

# Zastosowanie terapii skojarzonej indapamidem i lekiem z grupy ACEI w leczeniu nadciśnienia pierwotnego u pacjentów powyżej 75. roku życia

## Use of combination therapy with indapamide and ACEI in the treatment of primary hypertension in patients over 75 years of age

Katarzyna Mądra-Gackowska<sup>1</sup>, Marcin Gackowski<sup>2</sup>, Emilia Głowczewska-Siedlecka<sup>1</sup>, Kornelia Kędziora-Kornatowska<sup>1</sup>, Marcin Koba<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy

<sup>2</sup> Katedra Toksykologii, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

### Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz zgonu, szczególnie u osób w wieku podeszłym i bardzo podeszłym. Liczne badania wskazują nie tylko na bezpieczeństwo leczenia nadciśnienia u osób starszych, ale przede wszystkim na osiągnięcie określonych korzyści, takich jak: zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu, niewydolności serca, zawału serca oraz redukcja ogólnej śmiertelności z różnych przyczyn, a także na poprawę funkcji poznawczych i zmniejszenie wystąpienia demencji. Liczne dowody wskazują na skuteczność kilku grup leków w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Wybór odpowiedniego leczenia oparty jest w pierwszej kolejności na pomiarze ciśnienia tętniczego krwi, holistycznej ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, występowaniu współistniejących chorób oraz dotychczasowej terapii. Bardzo często terapię u starszych pacjentów rozpoczyna się diuretykiem tiazydopodobnym (indapamid), zwykle w połączeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (np. ramipril) lub blokerem kanału wapniowego. W tej szczególnej grupie chorych należy przede wszystkim pamiętać o indywidualizacji terapii oraz podejmowaniu decyzji w oparciu o monitorowanie efektów prowadzonego leczenia. (*Gerontol Pol* 2017; 25: 261-266)

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze pierwotne, indapamid, ramipril, pacjent geriatryczny

### Abstract

Hypertension is the most important risk factor for cardiovascular disease and death, especially in the elderly and the very elderly. Numerous trials indicate not only the safety of treating hypertension in the elderly, but above many benefits such as reduce in the risk of stroke, heart failure, myocardial infarction, overall mortality for various reasons, as well as an improvement in cognitive functions and reduced occurrence of dementia. Numerous evidence indicates the efficacy of several groups of drugs in the pharmacotherapy of hypertension. Choosing the right treatment is primarily based on blood pressure measurement, holistic cardiovascular risk assessment, co-morbidity and previous therapy. Very often, therapy in older patients begins with a thiazide-like diuretic (indapamide), usually in combination with an angiotensin converting enzyme inhibitor (eg ramipril) or calcium channel blocker. In this particular group of patients it is important to remember the individualization of therapy and decision-making based on the monitoring of the effects of the treatment. (*Gerontol Pol* 2017; 25: 261-266)

**Key words:** primary hypertension, indapamid, ramipril, geriatric patient

### Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze jest najczęściej stawianą diagnozą w gabinecie lekarza rodzinnego w Stanach Zjed-

noczonych prowadzącą do zawału serca, udaru mózgu, niewydolności nerek, a nawet demencji i finalnie do zgonu, jeżeli nie jest wcześniej wykryte oraz odpowiednio leczone. Prawie jedna trzecia tamtejszej populacji

(29% ogółu populacji, 30,2% mężczyzn i 27,7% kobiet) cierpi z powodu nadciśnienia, ponadto występowanie choroby rośnie wraz z wiekiem dotykając nawet 67% mężczyzn oraz 79% kobiet w wieku powyżej 75. roku życia, a pacjenci w podeszłym wieku to najszybciej rosnąca grupa populacyjna na świecie [1]. Aktualnie nadciśnienie tętnicze według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) stanowi główną przyczynę zgonów na świecie, według ekspertów WHO jest to aż 13% wszystkich zgonów [2]. Sytuacja wygląda bardzo podobnie także w Polsce, gdzie chociażby na przestrzeni ostatnich lat rozpowszechnienie problemu rośnie. Badanie NATPOL 2011 wskazuje na wzrost rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego wśród osób pomiędzy 18. a 79. rokiem życia z 30 do 32% w ciągu 10 lat, co stanowi około 9 milionów osób. Warto jednak zwrócić uwagę, że badanie to wykazało zmniejszenie odsetka osób z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym niepodlegającym leczenia z 18 do 13%. Niestety, do wspomnianego grona 9 milionów należy doliczyć około miliona osób po 80. roku życia na podstawie badania POLESENIOR. Jeżeli bieżące trendy będą się utrzymywały, liczba pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może wzrosnąć o połowę do 2035 roku. W tym świetle korzystnym zjawiskiem jest zwiększenie kontroli ciśnienia tętniczego oraz wzrost skuteczności leczenia hipotensyjnego w Polsce z 22 do 42% [3]. Badania Global Burden of Disease Study 2010 wykazały, że nadciśnienie tętnicze jako najważniejszy czynnik ryzyka zgonu i chorobowości, w skali globalnej przyczynia się do 7% utraconych lat życia przez mieszkańców Ziemi, wyprzedzając inne analizowane czynniki jak: palenie tytoniu, niewłaściwa dieta, czy zanieczyszczenie środowiska [4]. Dowody naukowe wskazują, że nadciśnienie tętnicze jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności, dlatego istotnym aspektem jest prewencja (pierwotna w celu uniknięcia lub opóźnienia wystąpienia nadciśnienia lub wtórna), czyli modyfikacja stylu życia obejmująca zapobieganie otyłości, ograniczenie spożycia alkoholu oraz soli, zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej oraz adekwatna podaż potasu i wapnia [4,5]. Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów w podeszłym i bardzo podeszłym wieku stanowi swoisty dylemat dla kardiologów, geriatrów i lekarzy innych specjalności.

## Wytyczne leczenia

Fundamentalnym celem terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym jest zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, nerkowych oraz śmiertelności. Wartości ciśnienia tętniczego (BP) powinny zostać ob-

nizone do uznanych za docelowe lub w przypadku braku takiej możliwości, do najbardziej zbliżonych. Należy dodatkowo pamiętać o skorygowaniu pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego oparte jest na dwóch pomiarach podczas dwóch różnych wizyt u lekarza i zostaje postawione, jeżeli średnie wartości ciśnienia tętniczego są równe lub wyższe niż 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego (SBP) oraz 90 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego (DBP). Aktualne „Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) rekomendują bezpośrednie wdrożenie farmakoterapii w przypadku rozpoznania nadciśnienia tętniczego 3. (BP  $\geq$  180 i/lub 110 mmHg) lub 2. stopnia (BP  $\geq$  160 i/lub 100 mmHg), a w następnej kolejności przeprowadzenie pełnej oceny profilu ryzyka. W przypadku wartości BP 140-159/90-99 mmHg, czyli nadciśnieniu pierwszego stopnia należy dokonać pełnej oceny profilu ryzyka oraz efektów wdrożonego w pierwszej kolejności postępowania niefarmakologicznego, a dopiero w razie nieskuteczności podjąć farmakoterapię. W przypadku ryzyka sercowo-naczyniowego niskiego do umiarkowanego zalecana jest dodatkowa weryfikacja rozpoznania za pomocą ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) [3]. Szczególną grupą pacjentów w świetle powyższych informacji są pacjenci w wieku podeszłym (65-80 lat) oraz bardzo podeszłym (80 lat i więcej), u których napotyka się szereg utrudnień stojących na przeszkodzie uzyskaniu docelowych wartości ciśnienia tętniczego [6]. Mimo że korzyści terapii hipotensyjnej są porównywalne z osiąganymi w młodszej populacji, to jednak ze względu na zmniejszenie zdolności adaptacyjnych układu krążenia oraz ryzyko hipotonii ortostatycznej decyzja rozpoczęcia farmakoterapii nie jest obligatoryjna, leczenie należy prowadzić z należytą ostrożnością i wolniej osiągać docelowe BP przyjmując łagodniejsze cele terapeutyczne, ponieważ udowodnione w wielu dużych badaniach klinicznych korzyści terapii hipotensyjnej w tej grupie wiekowej takie jak: istotne zmniejszenie liczby udarów mózgu, ryzyka rozwoju niewydolności serca, czy też umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, pochodzą z badań, do których kwalifikowano pacjentów wyjściowymi wartościami ciśnienia skurczowego  $\geq$  160 mmHg, którym obniżono SBP do wartości poniżej 150, a nie poniżej 140 mmHg. U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem 2. stopnia powinno się dążyć do wartości SBP 140-150 mmHg, a jeżeli pacjent jest w dobrym stanie funkcjonalnym i dobrze toleruje leczenie można dążyć do wartości docelowych SBP poniżej 140 mmHg [3]. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów wieku bardzo podeszłym, to

jest po 80. roku życia, u których według badania HYVET (Hypertension in the Very Elderly) zaleca się rozpoczęcie leczenia, jeżeli wartości SBP przekraczają 160 mmHg oraz ostrożniejsze obniżanie SBP do wartości 140-150 mmHg, jeżeli osoba jest w dobrej kondycji fizycznej i psychicznej. Pacjenci, którzy brali udział w badaniu byli ogólnie w dobrej kondycji, dlatego nie jest wiadome w jakim stopniu dane uzyskane w badaniu można ekstrapolować na populację 80-latków z bardziej nasilonym zespołem kruchości. Należy także pamiętać, że u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia osiągając docelowe SBP nie powinno się obniżać DBP do wartości poniżej 65 mmHg. U osób w wieku podeszłym i z zespołem kruchości ważna jest ocena ogólnego stanu chorego, indywidualizacja terapii i zachowanie szczególnej ostrożności podejmowanie decyzji na podstawie monitorowania efektów klinicznych leczenia [4,8].

### Wybór leku hipotensyjnego u pacjentów geriatrycznych

Bezpieczeństwo oraz skuteczność różnych grup leków hipotensyjnych było przedmiotem licznych badań przez ostatnie trzydzieści lat. Randomizowane próby konsekwentnie przemawiają za efektywnością farmakoterapii hipotensyjnej w prewencji ogólnej śmiertelności, udarów mózgu, czy też incydentów sercowo-naczyniowych. Warto zauważyć, że w wielu badaniach, nawet jeśli nie osiągnięto obniżenia BP do wartości docelowych, to i tak wynikały z tego faktu korzyści zdrowotne dla pacjenta [7]. W wielu badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku oceniano leki hipotensyjne ze wszystkich grup podstawowych, a ostatnie metaanalizy nie wykazały zależności między skutecznością różnych leków hipotensyjnych a wiekiem pacjenta. Wskazują one na korzyść wynikającą z samego obniżenia BP. Z drugiej strony fundamentalne mechanizmy nadciśnienia u osób starszych różnią się od tych u młodszej populacji. Wraz z wiekiem wzrasta wrażliwość na sód, co pociąga za sobą hipotensyjną odpowiedź na diuretyki, częstsze staje się izolowane nadciśnienie skurczowe, wzrasta sztywność tętnic, zwiększa się występowanie dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, częściej obserwuje się efekt „białego fartucha” [8]. Biorąc pod uwagę doświadczenie kliniczne przy braku szczególnych wskazań do indywidualizacji farmakoterapii jako leki pierwszego rzutu stosuje się diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i dihydropirydynowych antagonistów wapnia (CCB), także obie te grupy w połączeniu, dzieje się tak w szczególności u pacjentów z najczęstszą formą nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku, czyli izolowanym nad-

ciśnieniem skurczowym (ISH) [3]. Również Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure dla pacjentów w wieku podeszłym rekomenduje diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny jako terapię początkową lub ewentualnie w połączeniu z innymi grupami [7]. Z kolei u pacjentów w bardzo podeszłym wieku badanie HYVET wskazuje, że farmakoterapię powinno się rozpocząć od indapamidu w formie o przedłużonym uwalnianiu, a następnie można dołączyć inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) [3]. Można rozważyć zastosowanie leku z grupy ACEI do rozpoczęcia terapii lub w terapii skojarzonej, szczególnie u pacjenta z cukrzycą, niewydolnością serca, czy po przebytych zawale mięśnia sercowego. Dla pacjentów nadciśnieniowych z cukrzycą, którzy nie tolerują leków z grupy ACEI alternatywą są blokery receptora angiotensynowego (ARB) [7]. Leki z grup ACEI i ARB są szczególnie skuteczne w zmniejszaniu przerostu lewej komory (LVH), mikroalbuminurii i białkomoczem, zachowaniu funkcji nerek i opóźnianiu wystąpienia krańcowej choroby nerek [9]. Obecnie kwestionuje się pozycję beta-adrenolityków jako leków hipotensyjnych pierwszego wyboru u osób starszych. Mają one ograniczony efekt w redukcji ciśnienia skurczowego, nie wpływają bowiem na sztywność naczyń. Są one jednak stosowane w leczeniu nadciśnienia u osób starszych od lat i jeżeli były już stosowane w istniejącej terapii to nie powinny być odstawiane, ale ostatnie randomizowane badania LIFE oraz ASCOT ukazały wyższość ARB oraz połączenia blokera kanału wapniowego z ACEI w redukcji ryzyka udaru mózgu (LIFE) oraz udarów mózgu i śmiertelności (ASCOT), dlatego beta-blokery nie powinny być lekami pierwszego wyboru w nadciśnieniu pierwotnym. Antagoniści wapnia są również dobrze tolerowaną grupą leków u starszych pacjentów, często stosowaną w izolowanym nadciśnieniu skurczowym. Dowody dotyczące korzyści z zastosowania leków z innych klas są znacznie bardziej ograniczone [3,8].

### Połączenie diuretyku tiazydopodobnego z inhibitorem konwertazy angiotensyny

Diuretyki tiazydowe są wybierane ze względu na bogatą literaturę potwierdzającą obniżenie ryzyka udaru mózgu oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w podeszłym wieku, po 80. roku życia (zwłaszcza indapamid) oraz po przebytych udarach mózgu. Dodatkowym atutem jest ich niski koszt. Stanowią niezbędny składnik terapii trójlekowej, są także często stosowane w połączeniach dwulekowych, szczególnie w nadciśnieniu tętniczym z towarzyszącą cukrzycą, upośledzoną czynnością wydalniczą nerek, czy współ-

istniejącą objawową niewydolnością serca. W ostatnim czasie lekami preferowanymi wśród diuretyków są chlortalidon i indapamid, czyli diuretyki tiazydopodobne ze względu na większą ilość dowodów na korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego w dużych badaniach klinicznych takich jak: ALLHAT, ADVANCE, HYVET, PATS. Dwie molekuly różnią się efektem diuretycznym: efekt umiarkowany wykazuje indapamid, a silny chlortalidomid. Pełen efekt hipotensyjny pojawia się dopiero po kilkunastu dniach leczenia. Niestety stosowanie diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych jest powiązane z zaburzeniami metabolicznymi: dyslipidemią oraz wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy, a także zaburzeń elektrolitowych, jak: hipokaliemia, hiperurykemia i hiponatremia, co powoduje konieczność monitorowania odpowiadających im parametrów laboratoryjnych w trakcie długotrwałej terapii. Często niezbędna okazuje się suplementacja potasu [3]. Nie jest jednak potwierdzone, ażeby możliwe zaburzenia metaboliczne miały niekorzystne konsekwencje dla pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (CVD). U pacjentów biorących udział w badaniu ALLHAT, u których rozwinęła się cukrzyca, nie stwierdzono istotnego wzrostu ryzyka udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, krańcowego stadium niewydolności nerek oraz ogólnej śmiertelności [7]. Stąd, tiazydy stosowane we właściwych dawkach przewyższają wszystkie inne grupy leków hipotensyjnych w początkowej terapii w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nerkowego [10]. Jedynie opublikowane badanie ACCOMPLISH preferowało połączenie ACEI/CCB nad ACEI/THIAZIDE u pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [11]. W badaniu HYVET u 3845 pacjentów w wieku co najmniej 80. lat ze skurczowym ciśnieniem  $\geq 160$  mmHg (średnie ciśnienie 173/91, 32% pacjentów z ISH) zaobserwowano spadek ogólnej śmiertelności o 21% oraz udaru mózgu o 30% po dwuletnim leczeniu indapamidem o przedłużonym uwalnianiu (1,5 mg) z ewentualnym dodaniem perindoprilu, jeżeli sam indapamid nie zredukował BP do 150/80 mmHg. Znamienny jest fakt, że mniej działań niepożądanych odnotowano w grupie, w której stosowano aktywne leczenie niż w grupie placebo [12]. Za stosowaniem indapamidu przemawiają liczne argumenty: neutralny profil metaboliczny (brak działania diabetogennego), brak istotnego wpływu na gospodarkę lipidową wykazany w wielu badaniach klinicznych, korzystny wpływ na redukcję powikłań naczyniowych, zmniejszenie ryzyka rozwoju i progresji nefropatii cukrzycowej. Indapamid wywiera również bezpośrednie działanie wazodylatacyjne w ścianie naczyń, co nie tylko tłumaczy jego silny efekt hipotensyjny mimo niedużego działania moczopędnego, ale daje korzystne efekty narządoprotekcyjne. Dzięki swoim właściwościom oksydoredukcyjnym ma on duży wpływ na funkcje śródbłonna naczyniowego, w tym na uwalnianie śródbłonkowych czynników naczyniorozszerzających [13]. W badaniu NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria) indapamid 1,5 mg o przedłużonym uwalnianiu okazał się równie skuteczny w redukcji mikroalbuminurii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 jak enalapril [14].

Inhibitory konwertazy angiotensyny są stosowane w terapii początkowej lub w połączeniach z innymi lekami, szczególnie z towarzyszącą cukrzycą, niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą nerek, u pacjentów z zespołem metabolicznym, a także w połączeniu z diuretykiem tiazydopodobnym u pacjentów po przebytych udarach mózgu. Wraz z wiekiem poziom angiotensyny II maleje i teoretycznie leki z grupy ACEI nie powinny być tak skuteczne jak leki o innym mechanizmie działania, jednakże liczne badania pokazują coś zupełnie innego. Najbardziej zauważalna jest redukcja śmiertelności pacjentów po przebytych zwaleniach serca i dysfunkcją lewego przedsionka oraz zmniejszenie progresji nefropatii cukrzycowej. Jeżeli wymagana jest terapia łączona, wytyczne JNC-7, PTNT z 2015 roku, ESC z 2016 roku wskazują na dodanie diuretyku tiazydowego [7]. W wspomnianym badaniu HYVET zaobserwowano redukcję śmiertelności stosując farmakoterapię łączoną diuretykiem i ACEI w porównaniu do placebo [15]. Ponadto u pacjentów z wysokim ryzykiem lub cierpiących na sarkopenię ACEI poprawiały siłę mięśniową u starszych pacjentów z nadciśnieniem, co może stanowić dobry wybór leczenia pacjentów z zespołem kruchości. Inhibitory konwertazy angiotensyny II mogą powodować działania niepożądane takie jak: nadmierne obniżenie ciśnienia, chroniczny suchy kaszel oraz rzadko obrzęk naczynioruchowy i wysypkę, dlatego powinny być monitorowane w pierwszych miesiącach terapii [7]. Dobrze tolerowanym i przebadanym reprezentantem grupy ACEI jest ramipril. Jest on wymieniany jako jeden z dwóch leków z grupy ACEI, który powinien być stosowany u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [3]. W badaniu CARE 591 pacjentów z ciśnieniem rozkurczowym 95-114 mmHg otrzymywało ramipril w dawkach 1,25-10 mg na dobę przez 8 tygodni. Porównując z punktem początkowym uzyskano redukcję ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 19,9/14,7 mmHg ( $P < 0,001/P < 0,001$ ), ponadto ramipril obniżył ciśnienie rozkurczowe do 90 lub poniżej albo co najmniej o 10 mmHg u 84,1% pacjentów zakwalifikowanych do badania. Odpowiedź na leczenie nie różniła się w zależności od wieku, płci, czy rasy. Ża-

den z pacjentów nie przerwał badania z powodu działań niepożądanych, dlatego uznano, że ramipril w małych dawkach podawany raz dziennie skutecznie kontrolował BP i był dobrze tolerowany [16]. Najważniejszym badaniem klinicznym z udziałem ramiprilu jest badanie HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) poddające ocenie efekty zastosowania ramiprilu u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu wzięło udział 9297 pacjentów z obecnym w wywiadzie: incydem sercowo-naczyniowym: udar mózgu, przemijający atak niedokrwienności, zawał serca, procedurą rewaskularyzacyjną, chorobą naczyń obwodowych, cukrzycą oraz z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka – dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym, mikroalbuminurią lub nikotynizmem. Badanie zostało zaplanowane na 5 lat, ale z powodu wyników wskazujących na znaczne korzyści terapii ramiprilem podjęto decyzję o jego zakończeniu pół roku wcześniej. Podawanie ramiprilu w dawce 10 mg na dobę wpłynęło na redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 22%, a z powodu choroby niedokrwiennej serca o 26%. Zaobserwowano również istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia udaru mózgu lub zawału serca [16]. Skuteczność badania HOPE potwierdzono w przedłużonej o 2,5 roku obserwacji HOPE-TOO uznając skuteczność ramiprilu w zapobieganiu dużym incydem sercowo-naczyniowym oraz rozwojowi cukrzycy typu 2 w grupie pacjentów wysokiego ryzyka. Wczesne włączenie ramiprilu do farmakoterapii gwarantuje wysoką ochronę sercowo-naczyniową u wspomnianych pacjentów [16].

Za korzyściami połączenia leku z grupy ACEI z diuretykiem tiazydopodobnym u pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącą cukrzycą przemawiają wyniki badania ADVANCE, gdzie w porównaniu do placebo zaobserwowano istotne statystycznie ograniczenie rozwoju mikroalbuminurii o 21%, zmniejszenie makro- do mikro- lub normoalbuminurii o 16% oraz zmniejszenie ryzyka

nasilenia nefropatii o 24%. Nastąpiła redukcja epizodów makro- i mikroangiopatycznych o 9% w grupie badanej oraz zmniejszenie częstości wystąpienia powikłań nerkowych [17]. Zmniejszenie redukcji wydalania albumin u pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią zaobserwowano również w badaniu PREMIER (PREterax in albuminuria regression), w którym stwierdzono istotną statystycznie redukcję wartości ciśnienia tętniczego oraz dobowej sekrecji albumin w grupie leczonej indapamidem z inhibitorem ACE w porównaniu do grupy leczonej jedynie samym ACEI [18].

W świetle powyższych danych klinicznych można jednoznacznie stwierdzić, że preferowanym połączeniem w farmakoterapii osób w podeszłym i bardzo podeszłym wieku jest indapamid z ramiprilem. Indapamid posiada właściwości, które predysponują go do stosowania w grupie starszych pacjentów, a w szczególności jest bardziej selektywny niż ACEI i CCB w obniżaniu ciśnienia skurczowego oraz ciśnienia tętna bez obniżania normalnego ciśnienia rozkurczowego, które może być szkodliwe dla starszego pacjenta [8]. Rozpoczęcie terapii indapamidem jest właściwym krokiem do uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi, gdyż pacjenci geriatryczni zwykle wykazują dobrą wrażliwość na diuretyki. Natomiast zbyt duże dawki diuretyków mogłyby wywołać hipotensję, zaburzenia elektrolitowe (głównie hipokaliemia), dlatego zgodnie z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi postępowania w nadciśnieniu tętniczym, uzasadnione jest połączenie indapamidu z inhibitorem konwertazy angiotensyny w celu złagodzenia wspomnianych efektów metabolicznych diuretyku z jednoczesną poprawą kontroli ciśnienia tętniczego i w świetle licznych badań potwierdzających jego skuteczność, reprezentantem tej grupy jest niewątpliwie ramipril.

#### Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

#### Piśmiennictwo

1. Hansell MW, Mann EM, Kirk JK. Hypertension treatment strategies for older adults. *J Fam Pract* 2017;66:546-54.
2. Zdrojewski T, Drygas W, Naruszewicz M, et al. Nadciśnienie tętnicze w populacji ogólnej. W: Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, et al. (red). *Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego*. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2015. ss.: 1-17.
3. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. Nadciśnienie Tętnicze w Prakt.* 2015;1:1-70.

4. Gaciong Z. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2015: krytyczne spojrzenie od wewnątrz. *Med Prakt.* 2015;7-8:14-25.
5. Francos GC, Schairer HL Jr. Hypertension. Contemporary challenges in geriatric care. *Geriatrics.* 2003;58:44-9; quiz 50.
6. Januszewicz A, Prejbisz A. Nadciśnienie tętnicze w wieku podeszłym i bardzo podeszłym. Nadciśnienie tętnicze - problemy współczesnej terapii w praktyce klinicznej. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2015. ss.: 110-197.
7. Lionakis N. Hypertension in the elderly. *World J Cardiol.* 2012;4:135-47.
8. Stokes GS. Management of hypertension in the elderly patient. *Clin Interv Aging.* 2009;4:379-89.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób Układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiol Pol.* 2016;74:821-936.
10. Wright JT. ALLHAT Findings Revisited in the Context of Subsequent Analyses, Other Trials, and Meta-analyses. *Arch Intern Med.* 2009;169:832.
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28.
12. Beckett N, Peters R, Fletcher A, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98.
13. Barylski M, Ciebiada M. Miejsce ramiprilu oraz indapamidu w terapii nadciśnienia tętniczego u chorego z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – przypadek kliniczny wraz z komentarzem. *Geriatrics.* 2017;11:82-7.
14. 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.
15. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens.* 2003;21:2409-17.
16. Kaplan NM, Sproul LE, Mulcahy WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. CARE Investigators. *Clin Ther.* 1993;15(5):810-8.
17. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, et al. 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;370:829-40.
18. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes - Preterax in albuminuria regression: Premier. *Hypertension.* 2003;41:1063-71.