

Nová lieková forma indapamidu SR, alebo sú všetky diuretiká rovnaké?

VILIAM BADA
Bratislava, Slovenská republika

BADA V. **Nová lieková forma indapamidu SR, alebo sú všetky diuretiká rovnaké?** *Cardiol* 2004;13(3):150–156

Diuretiká sa pri liečbe arteriálnej hypertenzie používajú približne 50 rokov. Zistenie, že diuretiká zhoršujú užitie glukózy, zvyšujú urikémiu, spôsobujú hypokalémiu, hypomagnezémiu, hyponatrémiu a dyslipoproteínémiu, zapríčinilo významný pokles ich používania. Tento stav pretrváva napriek konštatovaniu, že krivka výskytu nežiaducich účinkov diuretiká pripomína tvar písmena sigma, exponenciálne stúpa so zvyšovaním dávky. Znižovaním dávky úmerne klesá riziko nežiaducich účinkov. Navyše kontrolované štúdie potvrdili priaznivý účinok diuretiká na tzv. veľké kardiovaskulárne ciele, vrátane regresie hypertrofiie ľavej komory srdca. Odporúčania na liečbu hypertenzie JNC VII a EHS/ESC z roku 2003 označili diuretiká za antihypertenzíva prvej voľby a súčasne za najvhodnejšie preparáty v kombinácii so všetkými ostatnými druhmi antihypertenzív. Diuretikum indapamid charakterizuje prevládajúci vazodilatačný a mierny diuretický účinok, len málo obmedzujúci mobilitu a tým zlepšujúci compliance pacientov. Vplyv indapamidu na glycidový a lipidový metabolizmus je neutrálny. Indapamid SR 1,5 mg/tab s riadeným uvoľňovaním (v porovnaní s indapamidom IR 2,5 mg/tab), nepredstavuje len 40 % zníženie dávky a tým zníženie rizika nežiaducich účinkov, ale pri dávkovaní jedna tableta denne má zlepšenú farmakokinetiku a lepšie stabilizovanú plazmatickú hladinu. Podľa údajov FDA koncentrácia indapamidu SR na konci dávkovacieho obdobia (pomer T/P) dosahuje 89 %. Indapamid je bezpečný a vynikajúco tolerovaný aj vysokorizikovými pacientmi po prekonaní NCMP (štúdie PATS, PROGRESS). Nie je vhodný na liečbu srdcového zlyhania. Spĺňa kritériá antihypertenzíva prvej voľby a súčasne ideálneho lieku do kombinácie, najlepšie s ACEI. Nie náhodou boli indapamid SR a perindopril vybrané do klinickej štúdie HYVET, ktorá sleduje účinok hypotenzívnej liečby u pacientov nad 80 rokov.

Kľúčové slová: arteriálna hypertenzia – diuretiká – indapamid SR 1,5 mg

BADA V. **New drug form of indapamid SR, or are all diuretics the same?** *Cardiol* 2004;13(3):150–156

Diuretics have been used for treatment of arterial hypertension for about 50 years. It was found that diuretics deteriorate glucose utilisation, increase uricaemia, lead to hypokalaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia and to dyslipoproteinaemias, which resulted in a significant reduction in use. This state still exists despite finding that the incidence curve of the adverse effects of diuretics resembles the Greek character sigma. It rises exponentially with dose increasing. Dose decreasing leads to the lowering of the adverse effects risk. In addition, controlled studies confirmed the beneficial effect of diuretics to s.c. major cardiovascular aims, including left ventricular hypertrophy regression. The 2003 Guidelines for hypertension treatment JNC VII and EHS/ESC indicate diuretics as antihypertensives of first choice and, at the same time, to be the most suitable remedy when combined with all other types of antihypertensives. Indapamid diuretics are characterized by dominant vasodilating and mild diuretic effects, slightly limiting mobility and thus improving compliance of patients. The effect of indapamid on sugar and fat metabolism is neutral. Indapamid SR 1.5 mg/tbl with controlled release (compared with indapamid IR 2.5 mg/tbl) does not only mean a 40% lower dose and thus the lowering of adverse effects risk, but in a dosage of 1tbl a day it has better pharmacokinetics and a more stable plasmatic level. According to FDA data the indapamid SR concentration at the end of administration (T/P rate) reaches 89%. Indapamid is safe and tolerated even by high risk patients who underwent NCMP (studies PATS, PROGRESS). However, it is not suitable for treatment of cardiac failure. It fulfills the criteria of antihypertensive of first choice and the ideal drug to be combined: the best combination with ACEI. Indapamid SR and perindopril have been chosen for the HYVET study which is observing the effects of antihypertensive therapy in patients over 80 years of age.

Key words: Arterial hypertension – Diuretics – Indapamid SR 1,5 mg

Kardiovaskulárne (KVS) ochorenia sa stali koncom 90. rokov celosvetovo hlavnou príčinou mortality, čím predčili v tomto smere infekčné ochorenia (1). Tento nepriaznivý vývoj bude zrejme pokračovať aj v roku 2020. Príčinou je starnutie populácie, najmä však nedostatočná kontrola rizikových faktorov (RF) (2). Podľa súčasných názorov vyše 80 % KVS ochorení možno vysvetliť neadekvátnou kontrolou známych RF. Príkladom je arteriálna hypertenzia (AH), ktorej rizikový potenciál je vzhľadom na vznik ICHS spomedzi všetkých RF najpotentnejší, plynulý, konzistentný a nezávislý od ostatných

RF. Množstvo liečených hypertonikov a liečbou dosiahnuté cieľové hodnoty krvného tlaku sú napriek tomu aj v tých najvyspelejších krajinách stále nedostatočné. Výskyt AH prudko stúpa aj v rozvojových krajinách, kde je odrazom globalizácie západného spôsobu života, charakterizovaného najmä u mladej generácie odklonom od tradičných hodnôt a stravovacích zvyklostí. Zvyšuje sa podiel priemyslovo vyrábaných potravín s vyšším obsahom soli a koncentrovanej energie, kým v každodennom živote neustále ubúda množstvo a energetická náročnosť pohybu. Vzniknutý nepomer energetickej bilancie spôsobuje zvyšujúcu sa prevalenciu obezity a následne AH. AH sa stáva pandémiou, keď celosvetový počet hypertonikov dosahuje 1 miliardu (3). Závažnosť problému zdôrazňujú nové odporúčania JNC VII (3), ktoré na základe vedeckých dôkazov za *normálny krvný tlak* označili

Z III. internej kliniky LFUK a FNsP ak. L. Déreza v Bratislave
Do redakcie došlo dňa 17. 3. 2004; prijaté dňa 7. 5. 2004

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Viliam Bada, CSc., III. interná klinika LFUK a FNsP ak. L. Déreza, Limbová 5, 833 05 Bratislava, e-mail: interna3@fnderera.sk

hodnotu < 120/80 mmHg. Hodnoty TK v rozmedzí 120/80 – 139/89 mmHg získali prívlastok „prehypertenzia“ namiesto konfúzneho označenia *zvýšený normálny krvný tlak*, ktorý vytvára predstavu o nezávažnosti uvedených hodnôt TK. Dôvody pre „nové“ označenie sú jednoznačné: KVS riziko stúpa od hodnôt krvného tlaku 115 mmHg.

V nových odporúčaní na liečbu AH sa zdôrazňuje, že *väčšina pacientov na dosiahnutie cieľových hodnôt TK vyžaduje podávanie dvoch a viac liečiv súčasne, s použitím čo najnižších dávok, aby sa minimalizovalo riziko NÚ. Výhodnými sa stávajú lieky, ktoré vzhľadom na svoju farmakokinetiku umožňujú podávanie jedenkrát denne, pri zachovaní optimálnej, viac ako 50 % plazmatickej koncentrácií liečiva na konci dávkovacieho obdobia.* Takéto liekové formy významne zlepšujú adhérenciu pacientov k liečbe a zároveň dosiahnuté terapeutické výsledky.

Medzi lieky prvej voľby boli podľa nových odporúčaní na liečbu AH určené jedny z najdlhšie používaných hypotenzív, diuretiká, ktorých užívanie je v súčasnosti na Slovensku nedostatočne nízke.

Diuretiká sa sprvu používali len pri liečbe srdcového zlyhania. Prvou skupinou skutočne účinných diuretik boli organické zlúčeniny ortuti. Ortuť sa používala ako protiinfekčný prostriedok už v starej Číne. Podávanie v Európe sa rozšírilo pri veľkej syfilitickej pandémii v XVI. storočí. Zvýšená diuréza pri podávaní zlúčenín ortuti sa pokladala za toxický prejav, podobne ako hnačky. Prvý opis *diuretického pôsobenia* organických zlúčenín ortuti ako *farmakologický efekt* (pri i. m. injekčnej liečbe neurosyfilisu) bol publikovaný paradoxne až v roku 1920 (4). Friedberg vo svojej učebnici kardiológie z roku 1969 ešte odporúča pri liečbe srdcového zlyhania použiť aj ortuťové diuretiká, napriek tomu, že už boli k dispozícií tiazidy, slučkové i kálium šetriace diuretiká. Pri liečbe vysokého krvného tlaku však ortuťové diuretiká neodporúča. Prekážkou bolo parenterálne podávanie a potenciálna nefrotoxicita. Hypotenzívami prvej voľby boli podľa Friedberga už v roku 1969 tiazidové a tiazidom podobné diuretiká (5).

Ortuťové diuretiká zaradili do monografie o diuretikách Schück a Stříbrná ešte aj v roku 1970 (6). Podrobne opísali farmakokinetiku a mechanizmus ich pôsobenia. Diuretický účinok organických zlúčenín ortuti sa zakladal na inhibícií viacerých enzýmových systémov, ktoré ovplyňovali spätnú resorpciu Na⁺ a Cl⁻ vo všetkých častiach nefrónu s následnou nátriúrezou. Vrchol účinku pri i. v. podaní bol až za dve hodiny. Účinok sa strácal pri hypochloremickej alkalóze a pri znížení glomerulárnej filtrácie. Potencovanie diuretického účinku zlúčenín ortuti sa dosahovalo acidifikáciou chloridom

amónnym, optimálne dva dni pred ich aplikáciou. Úzke terapeutické rozpätie ohrozovalo pacienta nefrotoxickým a kardiotoxickým účinkom, ktorý sa prejavoval napríklad vznikom fibrilácie komôr. Popri kardiálnej dekompenzácii sa používali pri liečbe ascitického štádia hepatálnej cirhózy. Ortuťové diuretiká sa pri liečbe AH vzhľadom na závažné NÚ neuplatnili.

Krátko po objavení novej skupiny antibakteriálnych chemoterapeutík *sulfónamidov* (ktoré vystriedali v boji s infekciami zlúčeniny arzenu, z nich najznámejší Salvarsan) sa zistilo, že zlúčenina sulfanilamid v dôsledku inhibície enzýmu karboanhydrázy alkalizuje moč a súčasne zväčšuje diurézu (7). Zreteľný diuretický účinok sulfanilamidu, navodený zvýšeným vylučovaním bikarbonátu Na⁺, K⁺, Cl⁻, sa po prvý raz prakticky uplatnil pri liečbe srdcového zlyhania a publikoval v roku 1949 (8.)

Prvým prakticky použiteľným perorálnym sulfónamidovým diuretikom sa stala heterocyklická zlúčenina 2-acetamido-1,3,4-tiadiazol-5-sulfónamid s generickým názvom *acetazolamid*, pôsobiacim v proximálnom tubule. Jeho neskorším dominantným uplatnením sa stala liečba zvýšeného vnútroočného tlaku.

V roku 1954 ho nasledoval N-(cis-2,6-dimetylpiiperidinol)-4-chlór-sulfamoylbenzamidom, s generickým názvom *klopamid*. Klopamid mal stredne dlho (8 – 12 hodín) pôsobiaci diuretický efekt. Miestom jeho pôsobenia bol distálny tubulus. Klopamid vynikal nízkou toxicitou a dobrou toleranciou. Najdlhšie sa uplatňoval vo fixnej *trojkombinácii* hypotenzív s názvom Brinerdin (u nás Crystepin), ktorý pozostával z *klopamidu 5 mg, reserpínu 0,1 mg a dihydroergokrystínu 0,58 mg* (6). Klopamid sa neskôr stal východiskom pre syntézu *metipamidu* a *indapamidu*, ktoré charakterizoval malý diuretický účinok. Hypotenzívny efekt indapamid dosahoval od 15 až do 25 hodín. Ako miesto pôsobenia *metipamidu* a *indapamidu* sa potvrdil distálny tubulus.

V roku 1957 bol syntetizovaný 6-chlór-7-sulfamoyl-2H-1,2,4-benzotiazidín-1,1-dioxid, známy s generickým názvom *chlorotiazid*. Stal sa základom skupiny *tiazidových diuretik*. Bežná terapeutická dávka chlorotiazidu sa pohybovala od 500 do 2 000 mg. V roku 1958 bol syntetizovaný 6-chlór-3,4-dihydro-1-sulfamoyl-2H-1,2,4-benzotiazidín-1,1-dioxid, s generickým názvom *hydrochlorotiazid*, ktorého diuretický účinok prevyšoval chlorotiazid takmer 15-krát a jeho odporúčaná dávka sa pohybovala v rozmedzí 25 – 150 mg. Aj v prípade *tiazidov* mikropunkčná technika potvrdila ako miesto pôsobenia distálny tubulus. V roku 1959 sa spomedzi difenylsulfónamidov ako najúčinnšie diuretikum prejavil 3-(4-chlór-3-sulfamoylfenyl)-3-hydroxy-1-oxo-izoindolín *chlórtalidon*. Osobitosťou chlórtalidonu bola dĺžka pôsobenia 24 – 48 hodín a u niektorých pa-

cientov až 72 hodín. Mimoriadna dĺžka pôsobenia sa vysvetľovala vychytávaním chlórthalidonu periférnymi tkanivami a následným, postupným opätovným uvoľňovaním do cirkulácie. Miestom pôsobenia sa potvrdil distálny tubulus. Protrahované pôsobenie chlórthalidonu sprevádzala najčastejšie hypokalémia, ktorá napokon charakterizovala všetky druhy diuretík. Záujem o diuretikum šetriace kálium bol preto pochopiteľný.

V roku 1957 sa syntetizoval prvý antagonist aldosterónu – spiroolaktón. Do klinickej praxe sa dostal až jeho analóg: γ -laktón kyseliny 3-(7 α -acetyltio-17 β -hydroxy-3oxo-4-androsten-17 α - γ 1)-propiónovej *spironolaktón*, ktorý sa stal predstaviteľom novej skupiny – kálium šetriacich diuretík. Spiroolaktón sa metabolizuje na aktívny kálium *kanrenoát*, ktorého miestom pôsobenia je *vonkajšia strana zberného kanálika* a mechanizmom účinku *princíp kompetitívnej inhibície* s aldosterónom, vyplývajúci z podobnosti chemickej štruktúry oboch látok. Výsledkom je zvýšené vylučovanie Na, Cl, bikarbonátu, čím stúpa pH moču a dochádza k obmedzeniu vylučovania iónov K a H. V roku 1967 sa objavili informácie o N-amidino-3,5-diamino-6-chlór-pyrazínamidhydrochloride, s generickým názvom amilorid. Táto látka obohatila výber kálium šetriacich diuretík. Miestom pôsobenia bola vnútorná strana zberného kanálika, mechanizmus pôsobenia nezávisel od hladiny aldosterónu. Ide o priamy anti-kaliuretický účinok. Znižovanie vylučovania K⁺, zvyšovanie vylučovania Cl⁻ a priamu inhibíciu reabsorpcie Na⁺ (6).

V roku 1960 sa syntetizovala skupina derivátov kyseliny antranilovej so známou sulfamoylovou skupinou. Z takto získaných látok najpotentnejší diuretický účinok vykazovala 4-chlór-N-(2 furylmetyl)-5-sulfamoylantranilová kyselina s generickým názvom furosemid. Nová látka vykazovala veľmi prudké vylučovanie vody s Na⁺ a Cl⁻, pričom nástup účinku po i. v. podaní sa objavoval za 3 – 5 minút, po p. o. podaní za 20 – 30 minút. Mechanizmus pôsobenia sa kládok na inhibíciu aktívneho prenosu Na⁺ ovplyvnením permeability membrán v Henleho kľučke. Ide o predstaviteľa kľúčkových diuretík (9).

Dnes používané diuretiká tvoria značne heterogénnu skupinu liekov, hoci s výnimkou kálium šetriacich diuretík boli odvodené od jednej skupiny pôvodne antibakteriálne pôsobiacich sulfónamidov. Potencia diuretického pôsobenia priamo závisí od sekrécie sodíka, nátriúrezy. Diuretiká priamo neovplyvňujú veľkosť glomerulárnej filtrácie (výnimkou sú v tomto smere endogénne nátriuretické peptidy) (9). Čím mohutnejší bol diuretický účinok, tým výraznejšie sa redukoval plazmatický objem a následne klesol srdcový výdaj. Reakciou na uvedené zmeny bola reflexná aktivácia RAAS (10, 11). Antihypertenzívny účinok diuretík však v konečnom dôsledku

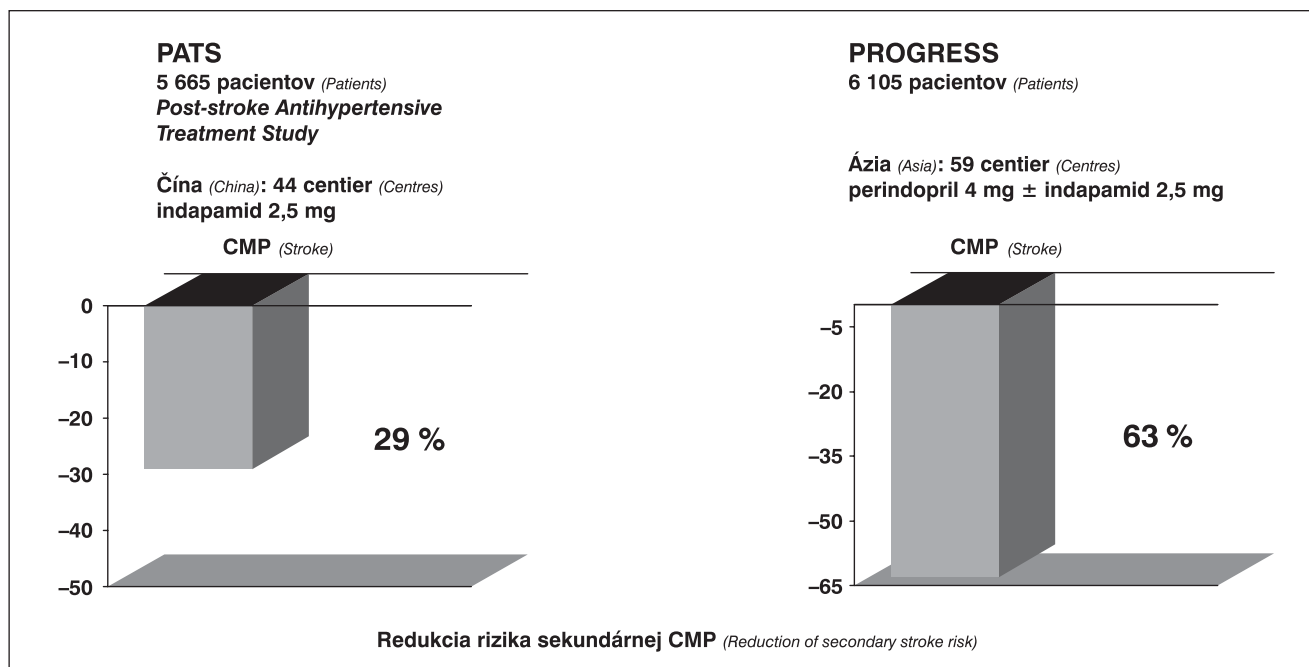
prevážil nad nepriaznivou neuroendokrinnou aktiváciou. Pri dlhodobých hemodynamických sledovaniach účinku diuretík sa však ukázalo, že antihypertenzívny účinok diuretík časovo presahoval *diuretický* účinok. Podstatou tohto hypotenzívneho účinku diuretík bol pokles systémovej vaskulárnej rezistencie. Mechanizmus tohto ne-diuretického antihypertenzívneho účinku diuretík zostával dlho neobjasnený. Dnes sa predpokladá účinok na úrovni vazodilatačne pôsobiacich prostaglandínov (prostaglylínu), antioxidačnom pôsobení a celkovo zníženej odpovedi cievnej steny na neuroendokrinné vazokonstrikčné stimuly (12). Problém vzniku nepriaznivých, najmä metabolických účinkov, však zostával otvoreným. Významnou zmenou v tomto smere sa stal objav, ktorý spresňuje vzťah medzi veľkosťou *použitej dávky*, veľkosťou *hemodynamického účinku* a veľkosťou *nežiaducich účinkov*. Tento vzťah dávka – odpoveď, vyjadrený krivkou, tvarom pripomína grécke písmeno sigma (σ), charakterizované typickým plateau pre odpoveď, ktorá je pre každé diuretikum iná. Prekročením uvedenej dávky dochádza k exponenciálnemu nárastu nežiaducich metabolických účinkov. Štúdium uvedených vzťahov významným spôsobom prispelo k poznaniu, že na dosiahnutie optimálneho terapeutického pôsobenia diuretík (diuretického a hypotenzívneho) vo vzťahu k výskytu nežiaducich účinkov vystačia podstatne nižšie dávky, ako sa pôvodne predpokladalo (9 – 12). Uvedené skutočnosti rozhodujúcim spôsobom ovplyvnili záujem o diuretiká ako nenahraditeľnú liekovú skupinu v racionálnej liečbe AH. Znížením dávok diuretík sa zlepšila adherencia pacientov k liečbe (11, 12). Prispeli k tomu aj priaznivé výsledky klinických štúdií. Stúpajúcim vekom sa všeobecne zvyšuje citlivosť na soľ. Štúdia EWPHE skúmala účinok hydrochlorotiazidu s triamterenom oproti placebo u pacientov nad 60 rokov, so systolickou hypertenziou. Diuretická liečba signifikantne znížila výskyt KVS úmrtí aj KVS nefatálnych príhod (13). Štúdia MRC s tiazidovým diuretikom (bendroflurazidom), porovnávaná s betablokátorom propranololom a placebo, preukázala významný protektívny efekt diuretiku pred vznikom NCMP a KVS príhod oproti betablokátoru pri prevencii koronárnych príhod sa prospech nedokázal (14). Štúdia SHEP sa zamerala na 4 736 pacientov nad 60 rokov so systolickou hypertenziou, ktorých polovica dostávala chlórthalidon 12,5 – 25 mg denne oproti kontrolnej skupine, ktorá dostávala placebo. Diuretikum signifikantne znížilo výskyt NCMP, KVS príhod vrátane ICHS (15). Priaznivý efekt diuretík (hydrochlorotiazid, oproti betablokátoru atenololu) sa v rámci primárnej prevencie potvrdil aj u pacientov vo veku 65 – 74 rokov so systolickou hypertenziou opäť najviac pri prevencii NCMP a ICHS (16).

Spomedzi diuretík pôsobiacich v distálnom tubule vynikala heterocyklická zlúčenina *indapamid* miernym diuretickým účinkom, ale súčasne potvrdeným hypotenzívnym účinkom. Jednou z nezodpovedaných otázok zostávalo, do akej miery je racionálne liečiť hypertenziu u pacientov po prekonaní NCMP. Mnohí zastávali názor, že antihypertenzívnou liečbou sa rozšíri ischemické ložisko v mozgu a klinický stav zhorší. Prvou štúdiou, zameranou na tento problém, bola štúdia PATS, uskutočnená s 5 665 pacientmi po prekonaní TIA, alebo NCMP. Ako skúšaný liek pre svoj mierny diuretický účinok bol vybraný práve indapamid v dávke 2,5 mg, porovnávaný s placebom.

Výsledok potvrdil *signifikančný prospech z antihypertenzívnej liečby indapamidom u pacientov po prekonaní NCMP* najmä z hľadiska prevencie rekurentných NCMP. Preventívny efekt v prípade ICHS sa nepotvrdil (17). Podobný problém riešila štúdia PROGRESS u 6 105 pacientov takisto po prekonaní rozličných foriem NCMP. Na rozdiel od štúdie PATS, ktorá sa realizovala len v Číne, štúdia PROGRESS sa uskutočnila na etnicky rôznorodom zoskupení pacientov. Základným liečivom bol ACEI perindopril. Diuretikum indapamid sa pridával *nerandomizovane*, len na základe rozhodnutia skúšajúceho lekára. Dosiiahnuté výsledky predčili očakávania výrazným *poklesom* recidivujúcich hemoragických príhod,

vzniku demencie, nesamostatnosti, ale aj vzniku KVS ochorení, vrátane infarktu myokardu (IM) a chronického srdcového zlyhania (18). Otvorenou otázkou pri interpretácii výsledkov zostal *podiel ACEI a diuretika*, pretože sa nepodávali randomizovane a nejstvovala skupina užívajúca výhradne indapamid. Porovnanie výsledkov štúdie PATS a PROGRESS v Číne dáva na otázku čiasťotnú odpoveď. *Kombinovaná liečba* (ACEi + indapamid) je viac ako *dvojnásobne lepšia ako monoterapia* diuretikom (63 % vs 29 %) (19) (obrázok 1).

Diuretiká uviedli do mimoriadnej priazny výsledky štúdie ALLHAT, kde sa použilo diuretikum chlórťalidon v dávke 12,5 – 25 mg denne (rovnako ako v štúdii SHEP) (15). Chlórťalidon sa porovnával s Ca antagonistom a ACEI. Výsledky potvrdili priaznivý preventívny účinok diuretika pred vznikom hlavných foriem KVS ochorení (20). Pri podrobnejšej analýze sa však zistilo, že ACEI v porovnaní s diuretikom, zabránili až o 43,2 % viac novobjaveniu diabetes mellitus (DM). V ramene s diuretikom bol významne častejší výskyt porúch lipidového a minerálneho metabolizmu, čo z dlhodobého hľadiska určite nie je zanedbateľné (21). Vzhľadom na poznatok o priamej súvislosti medzi veľkosťou použitej dávky a vznikom nežiaducich účinkov, sa mimoriadne priaznivo javí indapamid. Výsledky klinických štúdií PATS a PROGRESS to napokon dobre dokumentujú.



Obrázok 1 Porovnanie výsledkov štúdií PATS a PROGRESS v Číne
Figure 1 Comparison of results of PATS study and PROGRESS study in China
 CMP – cievna mozgová príhoda

Nová lieková forma indapamidu s postupným uvoľňovaním má oproti pôvodnej liekovej forme znížené množstvo účinnej látky o 40 % z 2,5 mg/tab IR na 1,5 mg/tab SR. Napriek zníženiu dávky je farmakokinetický profil formy SR podstatne priaznivejší, odstránili sa zbytočné vrcholy, plazmatická koncentrácia je vyrovnaná (22) (obrázok 2).

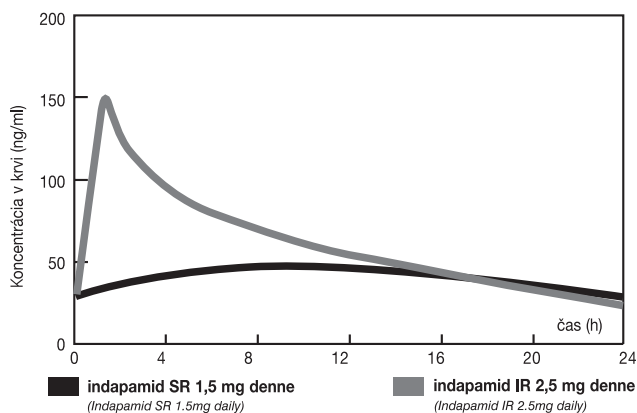
Napriek zníženiu celkovej dávky o 40 % indapamid SR 1,5 mg zaisťuje kontrolu TK aj v rizikových ranných a predpoludňajších hodinách, keď jeho pôsobenie od poslednej dávky trvá až 32 hodín (obrázok 3) (23). Druhé kľúčové kritérium – koncentráciu liečiva na konci dávkovacieho obdobia – (pomer T/P) indapamid SR 1,5 podľa údajov prestížnej FDA dosahuje 89 % (24).

Priaznivé farmakokinetické vlastnosti indapamidu SR 1,5 mg preverila klinická skúška LIVE, ktorá porovnávala účinky novej liekovej formy indapamidu s podávaním 20 mg ACEI enalaprilu na regresiu hypertrofie ľavej komory srdca. Výsledok potvrdil lepší účinok indapamidu SR 1,5 mg s vysokou mierou štatistickej významnosti (25) (obrázok 4).

Skutočnosť, či nová lieková forma indapamidu znížením celkovej dávky má pri lepšom farmakokinetickom profile aj lepší profil vzhľadom na NÚ, preverilo porovnanie metabolického pôsobenia liekovej formy indapamidu 2,5 mg IR s indapamidom SR 1,5 mg. Výsledky potvrdili predpoklady. Zníženie dávky znižuje negatívne metabolické účinky (26, 27) (tabuľky 1 – 3).

Diskusia

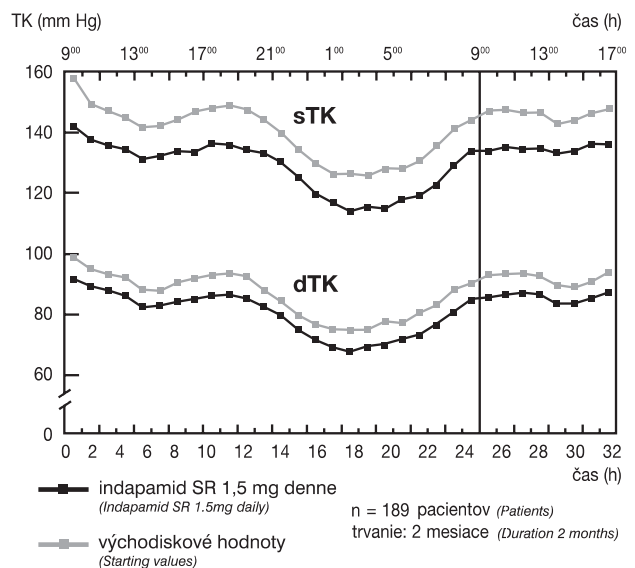
V úvode monografie o diuretikách autori Schück a Stříbrná konštatujú, že nejestuje ideálne diuretikum, ktoré by



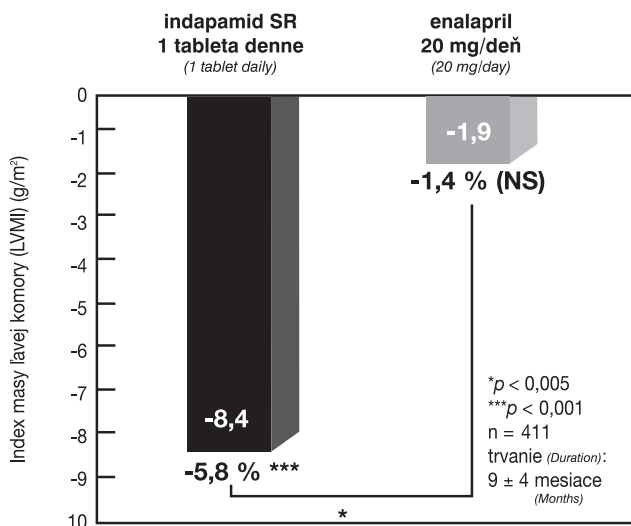
Obrázok 2 Porovnanie plazmatickej koncentrácie pôvodného indapamidu 2,5 mg IR a novej liekovej formy indapamidu SR 1,5 mg
Figure 2 Comparison of plasmatic concentration of previously Indapamide 2,5 mg IR and new drug form Indapamid SR 1.5 mg
 Koncentrácia v krvi (Concentration in blood), čas (h) (Time in hours)

vyvolávalo renálne vylučovanie vody a elektrolytov v takom zložení, v akom sú v extracelulárnej tekutine (6).

Hoci od publikovania tejto vety uplynulo už 34 rokov, musíme konštatovať jej nezmenenú aktuálnosť. Vývoj diuretik dobre dokumentuje úskalia modernej farmakoterapie so známou sentenciou: náhoda praje pripraveným. Diuretiká sa objavujú ako „vedľajší produkt“ antibakteriálnych látok. Začínajúc rozpačitosťou, ťažkopádny začiatok pri podávaní organických zlúčenín ortuti, ktorých pôvodným poslaním bola antiluetická liečba. Napriek svojim nedostatkom spojeným so vznikom závažných NÚ, prinášali niekoľko desaťročí úľavu pacientom so srdcovým zlyhaním. Skúsení klinici sa len ťažko lúčili s uvedenou skupinou diuretik (5). Paradoxne jednou z posledných klinických indikácií Hg diuretik bolo využitie ich nefrotoxického pôsobenia pri ťažkých formách nefrotického syndrómu s masívnou proteinúriou, s cieľom vyvolania oligoanúrie (28). Ortuťové diuretiká vystriedali zlúčeniny odvodené od ďalšej skupiny antibakteriálnych látok, od sulfónamidov. Sulfónamidy sú základom pre celú skupinu dnes používaných saluretík: tiazidy, heterocyklické distálne diuretiká, ako aj kľúčové diuretikum furosemid. Výnimkou je heterogénna skupina kálium šetriacich diuretik, ktorých pôvod nie je odvodený od antibakteriálnych látok. Pojem diuretikum sa spája so zvýšenou diurézou, najmä nátriurézou a zmeneným objemom intersticiálnej aj intracelulárnej tekutiny, redukciou plazmatického objemu a srdcového výdaja (6). Zo začiatku s obľu-



Obrázok 3 Grafické znázornenie kontroly TK pri ambulantnom monitorovaní TK 32 hodín od posledného užitia lieku
Figure 3 Diagram of BP control at clinical monitoring of BP 32 hours from final use of drug
 TK – tlak krvi (Blood pressure), sTK – systolický tlak krvi (Systolic blood pressure), dTK – diastolický tlak krvi (Diastolic blood pressure), čas (h) (Time in hours)



Obrázok 4 Výsledky štúdie LIVE – indapamid SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg denne – vplyv na regresiu ľavej komory srdca
Figure 4 Results of LIVE study – indapamid SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg daily – influence on left ventricular mass regression
 Index masy ľavej komory (Index of left ventricular mass)

bou používané vysoké dávky saluretík spôsobovali vznik nežiaducich metabolických účinkov (hypokalémia, hyponatrémia, hypochloremická alkalóza, hypomagnezémia, hyperurikémia, zhoršenie využitia glukózy s diabetogénnym vplyvom a dyslipoproteínmiou). Pri podaní vyšších dávok diuretík prudké zmeny objemu spôsobovali aktiváciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) so závažnými cirkulačnými dôsledkami. Intenzita a závažnosť NÚ spôsobili všeobecný odklon od užívania diuretík. Prispievala k tomu aj nedostatočná compliance zo strany pacientov. Diuretiká svojím imperatívnym močopudným pôsobením významne limitovali ich mobilitu a sociálne uplatnenie. Pacienti si veľmi často nachádzali zdôvodnenie na ich vynechanie. Významným medzníkom v taktike diuretickej liečby sa stalo objavenie fenoménu gréckeho písmena sigma (σ), podľa ktorého frekvencia NÚ je pre každé diuretikum úmerná použitej dávke a pri určitej hodnote sa stáva exponenciálnou funkciou (9, 10). Významným bolo tiež zistenie, že terapeutická účinnosť diuretík sa zachováva aj pri oveľa nižších dávkach, ako sa pôvodne predpokladalo (11, 12).

Hemodynamické pozorovania pri podávaní diuretík však zaznamenali skutočnosť, že antihypertenzívny účinok možno pozorovať aj po uplynutí nátriuretického účinku. Zistilo sa, že diuretiká charakterizuje ďalší účinok: pokles systémovej vaskulárnej rezistencie. Predpokladal sa priamy pokles koncentrácie Na^+ v cievnej stene. Uvažoval sa priamy účinok prostaglandínov, ako aj znížená odpoveď cievnej steny na neuroendokrinné vazokonstrikčné stimuly, napríklad endotelín (10).

Tabuľka 1 Základné metabolické vplyvy Indapamidu SR 1,5 mg a Indapamidu IR 2,5 mg/cholesterol

Table 1 Basic metabolic influence of Indapamid SR 1.5 mg and Indapamid IR 2.5 mg/cholesterol

Metabolický profil indapamidu, cholesterol (Metabolic profil of Indapamid, cholesterol)		
Liek (Drug)	Indapamid SR 1,5 mg	Indapamid IR 2,5 mg
Cholesterol (mmol/l)		
n	192	185
Endpoint (SD)	5,99 (1,12)	6,32 (1,14)

Tabuľka 2 Základné metabolické vplyvy Indapamidu SR 1,5 mg a Indapamidu IR 2,5 mg/triglyceridy

Table 2 Basic metabolic influence of Indapamid SR 1.5 mg and Indapamid IR 2.5 mg/triglycerides

Metabolický profil indapamidu, triglyceridy (Metabolic profil of Indapamid, triglycerides)		
Liek (Drug)	Indapamid SR 1,5 mg	Indapamid IR 2,5 mg
Triglyceridy (mmol/l)		
n	193	185
Endpoint (SD)	1,60 (0,82)	1,88 (2,18)

Tabuľka 3 Základné metabolické vplyvy Indapamidu SR 1,5 mg a Indapamidu IR 2,5 mg/kyselina močová

Table 3 Basic metabolic influence of Indapamid SR 1.5 mg and Indapamid IR 2.5 mg/Uric acid

Metabolický profil indapamidu, kyselina močová (Metabolic profil of Indapamid, uric acid)		
Liek (Drug)	Indapamid SR 1,5 mg	Indapamid IR 2,5 mg
Kyselina močová (Uric acid) ($\mu\text{mol/l}$)		
n	185	178
Endpoint (SD)	334,9 (88,2)	359,0 (101,1)

Spomedzi diuretík vyniká výnimočnosť heterocyklickej zlúčeniny indapamidu, ktorú charakterizuje mierny diuretický účinok, priaznivý metabolický profil a dostatočná dĺžka pôsobenia. Vzhľadom na veľkosť diuretického pôsobenia indapamid nie je vhodný na liečbu srdcového zlyhania. Obdobne ako ortuťové diuretiká neboli vhodné na liečbu AH.

Nie všetky diuretiká sú rovnaké. Odlišujú sa navzájom rýchlosťou nástupu, dĺžkou trvania, intenzitou a prevládajúcim charakterom pôsobenia. Na druhej strane všetky diuretiká spájajú spoločné vlastnosti. Farmakokineticky je indapamid diuretikom, preto je potrebné pri jeho užívaní nezabudnúť kontrolovať mineralogram a hladinu kyseliny močovej.

Záver

Nová lieková forma indapamidu SR 1,5 s postupným uvoľňovaním predstavuje významné vylepšenie farmakokinetického a zároveň terapeutického profilu klinicky

úspešného diuretika, čím sa splňajú tak najnovšie odporúčania na liečbu AH ako lieku prvej voľby, a to vďaka:

1. Podávaniu raz denne, čím sa zabezpečí dobrá adhérenca pacientov
2. Zabezpečeniu optimálnej kontroly TK v kritických ranných hodinách
3. Minimalizácii nežiaducich účinkov, minimalizáciou použitej dávky
4. Priaznivému metabolickému profilu pri diabete, s potvrdeným antioxidantným pôsobením
5. Terapeutickej úspešnosti preverenej klinickými skúškami (PATS, PROGRESS, PREMIER, LIVE) a zaradeniu do klinickej skúšky HYVET
6. Terapeutickej bezpečnosti preverenej u vysokorizikových pacientov po NCMP
7. Vhodnosti vytvárať kombinovanú liečbu so všetkými hypotenzívami
8. Diuretika minimálne obmedzujúce mobilitu a sociálne aktivity pacientov

Literatúra

1. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
2. Sleight P. Current options in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl.):4N-8N.
3. The Seventh report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
4. Saxl P, Heilig R. Über die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilberinjektionen. *Wien Klin Wochenschr* 1920;33:943-946.
5. Friedberg CK. Diseases of the heart. Third edition. Philadelphia, London: WB Saunders 1969:1787.
6. Schück O, Stříbrná J. Diuretika v terapii edémových stavů. Praha: SPOFA, Bratislava: OBZOR 1970:137.
7. Mann T, Keilin D. Sulphanilamide as a specific inhibitor of carbonic anhydrase. *Nature* 1940;146:164-168.
8. Schwartz W.: The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1949;240:173-179.
9. Avery's Drug Treatment. 4th Edition. Edited by Speight TM & Holford NHG. Auckland, Philadelphia, Sydney: Adis International Ltd. 1997:1852.
10. Prichard BNC, Owens CWI, Woolf AS. Adverse reactions to diuretics. *Eur Heart J* 1992;13 (Suppl. G):96-101.
11. Van Zwieten PA. Comparative mechanism of action of diuretic drugs in hypertension. *Eur Heart J* 1992;13(Suppl. G):2-8.
12. Hampton JR. Comparative efficacy of diuretics: benefits versus risks: results of clinical trials. *Eur Heart J* 1992;13(Suppl. G):85-90.
13. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. *EWPHE Lancet* 1985;i:1349-1354.
14. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97-104.
15. SHEP Cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-3264.
16. MRC Working Party Medical research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304:405-412.
17. Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) Collaborating group Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study. *Chinese Med J* 1995;108:710-717.
18. PROGRESS Collaborative group Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
19. Gorelick PB. New horizons in stroke prevention. *PROGRESS and Hope* 2002;1:149-156.
20. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group Major Outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial ALLHAT. *JAMA* 2002;288:2981-2997.
21. Schück O. Studie ALLHAT – poznámky z pohľadu nefrologa. *JAMA-CS. Výber* 2003;III:211-213.
22. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled European studies. *J Hypertens* 1998;16:1677-1684.
23. Mallion JM, Asmar R, Boutelant S, et al. Twenty-Four Hour Antihypertensive Efficacy of Indapamide, 1.5-Mg Sustained Release: Results of Two Randomized Double-Blind Controlled Studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:673-678.
24. Jaillon P, Asmar R. Thirty-two-hour ambulatory blood pressure monitoring for the assessment of blood pressure evolution in case of a missed dose of indapamide SR 1.5 mg. *J Hypertens* 2001;19(Suppl. 2):S234-238.
25. Gosse P, Sheridan DJ, Zana F, et al. Regression of the left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465-1475.
26. Asmar R, Amah G, Grisan O, et al. Efficacy and tolerance of indapamide sustained release 1,5 mg on 24-h blood pressure in essential hypertension. *Eur Heart J* 1999;(Suppl. P):P21-30.
27. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained release in patients with hypertension. Data from three randomised double-blind studies. *Drug Safety* 2001;24:1155-1165.
28. Džúrik R, Džúriková V. Diuretická liečba. 2. vydanie. Martin: Osveta 1981:210.