

Zastosowanie indapamidu u pacjentów w wieku podeszłym i chorobami współistniejącymi. Przypadek i komentarz

The use of indapamide in elderly patients with comorbidities. Case report and comment

Agata Tymińska, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest czołowym problemem epidemiologicznym w populacji osób starszych. Zastosowanie indapamidu (w postaci o przedłużonym uwalnianiu, SR) u chorych w podeszłym wieku skutecznie obniża ciśnienie tętnicze jak również wykazuje szereg korzyści pozahipotensyjnych. Leczenie indapamidem SR z możliwością dodania perindoprilu, istotnie wpływa na zmniejszenie częstości występowania powikłań narządowych oraz ryzyka sercowo-naczyniowego, poprzez redukcję śmiertelności całkowitej, liczby udarów mózgu i nowych przypadków niewydolności serca. Indapamid wchodzi w skład leku złożonego co wiąże się z silniejszym efektem hipotensyjnym oraz uproszczeniem schematu leczenia i poprawą współpracy pomiędzy pacjentem a lekarzem. *Geriatrics 2019; 13: 191-198.*

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, diuretyki, indapamid, terapia hipotensyjna, wiek podeszły

Abstract

Hypertension is a leading epidemiological problem in the elderly population. The use of indapamide (sustained release, SR) in elderly patients effectively reduces arterial pressure as well as shows a number of non-hypotensive benefits. Therapy with indapamide SR with the alternative of adding perindopril significantly reduces the incidence of organ damage and cardiovascular risk by reducing total mortality, stroke and new onset heart failure. Indapamide as a part of a single-pill combination is associated with a stronger hypotensive effect, simplify the treatment regimen and improve cooperation between the patient and the doctor. *Geriatrics 2019; 13: 191-198.*

Keywords: hypertension, diuretics, indapamide, hypotensive therapy, elderly age

Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze pozostaje jednym z najsilniejszych i najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, cardiovascular) prowadzącym do licznych powikłań narządowych, jeśli nie jest odpowiednio leczone [1-3]. Co więcej, wciąż obserwowany jest wzrost zapadalności na nadciśnienie tętnicze w Polsce, a jego występowanie istotnie koreluje z wiekiem [4,5]. Głównym celem terapii nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie ryzyka powikłań CV. Wiek metrykalny jest niekwestionowanym, niepoddającym się modyfikacji czynnikiem ryzyka chorób CV [6]. Ponadto osoby w wieku podeszłym to szczególnie grupa pacjentów, narażona na współwystępowanie chorób towarzyszących i tym samym zwiększone ryzyko niepożądanych zdarzeń CV. Przy wyborze opcji tera-

peutycznych należy brać pod uwagę mnogość chorób towarzyszących, jak również negatywne skutki polipragmazji. Szczególne miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego wśród chorych w podeszłym wieku zajmuje diuretyk tiazydopodobny – indapamid.

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego w grupie pacjentów w podeszłym wieku

Według najnowszych zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT 2019), docelowe wartości ciśnienia tętniczego przy dobrej tolerancji leczenia hipotensyjnego u pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia wynoszą mniej niż 140/80 mmHg i nie niżej niż 130/70 mmHg. U pacjentów po 80. roku życia zaleca się jeszcze ostrożniejsze obniżanie skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, systolic blood

pressure) do wartości poniżej 150 mmHg [2,3]. Leki moczopędne znajdują się wśród 5 podstawowych grup leków w terapii nadciśnienia tętniczego zalecanych przez wytyczne PTNT wraz z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors), antagonistami receptorów dla angiotensyny – zwanych potocznie sartanami (ARB, angiotensin receptor blockers), antagonistami kanałów wapniowych i beta-adrenolitykami [2]. Jest to grupa leków często wybierana w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a w jej skład wchodzi preparaty o zróżnicowanych mechanizmach działania i efektach terapeutycznych. Wchodzi w skład terapii trójlekowej jako niezbędny składnik u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. Największą popularnością cieszą się diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne. Co warto podkreślić, mają szczególne zastosowanie u osób w podeszłym wieku, w izolowanym skurczowym nadciśnieniu tętniczym i po przebytych udarze mózgu. Diuretyki tiazydopodobne (indapamid, chlortalidon) są preferowane przez wytyczne PTNT dzięki udowodnionych w dużych badaniach klinicznych korzyściach w prewencji ryzyka CV [2].

Indapamid – właściwości

Indapamid jest związkiem sulfonamidowym zbliżonym budową chemiczną do diuretyków tiazydowych. Dzięki zastąpieniu pierścienia tiazydowego pierścieniem metyloindolowym jest bardziej lipofilny niż diuretyk tiazydowy, tym samym bardziej przenika do tkanek. Indapamid wchłania się z przewodu pokarmowego po 0,5-1 godziny, wiąże się z białkami osocza w 70-80% i anhydrazą węglanową czerwonych krwinek. Interakcje z pokarmem mają niewielki wpływ na parametry farmakokinetyczne. W przypadku postaci o standardowym uwalnianiu maksymalne stężenie indapamidu w surowicy jest osiągnięte po 2-2,5 godzinach, a okres półtrwania wynosi 14-18 godzin. W przypadku postaci o powolnym uwalnianiu (SR) t_{max} wynosi 12 godzin, a czas półtrwania 14-24 godzin. Indapamid wydalany jest w około 70% przez nerki, pozostała część, tj. 22% z żółcią, głównie w postaci nieaktywnych metabolitów. Jedynie 5-7% leku jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej [7].

Mechanizm działania indapamidu w nadciśnieniu tętniczym

Główne działanie hipotensyjne indapamidu opiera się na zahamowaniu transportu sodu i chloru,

oraz w mniejszym stopniu potasu i magnezu, w proksymalnym odcinku kanalikula dystalnego nefronu. W konsekwencji dochodzi do zwiększenia objętości wydalanego moczu, tym samym zmniejszenia objętości osocza i płynu pozakomórkowego, jak i objętości minutowej serca, nie prowadząc do odruchowej tachykardii. Efekt hipotensyjny oparty na natriurezie jest głównie obecny w początkowym etapie przyjmowania leku. Przy przewlekłym przyjmowaniu preparatu dochodzi do osłabiania tego efektu poprzez mechanizmy kompensacyjne. Na tym etapie przeważa drugi mechanizm działania hipotensyjnego wynikający z dodatkowej cząsteczki metyloindolowej, dzięki której ma działanie podobne do antagonisty wapnia. Indapamid wywiera efekt wazodylatacyjny poprzez zmniejszenie reaktywności naczyń na endogenne związki zwiężające naczynia, zmniejsza transport zewnątrzkomórkowych jonów wapniowych przez błonę komórkową, wpływa na jego uwalnianie z retikulum i wiąże się z kanałami wapniowymi błony komórkowej [7, 8]. Reakcja hipotensyjna na diuretyki tiazydowe w poszczególnych grupach chorych jest zróżnicowana. Szczególnie pozytywna reakcja hipotensyjna widoczna jest u pacjentów, u których nadciśnienie tętnicze wiąże się z małą aktywnością reninową osocza, jak w przypadku wielu chorych w wieku podeszłym [2].

Skuteczność hipotensyjna została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych. Wykazano, że indapamid wykazuje większy i bardziej długotrwały efekt hipotensyjny w porównaniu z hydrochlorotiazylem [9-11]. Badanie X-CELLENT (NatriliX SR versus CandEartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients) odnotowało taką samą skuteczność hipotensyjną przy terapii indapamidem SR w dawce 1,5 mg, kandesartanem 8 mg i amlodypiną 5 mg [12].

Aktualnie lek ten stosuje się głównie w postaci o przedłużonym uwalnianiu, co pozwala na stosowanie mniejszej dawki leku (1,5 mg w porównaniu do 2,5 mg preparatu o szybkim uwalnianiu), a przeciwnadciśnieniowe działanie indapamidu utrzymuje się ≥ 24 godziny od przyjęcia dawki. Pozwala to na stosowanie leku raz dziennie, a przez to korzystnie wpływa na poprawę przestrzegania zaleceń przez pacjenta. Zmniejszone jest również ryzyko wystąpienia hipokaliemii przy stosowaniu postaci SR [7,11].

Należy pamiętać, że siła działania indapamidu zależy od przesączania kłębuszkowego (GFR, glomerular filtration rate), co ma szczególne znaczenie

w populacji osób starszych. Skuteczność leku spada przy GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² i wówczas nie powinien on być stosowany [7].

Pozahipotensyjne działania indapamidu

Wraz z wiekiem dochodzi do dysfunkcji śródbłonna i niekorzystnej przebudowy naczyń [9,10]. Zmiany degeneracyjne elementów sprężystych i mięśni gładkich prowadzą do rozwoju sztywności naczyń i w konsekwencji zaburzeń hemodynamicznych charakterystycznych dla nadciśnienia tętniczego. Dochodzi do wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*), spadku rozkurczowego ciśnienia (DBP, *diastolic blood pressure*) i przepływu wieńcowego oraz wzrostu skurczowo-rozkurczowej amplitudy ciśnienia tętniczego – ciśnienia tętna. W wyniku wzrostu obciążenia następczego dochodzi do przerostu mięśnia sercowego i dalszego spadku przepływu wieńcowego i rozwoju niewydolności serca [13,14]. W zaleceniach podkreśla się, że prewencja powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego wiąże się z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego. Warto jednak przywrócić się dodatkowym właściwościom poszczególnych grup leków w celu dobrania najkorzystniejszego preparatu.

W badaniu LIVE (*Left Ventricular Hypertrophy: Indapamide vs. Enalapril*) porównywano wpływ indapamidu na przerost lewej komory w stosunku do enalaprilu. Wykazano, że indapamid SR w dawce 1,5 mg był znacznie bardziej skuteczny w obniżaniu wskaźnika masy lewej komory niż enalapril w dawce 20 mg stosowany raz dziennie [15]. To samo potwierdzono w badaniu REASON (*PREterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind*), gdzie połączenie indapamidu z perindopilem wykazało korzystny efekt w zmniejszaniu przerostu mięśnia lewej komory [16]. W tym badaniu zaobserwowano również, że indapamid w połączeniu z perindopilem skuteczniej normalizował SBP, amplitudę ciśnienia tętniczego i korzystniej wpływał na funkcję naczyń w porównaniu do atenololu, co może korzystnie modyfikować rokowanie CV [16].

Co ważne, indapamid nie wpływa na filtrację kłębuszkową i przepływ krwi przez nerki. W badaniu NESTOR (*Natrilix SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria*) indapamid redukował mikroalbuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 tak samo skutecznie jak enalapril [17]. Narządowoprotekcyjne właściwości indapamidu zostały również potwier-

dzone w badaniu PREMIER (*PREterax in albuminuria regression*), gdzie wykazano, że indapamid poprawiał parametry funkcji nerek w porównaniu do inhibitora konwertazy angiotensyny [18].

Zaznacza się również właściwości antyoksydacyjne leku oraz wpływ na hamowanie agregacji płytek krwi [19,20].

Działania niepożądane i interakcje lekowe

Indapamid należy stosować ostrożnie z innymi lekami powodującymi hipokaliemię m.in. glikokortykosteroidy, mineralokortykosteroidy, amofeterycyna B, baklofen, leki przeczyszczające. Należy pamiętać, że hipokaliemia może sprzyjać wystąpieniu torsade de pointes, w związku z czym nie powinien być podawany z lekami sprzyjającymi tej arytmii serca, jak również może być czynnikiem zwiększającym rozwój działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem digoksyny. Aby uniknąć efektów ubocznych należy podczas leczenia monitorować stężenie potasu w surowicy. Należy podkreślić, że ryzyko hipokaliemii nie jest tak znaczne jak w przypadku stosowania klasycznych diuretyków tiazydowych lub diuretyków pętlowych [7,8].

Indapamid może prowadzić do zmniejszonego wydalania wapnia przez nerki a równoczesne stosowanie soli wapnia może nasilać zjawisko hiperkalcemii. Zaobserwowano, że przy dłuższym stosowaniu indapamidu ryzyko hiperkalcemii jest mniejsze [7,8].

Indapamid zmniejsza wydalanie soli litu z organizmu, dlatego ich stosowanie powinno być ostrożne a stężenie litu regularnie oznaczane w surowicy. Przyjmowanie neuroleptyków i trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych może nasilać efekt hipotensyjny indapamidu i zwiększać ryzyko wystąpienia hipotensji ortostatycznej [7].

W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu obserwowano negatywny wpływ na gospodarkę lipidową i węglowodanową. W badaniach z długim okresem obserwacji wykazano, że to indapamid ma korzystniejszy wpływ na metabolizm lipidów i glukozy w porównaniu do diuretyków tiazydowych. W mniejszym stopniu zwiększa stężenie cholesterolu całkowitego i nie ma wpływu na stężenie trójglicerydów [11,21]. Ponadto, w badaniu NESTOR wykazano neutralny wpływ indapamidu na stężenie lipidów i glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 [17]. Lek ten może zwiększać stężenie kwasu moczowego, jednak, wykazano, że wzrost jest mniejszy w porównaniu do

obserwowanego przy stosowaniu hydrochlorotiazyd [21]. Biorąc pod uwagę większą neutralność metaboliczną indapamidu lek ten może być bezpiecznie stosowany w populacji pacjentów w podeszłym wieku również z współistniejącymi składowymi zespołu metabolicznego.

Dlaczego indapamid jest postrzegany jako najlepszy diuretyk wśród populacji pacjentów w wieku podeszłym?

Badanie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) zostało zaprojektowane, aby odpowiedzieć na kluczowe pytania i rozwiązać niepewność kliniczną co do względnych korzyści i ryzyka stosowania terapii hipotensyjnej u pacjentów w podeszłym wieku. Do badania zostało zrandomizowanych blisko 4 tysiące pacjentów w wieku ≥ 80 lat z nadciśnieniem tętniczym (SBP 160-199 mmHg i DBP 90-109 mmHg). Pacjenci zostali przydzieleni do grupy przyjmującej indapamid o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg lub do grupy otrzymującej placebo. W przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego (SBP < 150 mmHg, a DPB < 80 mmHg) dodawano perindopril (2 lub 4 mg) lub placebo. Pierwotnym celem badania była redukcja udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem. W grupie leczonej średnie SBP zostało zredukowane o $29,5 \pm 15$ mmHg, a DBP o $12,9 \pm 9,5$ mmHg (w grupie placebo odpowiednio SBP o $14,5 \pm 18,5$ mmHg i DBP o $6,8 \pm 10,5$ mmHg). Badanie zostało zakończone przedwcześnie ze względu na zaobserwowane korzyści kliniczne. W grupie otrzymującej leczenie w stosunku do grupy placebo odnotowano istotną, 30-procentową, redukcję udarów zakończonych i niezakończonych zgonem. Ponadto

zaobserwowano redukcję śmiertelności całkowitej (o 21%), zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 23%), a także redukcję przypadków niewydolności serca (o 64%). Ponadto udowodniono, że terapia indapamidem jest bezpieczna i ma neutralne działanie metaboliczne. W czasie dwuletniej obserwacji nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w stężeniu potasu, kwasu moczowego, glukozy i kreatyniny [22].

Kolejne badania wykazały skuteczność terapii indapamidem również w prewencji wtórnej powikłań naczyniowo-mózgowych. Badanie PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) dowiodło, że u pacjentów po przebytych udarze lub przemijającym ataku niedokrwinnym indapamid w dawce 2,5 mg w monoterapii przewyższał placebo w zmniejszaniu incydentów sercowo-naczyniowych o 23% i redukcję ponownego udaru zakończonego i niezakończzonego zgonem o 29% [23]. W różnych badaniach wykazano dalsze korzyści z dodania indapamid do terapii perindopilem w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym. W badaniu PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study) udowodniono, że połączenie indapamid z perindopilem istotnie zmniejsza ryzyko udaru mózgu o 28% [24]. W badaniu ADVANCE wykazano, że stałe połączenie perindoprilu z indapamidem zmniejszało względne ryzyko powikłań makro- i mikroangiopatii (łącznie o 9%), wszystkich zgonów (o 14%), zgonów sercowo-naczyniowych (o 18%) oraz redukcję ryzyka względnego rozwoju nefropatii (o 21%) u pacjentów z cukrzycą typu 2 [25].

Korzystne efekty leczenia indapamidem zostały podsumowane w tabelach I i II.

Tabela I. Korzyści z leczenia indapamidem w porównaniu z innymi tiazydowymi/tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi

Table I. Benefits of indapamide compared to other thiazide / thiazide-related diuretics

• Dłuższy okres półtrwania i czas działania w porównaniu z hydrochlorotiazydem
• Poprawa funkcji śródbłonna i tętnic
• Zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory
• Poprawa funkcji nerek
• Rzadsze powodowanie hipokaliemii i hiponatremii
• Minimalny wzrost poziomu kwasu moczowego w surowicy
• Minimalne ryzyko wystąpienia cukrzycy de novo (bez zmiany stężenia glukozy we krwi na czczo, stężenia hemoglobiny glikowanej i insulinooporności)
• Minimalny wzrost stężenia cholesterolu, brak wpływu na stężenie trójglicerydów
• Mniejsze ryzyko udaru mózgu, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i niewydolności serca
• Korzystny efekt kliniczny w populacji najstarszych pacjentów (po 80. roku życia)

Tabela II. Przegląd najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem indapamidu

Table II. Overview of the most important clinical trials with indapamide

Nazwa badania	Populacja	Terapia	Korzyści z terapii indapamidem lub skojarzenia indapamidu SR z perindopilem
ADVANCE [25]	11 140 pacjentów z cukrzycą typu 2	Perindopril/indapamid 4/1,25 mg vs. placebo	- zmniejszenie incydentów mikro- i makronaczyniowych, w tym zmniejszenie liczby zgonów CV, zmniejszenie częstości występowania mikroalbuminurii
PROGRESS [24]	6 105 pacjentów po przebytych udarze mózgu lub TIA	Perindopril/indapamid vs. placebo	- zmniejszenie częstości ponownego udaru mózgu o 28%
HYVET [22]	3 845 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powyżej 80. roku życia	Indapamid SR 1,25 mg jako lek z wyboru, z możliwością dołączenia perindoprilu vs. placebo	- redukcja ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (o 21%), ryzyka zgonu z powodu udaru mózgu (o 39%), ryzyka wystąpienia niewydolności serca (o 64%) i incydentu sercowo-naczyniowego (o 33%)
PATS [23]	5 665 pacjentów po przebytych udarze lub TIA	Indapamid 2,5 mg vs. placebo	- zmniejszanie incydentów sercowo-naczyniowych o 23% i redukcja ponownego udaru zakończonego i niezakończzonego zgonem o 29%
X-CELLENT [12]	1 758 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym	Indapamid SR 1,25 mg lub kandesartan 8 mg lub amlodipina mg	- większa selektywność w obniżaniu SBP i ciśnienia tętna z łącznym brakiem obniżania DBP niż inhibitor konwertazy angiotensyny i bloker kanału wapniowego
REASON [16]	457 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym	Perindopril/indapamid 0,625 mg vs. atenolol 50 mg	- większa skuteczność w normalizacji SBP, regresja przerostu lewej komory i sztywności naczyń
LIVE [15]	411 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym przerostem lewej komory	Indapamid SR 1,25 mg vs. enalapril 20 mg	- zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory
NESTOR [17]	569 pacjentów z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, mikroalbuminurią	Indapamid SR 1,25 mg vs. enalapril 10 mg	- porównywalna redukcja albuminurii
PREMIER [18]	457 pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym	Perindopril/indpamid 2/0,625 mg vs. enalapril	- większa redukcja albuminurii

CV – sercowo-naczyniowe, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, SR – postać o przedłużonym uwalnianiu, TIA – przemijający atak niedokrwienny

Przypadek kliniczny

82-letni mężczyzna z rozpoznawanym nadciśnieniem tętniczym zgłosił się do kardiologa z powodu złej kontroli ciśnienia tętniczego. W pomiarach domowych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego sięgały powyżej 140 mmHg, maksymalnie 170 mmHg. Natomiast wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego nie przekraczały 75 mmHg. Ponadto pacjent skarżył się na okresowo występujące bóle głowy, szczególnie w godzinach porannych. Z pozostałych istotnych wywiadów chorobowych należy wymienić: stan po niedokrwiennym udarze mózgu przed 5 laty,

dyslipidemia, cukrzyca typu 2 leczona preparatem doustnym, uprzedni nikotynizm 40 paczkolet.

Dotychczas stosowana farmakoterapia:

- perindopril 4 mg 1 raz 1 tabletką na dobę (rano)
- rosuwastatyna 20 mg 1 raz 1 tabletką na dobę (wieczorem)
- metformina 850 mg 2 razy 1 tabletką na dobę (rano i wieczorem)
- magnez 1 raz 1 tabletką na dobę (rano)

W gabinecie lekarskim w badaniu przedmiotowym lekarz stwierdził miarową czynność serca 56/min, ciśnienie tętnicze 165/70 mmHg.

Badania laboratoryjne:

Parametr	Wartość	Jednostki	Norma
Hemoglobina	14,1	g/dl	14 – 18
Glukoza na czczo	89	mg/dL	65 – 99
Sód	145	mEq/L	136 – 145
Potas	4,4	mEq/L	3.5 – 5.1
Kreatynina	1,25	mg/dL	0.6 – 1.3
eGFR	56	(ml/min/1,73 m ²)	≥ 60
Mocznik	52	mg/dL	15 – 48
AST	22	IU/L	15 – 37
ALT	24	IU/L	15 – 37
Cholesterol całkowity	152	mg/dL	120 – 200
Cholesterol frakcji LDL	65	mg/dL	
Cholesterol frakcji HDL	56	mg/dL	
Triglicerydy	178	mg/dL	50 – 150

Przed wizytą pacjent miał wykonane następujące badania:

- **EKG:** rytm zatokowy miarowy 60/min, normogram, wskaźnik Sokolov-Lyon* 3,9 mV.
- **ECHO serca:** wskaźnik masy lewej komory 126 g/m² BSA (przy normie dla mężczyzn < 115 g/m²), bez zaburzeń kurczliwości lewej komory z frakcją wyrzutową 60%, mała niedomykalność mitralna i trójdzielna

Pacjent zasygnalizował, że ma trudność z przestrzeganiem zaleceń i zdarza mu się pominąć dawkę leku. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych lekarz wziął pod uwagę wiek pacjenta, izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze, historię przebytego udaru mózgu, przerost mięśnia lewej komory, jak również ryzyko niedociśnienia ortostatycznego. Ponadto chcąc uprościć schemat leczenia i poprawić współpracę z pacjentem kardiolog zdecydował o dołączeniu do terapii indapamid o przedłużonym uwalnianiu w preparacie złożonym z perindoprilem. Ponadto pacjent został pouczony o konieczności restrykcji sodu w diecie i unikania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Pod wpływem leczenia hipotensyjnego w kolejnych tygodniach średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego obniżyły się do 140 mmHg.

Komentarz

Zgodnie z najnowszymi europejskimi (*European Society of Cardiology/European Society of Hypertension, ESC/ESH 2018*) oraz PTNT 2019 wytycznymi postę-

powania w nadciśnieniu tętniczym osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego u większości chorych wymaga zastosowania terapii skojarzonej – najlepiej w postaci jednolekowych połączeń (SPC – single pill combination). Pacjenci w wieku podeszłym to szczególna grupa chorych. Z jednej strony jest to grupa o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym, ze względu na wiek i choroby współistniejące, a równocześnie obciążona zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych oraz interakcji lekowych. Ponadto charakterystyczna dla wieku podeszłego sztywność naczyń jest przyczyną izolowanego nadciśnienia tętniczego skurczowego. Należy również pamiętać o pojawiającej się z wiekiem dysfunkcji układu autonomicznego, co przyczynia się do wystąpienia m.in. zawrotów głowy, upadków i w konsekwencji niejednokrotnie poważnych konsekwencji oraz obniżenia jakości życia. Stąd u pacjentów po 80. roku życia zaleca się ostrożniejsze obniżanie skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 150 mmHg. Dlatego szczególnie w tej grupie chorych należy przestrzegać indywidualizacji terapii, dostosowując ją do ryzyka sercowo-naczyniowego i sytuacji klinicznej.

Wytyczne podkreślają, że diuretyki tiazydopodobne powinny być preferowane u osób w podeszłym wieku, z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym jak również u pacjentów po przebytym udarze mózgu. U pacjentów po 80. roku życia, tak jak w przypadku przedstawionego pacjenta, udokumentowane korzyści płyną z terapii indapamidem.

Ważną zaletą jest, że indapamid wchodzi w skład dostępnych terapii preparatami złożonymi, co ma szczególnie zastosowanie w przypadku towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek, cukrzycy lub u pacjentów z objawową niewydolnością serca. W Polsce dostępne jest połączenie z inhibitorem konwertazy angiotensyny w terapii dwulekowej (perindopril + indapamid) oraz antagonistą kanałów wapniowych w terapii trójlekowej (perindopril + indapamid + amlodipina). Mimo że w populacji pacjentów w wieku podeszłym wysoką popularnością cieszy się hydrochlorotiazyd, który również można stosować w terapii złożonej, nie ma jednak dowodów, że monoterapia hydrochlorotiazylem zmniejsza śmiertelność i zdarzenia sercowo-naczyniowe. Przedstawione powyżej opracowanie dowodzi, że indapamid wykazuje większy i bardziej długotrwały efekt hipotensyjny, niż klasyczne diuretyki tiazydowe, przy mniejszej skłonności do wywoływania hipokalemii. Ponadto do zalet indapamidu SR należy większa neutralność metaboliczna i korzystny wpływ na odwracanie nadciśnieniowej przebudowy mięśnia sercowego. Rozstrzygające wątpliwości dotyczących korzyści z leczenia nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku są wyniki badania HYVET. Badanie zakończyło się sukcesem wykazując, że leczenie indapamidem o przedłużonym uwalnianiu, z możliwością dodania perindoprilu, istotnie wpływa na redukcję śmiertelności całkowitej, liczby udarów mózgu i liczby nowych przypadków niewydolności serca. Dodatkowym argumentem, który może wpływać na preferencję indapamidu są rozpowszechnione doniesienia dotyczące zwiększonego ryzyka nowotworów skóry, z wyjątkiem czerniaka, podczas przewlekłej terapii hydrochlorotiazylem. Taki związek nie został potwierdzony w przypadku stosowania indapamidu. Biorąc pod uwagę korzyści zmniejszające ryzyko

sercowo-naczyniowe pacjentów, jak również ryzyko działań niepożądanych należy uznać indapamid za preferowany lek moczopędny w tej populacji chorych.

Podsumowanie

Indapamid jest diuretykiem tiazydopodobnym, wykazującym szereg korzyści w terapii nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku. Jego działanie hipotensyjne wynika z dwóch mechanizmów: natriurezy i wazodylatacji, a efekt hipotensyjny trwa dłużej i jest skuteczniejszy w porównaniu do terapii hydrochlorotiazylem. Indapamid wykazuje również pozahipotensyjne korzyści: wpływa na redukcję mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę, zmniejsza wskaźnik masy lewej komory, hamuje agregację płytek krwi i stres oksydacyjny. W przeciwieństwie do innych tiazydów, indapamid ma mniejszy wpływ na metabolizm glukozy i lipidów. Liczne badania potwierdzają kliniczne korzyści zastosowania indapamidu w monoterapii, jak również w połączeniu z perindoprilem w populacji pacjentów w podeszłym wieku oraz po przebytym udarze mózgu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Grabowski
I Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
☎ (+48 22) 599 29 58
✉ marcin.grabowski@wum.edu.pl

Piśmiennictwo / References

1. World Health Organization, http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/en
2. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019;5:1-86.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.
4. Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. Kardiologia Pol. 2013;71:381-92.
5. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A, et al. WOBASZ II investigators. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population – Multi-center National Population Health Examination Surveys – WOBASZ studies. Arch Med Sci. 2018;14:951-61.

6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego
8. Ames RP, Kuritsky L. Indapamide: does it differ from low-dose thiazides? *Cardiovascular Drug Therapy*. Red. Saunders WB. Philadelphia 1997: 420-34.
9. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al. 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;19:343-50.
10. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:131-40.
11. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65:1041-6.
12. London G, Schmieder R, Calvo C, et al. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens*. 2006;19:113-21.
13. Spina M, Garbisa S, Hinnie J, et al. Age-related changes in composition and mechanical properties of the tunica media of the upper thoracic human aorta. *Arteriosclerosis*. 1983;3:64-76.
14. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015;65:252-6.
15. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens*. 2000;18:1465-75.
16. de Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, et al. 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;17:660-7.
17. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*. 2004;22:1613-22.
18. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003;41:1063-7101.
19. Tamura A, Sato T, Fujii T. Antioxidant activity of indapamide and its metabolite. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1990;38:255-7.
20. Rendu F, Bachelot C, Molle D, et al. Indapamide inhibits human platelet aggregation in vitro: comparison with hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22 Suppl 6:S57-63.
21. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol*. 2005;95:29-35.
22. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
23. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108:710-7.
24. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
25. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. 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;370:829-40.