

Rola indapamidu w leczeniu nadciśnienia u pacjentów powyżej 65. roku życia

The role of indapamide in the treatment of hypertension in patients over 65 years of age

Marcin Gackowski¹, Katarzyna Mądra-Gackowska²,
Kornelia Kędzióra-Kornatowska², Marcin Koba¹

¹Katedra Toksykologii, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

²Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy

Streszczenie

Najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo naczyniowych oraz zgonu jest nadciśnienie tętnicze. Dla osób w wieku podeszłym i bardzo podeszłym problem jest szczególnie istotny, ponieważ rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego zwiększa się z wiekiem. W populacji seniorów hipertensja jest kojarzona z zwiększoną wrażliwością na sód, najczęściej występującą formą – izolowanym nadciśnieniem skurczowym oraz efektem „białego fartucha”. W wielu randomizowanych badaniach, do których rekrutowano pacjentów w wieku 60-70 lat i więcej wykazano korzyści leczenia hipotensyjnego w postaci zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo naczyniowych. Natomiast korzystny wpływ na chorobowość u pacjentów w wieku 80 lat i więcej potwierdzono w badaniu HYVET. Należy podkreślić, że według wielu kontrolowanych badań nie istnieje górna granica wieku dla rozpoczęcia terapii hipotensyjnej. Główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia ciśnienia tętniczego, a dowody naukowe wskazują na skuteczność kilku grup leków w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Wybór terapii hipotensyjnej uzależniony jest od wartości mierzonego ciśnienia tętniczego, chorób towarzyszących, poprzedniej terapii oraz całościowej ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, jednakże najczęściej lekami pierwszego rzutu są diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, najczęściej indapamid, do którego w razie konieczności dołącza się inhibitor konwertazy angiotensyny lub bloker kanału wapniowego. Leczenie nadciśnienia u pacjenta geriatrycznego wymaga szczegółowej holistycznej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, dyskusji z pacjentem, oceny compliance oraz ciągłego monitorowania efektów farmakoterapii. (*Gerontol Pol* 2018; 26; 147-152)

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, izolowane nadciśnienie skurczowe, indapamid, pacjent geriatryczny

Abstract

Arterial hypertension is the most important modifiable risk factor for cardiovascular diseases and death. The problem is particularly important for the elderly and the very elderly because the prevalence of hypertension increases with age. In the seniors' population, hypertension is associated with increased susceptibility to sodium, isolated systolic hypertension (the most common form) and the "white coat effect". The benefits of antihypertensive treatment in the reduction of cardiovascular morbidity and mortality were demonstrated in numerous randomized trials for which patients aged 60-70 and more were recruited. Furthermore, a beneficial effect on morbidity in patients aged 80 and more was confirmed in the HYVET study. It should be emphasized that, according to many controlled studies, there is no upper age limit for initiating antihypertensive therapy. Main benefits of antihypertensive therapy result from the reduction of blood pressure itself, and scientific evidence indicates the effectiveness of several groups of drugs in the pharmacotherapy of hypertension. The choice of antihypertensive therapy depends on the blood pressure numbers, accompanying diseases, previous treatment and the overall cardiovascular risk assessment, however, the most common first-line drugs are thiazide/thiazide-like diuretics, most often indapamide, in combination with angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker if necessary. The treatment of hypertension in a geriatric patient requires a detailed holistic assessment of the cardiovascular risk, a discussion with the patient, a compliance assessment and continuous monitoring of the effects of pharmacotherapy. (*Gerontol Pol* 2018; 26; 147-152)

Key words: hypertension, isolated systolic hypertension, indapamide, geriatric patient

Wprowadzenie

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nadciśnienie tętnicze stanowi główną przyczynę zgonów na świecie. Eksperci wskazują, że podwyższone wartości ciśnienia tętniczego odpowiadają aż za 13% wszystkich zgonów. Bardzo duża częstość występowania w skali globalnej, także w Polsce, wraz z ciągle niedostatecznym wykrywaniem oraz niesatysfakcjonującą skutecznością leczenia, sprawiają, że nadciśnienie tętnicze zalicza się do podstawowych obciążeń zdrowotnych. Według badań rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w 2000 roku oceniono na około 26%, a szacowane występowanie problemu w 2025 roku może przekroczyć nawet 29% populacji, czyli aż ponad 1,6 miliarda osób. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce według aktualnych kryteriów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) w całej populacji wynosi około 35%, z kolei po 85. roku życia problem ten dotyka już nawet 3/4 osób. Szacuje się, że prawie 11 milionów Polaków choruje na nadciśnienie tętnicze, z czego 3,1 milionów jest nieświadomych, że ma nadciśnienie, a tylko 2,6 milionów jest skutecznie leczonych [1]. Warto podkreślić, że występowanie nadciśnienia tętniczego jest niższe w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (28%) niż w Europie (44%), najprawdopodobniej wskutek niższego progu rozpoczęcia leczenia. Przekłada się to na mniejszą liczbę udarów niedokrwiennych mózgu, za czym przemawia także przeprowadzone w 22 krajach badanie INTERSTROKE określające nadciśnienie tętnicze jako główny modyfikowalny czynnik ryzyka udarów mózgu [2,3]. Dowody naukowe przemawiają, za tym, że nadciśnienie jest modyfikowalnym czynnikiem chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelności, a także przyczynia się do skrócenia długości życia średnio o 5 lat, dlatego niezmiernie ważna jest prewencja, czyli modyfikacja stylu życia: zapobieganie otyłości, ograniczenie spożycia alkoholu oraz soli, zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej, odpowiednia podaż potasu i wapnia [4,5]. W 2011 roku częstość występowania nadciśnienia w Polsce była o 4,5% większa niż w Stanach Zjednoczonych, jednakże bardzo niepokojący jest fakt, że odsetek pacjentów skutecznie leczonych był ponad dwa razy mniejszy. Mimo, że badanie NATPOL 2011 pokazuje pozytywny trend zwiększania kontroli ciśnienia tętniczego, bowiem odnotowano wzrost skuteczności leczenia hipotensyjnego z 22 do 42%, to jednak dystans do Stanów Zjednoczonych wciąż pozostaje nie do pokonania [1,6]. Spoglądając na problem z perspektywy wieku pacjenta należy spostrzec, że u pacjentów geriatrycznych dominującą formą nadciśnienia tętniczego jest izolowane nadciśnienie skurczowe (ciśnienie

skurczowe ≥ 140 mmHg oraz ciśnienie rozkurczowe ≤ 90 mmHg), które występuje u około połowy chorujących na nadciśnienie tętnicze w wieku powyżej 60. roku życia oraz u około 75% hipertoniców w wieku powyżej 75. roku życia [2]. Aktualnie pacjenci w wieku podeszłym to najbardziej dynamicznie rosnąca grupa populacyjna w skali świata. Wspomniana grupa oraz osoby w wieku starszym i sędziwym są szczególnie narażone na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych, a ponad połowa z nich nie potrafi samodzielnie kontrolować ciśnienia tętniczego [7]. W tym świetle niezmiernie ważny jest wybór odpowiedniego postępowania, w tym farmakoterapii, opierającej się na lekach podawanych najlepiej raz na dobę, aby poprawić compliance oraz wykazujących jak najmniej działań niepożądanych i interakcji z innymi podawanymi symultanicznie lekami, gdyż najczęściej w praktyce lekarze geriatrzy lub innych specjalności mają do czynienia z pacjentem z wielochorobowością.

Nadciśnienie tętnicze u osób starszych

Problem nadciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku podeszłym i bardzo podeszłym ma ogromne znaczenie kliniczne ze względu na dużą częstość występowania, a także specyfikę związaną z fizjologicznym procesem starzenia, co utrudnia odpowiednią kontrolę i uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego (RR). Najczęstszą postacią nadciśnienia w tej grupie wiekowej jest izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe (ISH) związane z postępującym usztywnianiem dużych, elastycznych naczyń tętniczych – głównie aorty. Wskutek tego procesu upośledzone zostają mechanizmy tzw. sprzężenia naczyniowo sercowego, co finalnie przekłada się na generowanie wyższego ciśnienia tętniczego skurczowego przez lewą komorę przy jednoczesnym zmniejszaniu ciśnienia rozkurczowego. Inne zjawiska postępujące wraz z wiekiem obejmują: zmniejszenie zależnej od receptorów beta wazodylatacji obwodowej, zmniejszenie wrażliwości baroreceptorów, zmiany w produkcji prostaglandyn i prostacyklin nerkowych, zmniejszona zdolność wydalania sodu przez nerki, czy wzmożona aktywność układu sympatycznego. Wszystkie wymienione procesy ulegają stopniowemu nasileniu w mechanizmie "błędnego koła". W kontekście ISH należy zwrócić szczególną uwagę na dwa aspekty: małą aktywność reninową osocza oraz wartość ciśnienia tętna – czym wyższe, tym większe ryzyko sercowo-naczyniowe. Problemy z odpowiednią kontrolą RR są związane również z współwystępowaniem innych chorób, jak: cukrzyca, niewydolność nerek, miażdżyca, depresja, obturacyjny bezdech senny, a także z działaniami niepożądanymi przyjmowanych leków (w tym NLPZ), dysfunkcją ukła-

du autonomicznego (występowanie hipotonii ortostatycznej), czy w końcu upośledzeniem funkcji poznawczych. Podjęcie odpowiedniej decyzji terapeutycznej zapada po ustaleniu profilu klinicznego pacjenta, który w przypadku starszego pacjenta warto poszerzyć na przykład o pomiar szybkości fali tętna pomiędzy tętnicą szyjną a udową, ocenę ciśnienia tętna oraz obowiązkowo próbę ortostatyczną [8,9].

Pomiar ciśnienia tętniczego u pacjentów geriatrycznych

Podkreśla się znaczenie domowych pomiarów ciśnienia tętniczego (dokonywanych przez samego chorego, a także przez rodzinę i przyjaciół), jak również całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego (ABPM) w rozpoznaniu szczególnych sytuacji klinicznych występujących u osób starszych, jak na przykład hipotonii ortostatycznej, czy efektu „białego fartucha”. Obie sytuacje w tej grupie chorych występują częściej niż w innych grupach wiekowych, a ich rozpoznanie pozwala na uniknięcie zbyt restrykcyjnej farmakoterapii i nadmiernego obniżenia RR, które zgodnie z hipotezą krzywej J może relatywnie zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe z uwagi na upośledzenie perfuzji mięśnia sercowego podczas rozkurczu. W związku ze zwiększaniem i tak nasilonego już ryzyka hipotonii ortostatycznej przez leki hipotensyjne, zaleca się pomiar ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej i stojącej zarówno przed podjęciem terapii, jak i w trakcie jej trwania. Pomiar należy wykonywać na obydwu ramionach z uwagi na możliwość odcinkowego zwężenia średnicy jednej z tętnic podobojczykowych i/ lub ramiennych. Podczas wykonywania pomiarów domowych można zaobserwować charakterystyczną dla starszych pacjentów znaczną zmienność wyników pomiarów – duże różnice pomiędzy dniem i nocą, a także znacznie wyższe wartości RR rano niż w ciągu dnia [9,10].

Wytyczne leczenie nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym i bardzo podeszłym

Nieodłącznym elementem terapii nadciśnienia tętniczego jest postępowanie nefarmakologiczne mające na celu zmianę stylu życia, które należy wdrożyć już na pierwszej wizycie u wszystkich chorych z podejrzeniem nadciśnienia tętniczego. Włączenie farmakoterapii absolutnie nie zwalnia chorego z dalszego przestrzegania zasad modyfikacji stylu życia. Decyzję o rozpoczęciu leczenia hipotensyjnego podejmuje się w oparciu o war-

tości ciśnienia skurczowego (SBP) oraz rozkurczowego (DBP), tudzież ocenę całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Nadrzędnym celem terapii jest zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, nerwowych oraz śmiertelności. Wydawane przez różne towarzystwa naukowe zalecenia odnoszą się do jednostek chorobowych w sposób ogólny, pełnią rolę edukacyjną, a nie stanowią bezwzględnie nakazu postępowania. W związku z tym należy pamiętać o indywidualizacji terapii, zatem wartości RR powinny być w miarę możliwości obniżane do wartości docelowych lub najbardziej do nich zbliżonych, należy bowiem pamiętać o szczególnych sytuacjach osobowościowych, medycznych i kulturowych pacjenta [6,11]. Szczególną grupą w tym kontekście są pacjenci w wieku podeszłym (65-80 lat) oraz bardzo podeszłym (80 lat i więcej), u których uzyskanie docelowych wartości RR jest o wiele bardziej skomplikowane niż w innych grupach wiekowych. Decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii nie jest obligatoryjna, pomimo porównywalnych korzyści jej stosowania z osiąganymi w młodszej populacji. Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej oraz zmniejszone możliwości adaptacyjne układu krążenia związane chociażby ze sztywnością dużych naczyń krwionośnych, leczenie należy prowadzić w sposób bardzo ostrożny, stopniowo osiągając łagodniejsze cele terapeutyczne. Należy wspomnieć, że korzyści płynące z farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, jak: istotne zmniejszenie liczby udarów mózgu, ryzyka rozwoju niewydolności serca, czy też umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, udowodniono w badaniach, do których kwalifikowano pacjentów wyjściowymi wartościami ciśnienia skurczowego ≥ 160 mmHg, którym obniżono SBP do wartości poniżej 150, a nie poniżej 140 mmHg [6,9,12].

Według aktualnych doniesień, optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie RR do wartości poniżej 140/90 mmHg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (również z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca, przebytym zawałem serca lub udarem mózgu). Jako wartości docelowe SBP dla pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem 2. stopnia przyjmuje się 140-150 mmHg, a obniżenie poniżej wartości 140 mmHg może nastąpić, jeżeli pacjent jest w dobrym stanie funkcjonalnym i dobrze toleruje leczenie. Bardzo wrażliwą grupą są pacjenci powyżej 80. roku życia, u których według badania HYVET (*Hypertension in the Very Elderly*) zaleca się rozpoczynanie 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.

Właśnie tacy pacjenci brali udział w badaniu, dlatego nie jest ustalone w jakim stopniu jego wyniki można ekstrapolować na populację 80-latków z bardziej nasilonym zespołem kruchości, cierpiących na demencję, czy przebywających w domach opieki. Należy także pamiętać, że u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, które w większości przypadków jest izolowanym nadciśnieniem skurczowym osiągając docelowe SBP nie powinno się obniżać DBP do wartości poniżej 65 mmHg [6]. Chorzy w wieku podeszłym, szczególnie z zespołem kruchości wymagają indywidualnego podejścia lekarza, wnikliwej oceny stanu zdrowia oraz ostrożnej i indywidualnej terapii prowadzonej w oparciu o monitorowanie efektów klinicznych wdrożonego postępowania.

Wybór leku hipotensyjnego u pacjentów geriatrycznych

Liczne randomizowane badania kontrolne wykazały, że należy podejmować leczenie hipotensyjne nawet u osób w bardzo zaawansowanym wieku. Adekwatna farmakoterapia hipotensyjna zmniejsza chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z podwyższonym SBP i DBP, a także z ISH, co potwierdzają duże, prospektywne badania: SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe Trial), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) i ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [13].

Wybór odpowiedniej farmakoterapii dla pacjenta należy dokonać w oparciu o analizę historii leczenia, początku uprzedniej terapii oraz poprzednich doświadczeń medycznych u danego pacjenta.

Badanie ALLHAT pokazało, że diuretyk tiazydowy (chlortalidon) podawany raz dziennie ma porównywalną skuteczność hipotensyjną do blokera kanału wapniowego (CCB) lub inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI), z nieznaczną przewagą w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych [14]. Z kolei diuretyk tiazydopodobny – indapamid, w badaniu X-CELLENT, wykazał się większą selektywnością w obniżaniu SBP i ciśnienia tętna z łącznym brakiem obniżania DBP niż inhibitor konwertazy angiotensyny i bloker kanału wapniowego. Podkreśla to rolę indapamidu w izolowanym nadciśnieniu skurczowym [15]. Diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny jest pierwszym krokiem w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób starszych, jego stosowanie w początkowej monoterapii lub w ewentualnym połączeniu z innymi grupami jest rekomendowane także przez Joint National Committee on Prevention, Detec-

tion, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [16]. Polskie wytyczne „Zasady Postępowania w Nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok” u starszych pacjentów przy braku szczególnych wskazań do indywidualizacji terapii jako leki pierwszego rzutu wskazują diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i dihydropirydynowych antagonistów wapnia lub obie te grupy w połączeniu, natomiast u pacjentów w wieku bardzo podeszłym zgodnie z wynikami badania HYVET preferuje się monoterapię indapamidem o przedłużonym uwalnianiu, który w przypadku nie osiągnięcia wartości docelowych RR można połączyć z ACEI [6]. Stosowanie zbyt dużych dawek diuretyków mogłoby wywołać hipotensję, zaburzenia elektrolitowe, czy mocznicę. Dużo mniejsze ryzyko hipokaliemii występuje, jeżeli diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny połączymy z inhibitorem konwertazy angiotensyny lub diuretykiem oszczędzającym potas. Diuretyki mogą być przeciwwskazane w dnie moczanowej, hiperurykemii, cukrzycy czy niewydolności nerek [17].

Jako alternatywa, również bloker kanału wapniowego, inhibitor konwertazy angiotensyny lub antagonist receptoru angiotensyny II (ARB) może być zastosowany w terapii początkowej. Spośród CCB dihydropirydynowe pochodne wybiera się w ciężkim nadciśnieniu lub w połączeniu z lekami inotropowo ujemnymi, a niedihydropirydynowe pochodne preferowane są w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego dotyczącego udaru niedokrwiennego mózgu. ACE i ARB są często pierwszym wyborem w przypadku oznak niewydolności serca i przerostu lewej komory (LVH). Leki działające centralnie, jak klonidyna mają niewielkie znaczenie u starszych pacjentów ze względu na wywoływanie sedacji i wiele innych działań niepożądanych. Jeżeli w dotychczasowej farmakoterapii stosowano beta-blokery (arytmia, prewencja wtórna zawału serca), nie powinny być odstawiane, jednakże nie są już traktowane jako leki pierwszego wyboru u starszych pacjentów z uwagi na niewielki wpływ na obniżanie SBP. Z kolei stosowanie obwodowo działających blokerów receptorów alfa związane jest z ryzykiem niedociśnienia ortostatycznego [6,16,18].

Pozycja indapamidu jako leku hipotensyjnego

Indapamid, diuretyk tiazydopodobny stosowany w monoterapii i/lub w połączeniach z innymi lekami hipotensyjnymi, wykazał się nie tylko konsekwentnym obniżaniem ciśnienia tętniczego, ale także poprawą wyników sercowo-naczyniowych. Badanie HYVET zostało przedwcześnie zakończone z uwagi na fenomenalną 21% redukcję śmiertelności z dowolnej przyczyny u pa-

pacjentów przyjmujących 1,5 mg indapamidu o przedłużonym uwalnianiu na dobę (zakończenie podyktowane względami etycznymi), a także 39% redukcję wystąpienia śmiertelnych udarów mózgu oraz 64% redukcję wystąpienia zawału serca. Przedłużone o rok po zakończeniu badania podawanie indapamidu SR zapewniło jeszcze większą redukcję ogólnej śmiertelności, nawet o 52% [19,20]. W badaniu PROGRESS, indapamid w połączeniu z perindopilem wykazał redukcję ilości udarów mózgu o 43%, a w badaniu PATS wykazał znaczną redukcję wystąpienia kolejnych udarów mózgu o 29% [21,22]. Korzyści połączenia indapamidu i perindoprilu u pacjentów z współistniejącą cukrzycą przedstawiono w badaniu ADVANCE, gdzie zaobserwowano redukcję ogólnej śmiertelności o 14%, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18%, ograniczenie rozwoju mikroalbuminurii o 21%, zmniejszenie mako- do mikro- lub normoalbuminurii o 16% oraz zmniejszenie nasilenia nefropatii o 24% [23]. Warto podkreślić, że wymienione korzyści przyjmowania indapamidu są obserwowane dla obu dawek: 2,5 mg o natychmiastowym uwalnianiu oraz 1,5 mg o przedłużonym uwalnianiu. Jedną z przyczyn korzystnych efektów stosowania

indapamidu może być jego naczyniowy efekt działania, który minimalizuje działania niepożądane związane ze zwiększeniem diurezy, takie jak zaburzenia elektroli- towe, czy metaboliczne. Wykazano, że indapamid jest skutecznym lekiem hipotensyjnym przeznaczonym do długoterminowego podawania u osób w wieku podeszłym i bardzo podeszłym w nadciśnieniu tętniczym pierwszego i drugiego stopnia. Zmniejsza obciążenie lewej komory, poprawia funkcję nerek, opór naczyniowy oraz jakość życia pacjenta, nie wywierając negatywnego wpływu na metabolizm lipidów, glukozy, puryn oraz poziom potasu [24]. Na tle innych diuretyków, to właśnie stosowanie indapamidu związane jest ze znaczącą redukcją ryzyka udaru mózgu, incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [25]. W świetle powyższych danych, indapamid SR może i powinien być lekiem pierwszego wyboru w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku podeszłym i bardzo podeszłym.

Konflikt interesów/Conflict of interest
Brak/None

Piśmiennictwo

1. Zdrojewski T, Drygas W, Naruszewicz M, Kawecka-Jaszcz K, Jankowski P. Nadciśnienie tętnicze w populacji ogólnej. Hipertens. Patog. diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. 2nd ed., Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2015. p. 1-17.
2. Cruickshank JM. Essential Hypertension. Shelton, Conn: PMPH-USA, Ltd; 2013.
3. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2018;376:112-23.
4. Gaciong Z. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2015: krytyczne spojrzenie od wewnątrz. *Med Prakt.* 2015;7-8:14-25.
5. Francos GC, Schairer HLJ. Hypertension. Contemporary challenges in geriatric care. *Geriatrics* 2003;58:44-9.
6. Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. *Nadciśnienie Tętnicze W Prakt.* 2015;1:71-94.
7. Hansell MW, Mann EM, Kirk JK. Hypertension treatment strategies for older adults. *J Fam Pract.* 2017;66:546-54.
8. Gąsowski J. Izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze. *Med Prakt.* 2017.
9. Januszewicz A, Prejbisz A. Nadciśnienie tętnicze w wieku podeszłym i bardzo podeszłym. Nadciśnienie tętnicze problemy współczesnej terapii w praktyce kliniczne. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2015. p. 110-197.
10. Chodorowski Z. Nadciśnienie tętnicze u osób w wieku podeszłym. *Med Modz.* 2004;1:7-12.
11. Oficjalny serwis Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego n.d. https://nadcisnienietetnicze.pl/ukryte/zalecenia_esh_stare/wprowadzenie_i_cele (accessed April 24, 2018).
12. Mądra-Gackowska K, Gackowski M, Głowczewska-Siedlecka E i wsp. Zastosowanie terapii skojarzonej indapamidem i lekiem z grupy ACEI w leczeniu nadciśnienia pierwotnego u pacjentów powyżej 75. roku życia. *Gerontol Pol.* 2017;25:261-6.
13. von Hobe S, Eisert A, Ingo F. Nadciśnienie tętnicze w wieku podeszłym. *Farmakoter w Geriatr.* 2017. p. 433-50.

14. 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;288:2981-97.
15. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens*. 2006;19:113-21.
16. Lionakis N. Hypertension in the elderly. *World J Cardiol*. 2012;4:135-47.
17. Stokes GS. Management of hypertension in the elderly patient. *Clin Interv Aging*. 2009;4:379-89.
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Wytuczne ESC dotyczace prewencji chorób Układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiol Pol*. 2016;74:821-936.
19. 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.
20. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;344:d7541.
21. MacMahon S, Neal B, Tzourio C, et al. 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.
22. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J*. 1995;108:710-7.
23. Patel A, MacMahon CJ, 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.
24. Statsenko ME, Sherbakova TG, Belenkova SV, Sporova OE. Long-Term Therapy With Indapamide in Elderly and Senile Patients With Hypertension: Cardiorenoprotective Effects and Influence on Quality of Life. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2009;5:22-8.
25. Mishra S. Diuretics in primary hypertension – Reloaded. *Indian Heart J*. 2016;68:720-3.