczenie.

Stwierdzono brak toksycznego działania indapamidu w dawce do 40 mg, czyli 27-krotności zalecanej dawki leczniczej. Objawy ostrego zatrucia przebiegają przede wszystkim pod postacią zaburzeń wodno-elektrolitowych (hiponatremia i hipokaliemia). Klinicznie mogą wystąpić: nudności, wymioty, niedociśnienie, bolesne skurcze, zawroty głowy, senność, splątanie, wielomocz lub skąpomocz, a w wy-

jątkowych przypadkach bezmocz (spowodowany hipowolemią). Doraźne postępowanie obejmuje szybką eliminację przyjętego leku przez płukanie żołądka i/lub podanie węgla aktywowanego, a następnie przywrócenie równowagi wodno-elektrolitowej na oddziale szpitalnym.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania indapamidu o przedłużonym uwalnianiu jest nadwrażliwość na indapamid lub sulfonamidy, ciężka niewydolność nerek z GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m², encefalopatia wątrobowa i inne ciężkie zaburzenia czynności wątroby oraz istotna hipokaliemia.

Dawkowanie

W naciśnieniu tętniczym indapamid o przedłużonym uwalnianiu podaje się w dawce 1,5 mg raz na dobę w postaci doustnej. Ze względu na właściwości farmakokinetyczne postaci o przedłużonym uwalnianiu tabletki nie powinny być dzielone, gniecione ani przegryzane.

Podsumowanie

Miejsce indapamidu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu naciśnienia tętniczego i jego powikłań

Indapamid o przedłużonym uwalnianiu zajmuje w Polsce pozycję podstawowego leku moczopędnego w leczeniu naciśnienia tętniczego. Wynika to z jego nietypowych dla diuretyków tiazydowych korzystnych właściwości farmakologicznych i licznych dużych badań klinicznych z udziałem tego leku. Efekt hipotensyjny indapamidu zależy nie tylko od **działania moczopędnego**, ale także od **bezpośredniego działania wazodylatacyjnego**. Relatywnie słabe działanie sodopędne sprawia, że indapamid wykazuje w mniejszym stopniu niekorzystny wpływ na gospodarkę potasową, a działanie naczyniorozszerzające poprawia jego profil metaboliczny.

Naciśnienie tętnicze pierwotne niepowikłane. Diuretyki tiazydowe są **lekami I rzutu** u pacjentów w **podszłym wieku**, u których naciśnienie ma często charakter objętościowy, niskoreninowy. Indapamid jest szczególnie przydatny w tej grupie wiekowej ze względu na łagodny efekt hipotensyjny i rzadkie działania niepożądane. Do preferowania tego leku wśród diuretyków tiazydowych w przypadku

monoterapii skłania również długotrwały efekt hipotensyjny (ponad 24 godz.) formy o przedłużonym uwalnianiu. Niezależnie od wieku indapamid jest często stosowany jako **lek II lub III rzutu** w cięższych postaciach naciśnienia, szczególnie w **naciśnieniu opornym**.

Naciśnienie tętnicze po 80. roku życia. W tej grupie wiekowej indapamid jest lekiem hipotensyjnym z wyboru w świetle wyników badania **HYVET**. Leczenie hipotensyjne oparte na indapamidzie jako jedyne dotychczas spowodowało w tej grupie wiekowej redukcję ryzyka zgonu, udaru mózgu i rozwoju niewydolności krążenia.

Izolowane naciśnienie skurczowe. Diuretyki tiazydowe są obok antagonistów wapnia lekami preferowanymi w tym typie naciśnienia. W dużym polskim badaniu **STIP** indapamid wykazał większy wpływ hipotensyjny na ciśnienie skurczowe niż rozkurczowe, co oznacza zmniejszenie ciśnienia tętna, istotnego czynnika prognostycznego w izolowanym naciśnieniu skurczowym.

Naciśnienie tętnicze z powikłaniami narządowymi. W tych przypadkach działanie kardioprotekcyjne (**LIVE**) i nefroprotekcjne (**NESTOR**) indapamid uzasadnia zastosowanie właśnie tego diuretyku jako leku II rzutu, dodanego do inhibitora konwertazy angiotensyny. Indapamid jest składnikiem złożonego leku hipotensyjnego z inhibitorem konwertazy angiotensyny, który wykazał działanie narządoprotekcyjne w licznych badaniach klinicznych (**PICXEL** [*Perindopril/Idapamide in a Double-Blind Controlled Study versus Enalapril in Left Ventricular Hypertrophy*], **REASON** [*PREterax in Regresion of Arterial Stiffness in a ContrOlled Double-bliNd*], **PREMIER** [*Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling*]).

Naciśnienie tętnicze u pacjentów z cukrzycą. Leki moczopędne nie są preferowane u pacjentów z cukrzycą, jednak są często niezbędne jako **leki II i III rzutu** w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia. W takiej sytuacji indapamid jest preferowanym diuretykiem ze względu na korzystniejsze działania metaboliczne i nefroprotekcjne. W badaniu **ADVANCE** oceniającym wspomniany złożony lek hipotensyjny, którego składnikiem jest indapamid, wykazano zmniejszenie śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej.

Naciśnienie tętnicze u pacjentów z przebyłym udarem mózgu. Mimo że diuretyki tiazydowe nie są preferowane w prewencji wtórnej udaru mózgu, badania wskazują, że indapamid może przynosić w tych przypadkach korzyści zarówno jako lek I rzutu (**PATS**), jak i niezbędny składnik terapii skojarzonej z inhibitorem konwertazy angiotensyny (**PROGRESS**).

Inne sytuacje kliniczne. Diuretyki tiazydowe, w tym indapamid, są preferowane w terapii hipoten-

syjnej w przypadku **towarzyszącej osteoporozy** (hamowanie wydalania wapnia).

Indapamidu należy **unikac** u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w przypadku **towarzyszącej dny moczanowej** ze względu na ryzyko indukcji ataku dny i w przypadku **niewydolności nerek**, ze względu na brak skutecznego działania.

Piśmiennictwo

- 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. European study group. *J. Hypertens.* 1998; 16 (11): 1677–1684.
- Ames R.P. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77 (6): 12B–16B.
- Ames R.P., Kuritsky L. Indapamide: does it differ from low-dose thiazides? *Cardiovascular Drug Therapy. Red. Saunders WB. Philadelphia* 1997: 420–434.
- Aubert I., Djian F., Rouffy J. Beneficial effects of indapamide on lipoproteins and apoproteins in ambulatory hypertensive patients. *Am. J. Cardiol.* 1990 2; 65 (17): 77H–80H.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008 1; 358 (18): 1887–1898.
- Borghi L., Elia G., Trapassi M.R. i wsp. Acute effect of indapamide on urine calcium excretion in nephrolithiasis and human essential hypertension. *Pharmacology* 1988; 36 (5): 348–355.
- Boucher F.R., Schatz C.J., Guez D.M., de Leiris J.G. Beneficial effect of indapamide in experimental myocardial ischemia. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5 (1): 22–25.
- Böcker W., Hupf H., Grimm D., Kurzidim K., Schunkert H. Effects of Indapamide in Rats with Pressure Overload Left Ventricular Hypertrophy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 36 (4): 481–486.
- Campbell D.B., Brackman F. Cardiovascular protective properties of indapamide. *Am. J. Cardiol.* 1990 2; 65 (17): 11H–27H.
- Carey P.A., Sheridan D.J., de Cordoue A., Guez D. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77 (6): 17b–19b.
- Carretta R., Fabris B., Tonutti L. i wsp. Effect of indapamide on the baroreceptor reflex in essential hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 24 (5): 579–583.
- Caruso F.S., Szabadi R.R., Vukovich R.A. Pharmacokinetics and clinical pharmacology of indapamide. *Am. Heart J.* 1983; 106 (1 Pt 2): 212–220.
- Chaffman M., Heel R.C., Brogden R.N., Speight T.M., Avery G.S. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984; 28 (3): 189–235.
- Chaignon M., Lucsko M., Rapoud J.P. i wsp. Comparative effects of nifedipine and indapamide in the treatment of arterial hypertension. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1985; 78: 67–72.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H. i wsp. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint

National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206–1252.

- Dahlöf B., Gosse P., Guéret P. i wsp. The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J. Hypertens.* 2005; 23 (11): 2063–2070.
- Emeriau J.P., Knauf H., Pujadas J.O. i wsp. European Study Investigators. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J. Hypertens.* 2001; 19 (2): 343–350.
- Finch L., Hicks P.E., Moore R.A. Changes in vascular reactivity in experimental hypertensive animals following treatment with indapamide. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1977; 29 (12): 739–743.
- Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. i wsp. on behalf of the LIVE investigators; Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18 (10): 1465–1475.
- Grebow P.E., Treitman J.A., Barry E.P. i wsp. Pharmacokinetics and bioavailability of indapamide — a new antihypertensive drug. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 22 (4): 295–299.
- Grimm M., Weidmann P., Meier A. i wsp. Correction of altered noradrenaline reactivity in essential hypertension by indapamide. *Br. Heart J.* 1981; 46 (4): 404–409.
- Grose J.H., Gbeassor F.M., Lebel M. Differential effects of diuretics on eicosanoid biosynthesis. *Prostaglandins Leukot. Med.* 1986; 24 (2–3): 103–109.
- Guez D., Malbezin M., Braut Y. i wsp. Therapeutic benefit of a low dose of indapamide: results of a double-blind against placebo European controlled study. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1995; 88 (8): 1083–1087.
- Harrower A.D., McFarlane G. Antihypertensive therapy in diabetic patients. The use of indapamide. *Am. J. Med.* 1988 29; 84 (1B): 89–91.
- Leenen F.H., Smith D.L., Farkas R.M. i wsp. Cardiovascular effects of indapamide in hypertensive patients with or without renal failure. A dose-response curve. *Am. J. Med.* 1988; 84 (1B): 76–85.
- Leonetti G., Rappelli A., Salvetti A., Scapellato L. Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65 (17): 67H–71H.
- London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. Indapamide SR Versus Candesartan and Amlodipine in Hypertension: The X-CELLENT Study. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 113–121.
- de Luca N., Mallion J.M., O'Rourke M.F. i wsp. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 (8): 660–667.
- Magrini F., Buzzetti G., De Giovanni F. i wsp. Systemic and pulmonary hemodynamic effects of indapamide in patients with mild arterial hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985; 7 (2): 281–285.
- Mallion J.M., Asmar R., Ambrosioni E. i wsp. Evaluation of trough/peak ratio of indapamide 1.5 mg sustained-release form assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1996; 89 (4): 27–38.
- Mallion J.M., Asmar R., Boutelant S., Guez D. Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide, 1.5-mg su-

- stained release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32 (4): 673–678.
32. Marre M., Puig J.G., Kokot F., Fernandez M., Jermendy G., Opie L. i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J. Hypertens.* 2004; 22 (8): 1613–1622.
33. Meyer-Sabellek W., Gotzen R., Heitz J., Arntz HR., Schulte KL. Serum lipoprotein levels during long-term treatment of hypertension with indapamide. *Hypertension* 1985; 7 (6 Pt 2): II 170–174.
34. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Med.* 1988 29; 84 (1B): 10–14.
35. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. i wsp. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41 (5): 1063–1101.
36. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F., Laville M., Duru G., Andrejak M. investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J. Hypertens.* 2004; 22 (12): 2379–2386.
37. Neal B., MacMahon S. On behalf of the PROGRESS Management Committee. The PROGRESS study: rationale and design. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1869–1873.
38. Osei K., Holland G., Falko J.M. Indapamide. Effects on apoprotein, lipoprotein, and gluoregulation in ambulatory diabetic patients. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146 (10): 1973–1977.
39. Patel A. i wsp. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 8; 370 (9590): 829–840.
40. Piotrowski W., Włodarczyk P., Jasiński B., Rywik S. Ocena skuteczności i tolerancji indapamid o powolnym uwalnianiu w dawce 1,5 mg u chorych powyżej 55. rż. Z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Badanie STIP — 12-tygodniowe otwarte badanie wieloośrodkowe. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 5 (4): 245–254.
41. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin. Med. J.* 1995; 108 (9): 710–717.
42. Prisant L.M., Beall S.P., Nichoalds G.E. i wsp. Biochemical, endocrine, and mineral effects of indapamide in black women. *J. Clin. Pharmacol.* 1990; 30 (2): 121–126.
43. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033–1041.
44. Reyes A.J., Leary W.P., Van der Byl K. Urinary magnesium output after a single dose of indapamide in healthy adults. *S. Afr. Med. J.* 1983; 64 (21): 820–822.
45. Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. Effects of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am. J. Cardiol.* 1990 2; 65 (17): 6H–10H.
46. Senior R., Imbs J.L., Bory M. i wsp. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22 (supl. 6): 106–110.
47. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
48. Wićcek A., Chudek J. *Leki moczopędne*. W: Januszewicz J. (red.). *Nadciśnienie tętnicze*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007: 1039–1043.
49. Wytoczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2008 rok*. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: (supl. C).