

Miejsce indapamidu w terapii nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym – przypadek kliniczny wraz z komentarzem

Position of indapamide in the treatment of hypertension in the elderly – a clinical case with commentary

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest schorzeniem, którego częstość występowania rośnie wraz z wiekiem. Diagnostyka i leczenie nadciśnienia u pacjentów w wieku podeszłym wymagają indywidualizacji postępowania, a skuteczna terapia hipotensyjna, podobnie jak w przypadku młodszych grup wiekowych, prowadzi do spadku zachorowalności i śmiertelności. Wybór właściwego leczenia powinien uwzględniać zarówno wskazania oraz przeciwwskazania do przyjmowania danej grupy leków, jak i potrzeby pacjentów. Artykuł przedstawia przypadek kliniczny 82-letniej kobiety z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i omawia miejsce indapamidu w terapii nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym. *Geriatrics 2016; 10: 45-51.*

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, podeszły wiek, indapamid

Abstract

Hypertension is a disease which incidence is increasing with age. Diagnosis and treatment of hypertension in elderly patients require individualized procedure. Effectiveness of antihypertensive therapy leads to a reduction in morbidity and mortality like in the younger groups of patients. Choosing the correct treatment should take into account both the indications and contraindications for a class of drugs, as well as the needs of patients. The article presents the clinical case of an 82-year-old female with stage 2 hypertension and discusses the place of indapamide in the treatment of hypertension in the elderly. *Geriatrics 2016; 10: 45-51.*

Keywords: hypertension, older age, indapamide

Opis przypadku

82-letnia kobieta, emerytowana ekonomistka, dotychczas nieleczona przewlekle, zgłosiła się do poradni kardiologicznej z powodu utrzymujących się od około 3 miesięcy podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego (w granicach 160-170/90-95 mmHg), które pojawiają się zwykle w godzinach południowych i wieczornych. Wzrostom ciśnienia tętniczego często towarzyszy umiarkowanego stopnia ból głowy w okolicy potylicznej. W wywiadzie kamica pęcherzyka żółciowego. Pacjentka skrupulatnie przestrzega zasad zdrowego stylu życia, nie dosala pokarmów, 3-4 razy w tygodniu spaceruje około godziny. Nigdy nie paliła

papierosów, alkohol spożywa okazjonalnie. Matka, która zmarła w wieku 92 lat chorowała na nadciśnienie tętnicze i jaskrę. Ojciec zmarł z powodu procesu rozrostowego. Młodszy o 8 lat brat przeżył udar niedokrwienny mózgu 10 lat temu.

Badanie przedmiotowe

Stan ogólny dobry, obwód talii 72 cm wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) - 22,5 kg/m². Rytm serca miarowy, 70/min. Tętno serca czyste, głośne, o prawidłowej akcentuacji. Osłuchowo nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy. Brzuch miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, pery-

stałyka zachowana. Ciśnienie tętnicze - 165/90 mmHg (średnia z 2 pomiarów w odstępach 2-minutowych), takie samo na obu kończynach górnych. Bez innych nieprawidłowości.

BADANIA LABORATORYJNE

Oznaczenie (jednostka)	Wynik	Norma
Krew		
Hemoglobina (g/dl)	12,3	12-16
Hematokryt (%)	38,4	37-47
Sód (mmol/l)	142	135-145
Potas (mmol/l)	4,4	3,5-5,5
Glukoza (mg/dl)	71	70-99
Kwas moczowy (mg/dl)	4,3	3-7
Kreatynina (mg/dl)	0,64	0,6-1,2
GFR wg MDRD (ml/min/1,73 m ²)	94	≥ 90
Cholesterol całkowity (mg/dl)	158	< 190
Cholesterol LDL (mg/dl)	87	< 115
Cholesterol HDL (mg/dl)	49	> 40 u mężczyzn > 45 u kobiet
Triglicerydy (mg/dl)	112	< 150
ALT (U/l)	22	< 40
Mocz		
Badanie ogólne	prawidłowy	

EKG

Normogram, rytm zatokowy, miarowy 70/min. Niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa. Bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego i przerostu lewej komory.

Badanie echokardiograficzne

Wielkość jam serca w granicach normy, prawidłowa grubość mięśnia lewej komory (przegroda 0,9 cm, ściana tylna 1,1 cm), bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości, prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory EF = 63%, prawidłowe parametry napełniania lewej komory. Zwłóknienia płatków zastawki mitralnej. Umiarkowana niedomykalność zastawki mitralnej i łagodna niedomykalność zastawki trójdzielnej. Poza tym przepływy w normie. Bez płynu w worku osierdziowym.

Ultrasonografia dopplerowska tętnic szyjnych

Tętnice szyjne bez zmian miażdżycowych. Komplex błony środkowej i wewnętrznej 0,8 mm.

Badanie dna oka

Retinopatia nadciśnieniowa I stopnia według Keitha i Wagenera.

Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego

Czas trwania monitorowania: 23 godz. 55 min							
Okres snu: 22:00-06:00						Godzina wstania z łóżka - brak danych	
Liczba pomiarów poddawanych interpretacji: 79 z 79 (100%)							
Liczba interpretowanych pomiarów (łącznie/dzień/noc): 79/66/13							
		SBP	DBP			SBP	DBP
Średnia wartość BP (mmHg)	Cała doba	162,2	88,4	Minimalna wartość BP (mmHg)	Czuwanie	122	64
	Czuwanie	168,4	92,5		Sen	114	90
	Sen	152	84,6				
Ładunek BP (%)	Czuwanie	84	52,1	Maksymalna wartość BP (mmHg)	Czuwanie	175	94
	Sen	27,8	26,4		Sen	151	88
Dobowy profil BP	Nocny spadek BP (%)	- 11,1	-8,6	Zmienność BP (SD)	Czuwanie Sen	12,4 6,2	9 4,6
	BP noc /BP dzień	0,88	0,91				
	Poranny wzrost BP (mmHg)	14,6	8,4				

SBP (*systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze; BP (*blood pressure*) - ciśnienie tętnicze; SD (*standard deviation*) - odchylenie standardowe

Wybór schematu terapii farmakologicznej

Indapamid SR 1,5 mg 1 x dziennie rano

Wizyta kontrolna po 4 tygodniach

Wartości ciśnienia tętniczego w trakcie kolejnej wizyty wynosiły 145/85 mmHg (średnia z 2 pomiarów). Wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych wynosiły 142/80 mmHg (średnia z tygodniowego okresu pomiarów przed wizytą). Chora zgłaszała dużo lepsze samopoczucie i ustąpienie dolegliwości bólowych głowy. W związku z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego utrzymano dotychczasowe leczenie hipotensyjne.

Komentarz

Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego rośnie wraz z wiekiem. Dotychczasowe trzy badania, które miały na celu zbadanie rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 64. roku życia w Polsce, objęły stosunkowo mało liczne grupy. Należały do nich programy badawcze NATPOL 1997, NATPOL PLUS 2002 i WOBASZ Senior. Znacznie dokładniej częstość występowania nadciśnienia tętniczego w populacji osób starszych w Polsce obrazują wyniki zakończono-ego w 2011 roku badania PolSenior. W badaniu tym wzięło udział prawie 5000 Polaków w wieku ≥ 65 lat. Podczas gdy odsetek osób z nadciśnieniem tętniczym w populacji osób dorosłych w Polsce wynosi około 30%, to po 65. roku życia osiąga on już 72% u mężczyzn

i 78% u kobiet, natomiast między 70. a 74. rokiem życia wzrasta aż do 75% u płci męskiej i 82% u płci żeńskiej. Dopiero po 89. roku życia obserwuje się jego obniżenie do 58% u mężczyzn i 67% u kobiet [1].

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2013 roku, a także najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku kryteria rozpoznawania nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym są takie same, jak w populacji ogólnej [2, 3]. Zarówno wytyczne ESH/ESC 2013, jak i PTNT 2015 zalecają obniżanie skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) u chorych w wieku podeszłym (< 80 lat) z SBP ≥ 160 mmHg, do wartości 140-150 mmHg (u chorych będących w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć jako docelowe wartości < 140 mmHg, zaś u chorych będących w złym stanie ogólnym docelowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego należy dobierać indywidualnie). U chorych w wieku bardzo podeszłym (≥ 80 lat) z SBP ≥ 160 mmHg, zaleca się obniżanie SBP do 140-150 mmHg, pod warunkiem, że pacjent jest w dobrym stanie ogólnym [2,3].

Dużym problemem, który należy wziąć pod uwagę w procesie leczenia hipotensyjnego osób w wieku podeszłym, jest zwiększone ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej. Jest ona związana z podwyższonym ryzykiem upadków, a co za tym idzie, częstszą

Domowe pomiary ciśnienia tętniczego w ciągu 7 dni poprzedzających wizytę kontrolną

		Ciśnienie skurczowe (mmHg)	Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)	Tętno (ud./min)
Dzień 1	Rano	146, 148	78, 80	73, 69
	Wieczorem	142, 143	76, 77	70, 72
Dzień 2	Rano	144, 146	82, 78	68, 70
	Wieczorem	138, 134	78, 80	71, 70
Dzień 3	Rano	146, 134	82, 84	73, 74
	Wieczorem	140, 138	81, 83	66, 67
Dzień 4	Rano	145, 146	84, 80	76, 72
	Wieczorem	140, 138	78, 81	68, 70
Dzień 5	Rano	141, 143	75, 78	74, 75
	Wieczorem	142, 144	81, 83	64, 66
Dzień 6	Rano	141, 144	80, 82	71, 69
	Wieczorem	140, 142	80, 78	73, 74
Dzień 7	Rano	145, 149	82, 83	70, 68
	Wieczorem	141, 143	79, 77	65, 68
		Średnia z 6 dni (z pominięciem 1. dnia)		
		142	80	70

urazowością [4]. Według Elmstahl i wsp. nie tylko hipotonia ortostatyczna sama w sobie, ale również jej objawy wydają się czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku leczonych preparatami hipotensyjnymi [5]. Długofalowe obserwacje dotyczące zdrowych kobiet, u których występowała hipotonia ortostatyczna pokazały, że może ona doprowadzić do zmian w obrazie EEG, zmniejszenia przepływu mózgowego, a co za tym idzie, powstania zmian mózgowych [6].

Inicjowanie terapii hipotensyjnej powinno być poprzedzone wnikliwą analizą globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wiek powyżej 55 lat u mężczyzn lub powyżej 65 lat u kobiet jest silnym czynnikiem ryzyka. Obowiązujące zasady postępowania nefarmakologicznego u osób starszych nie różnią się od zalecanych w młodszych grupach wiekowych, podobnie jak zasady wdrażania farmakoterapii.

Leczenie najczęściej rozpoczyna się od włączenia jednego leku, a w razie potrzeby zwiększenia jego dawki lub dodaniu kolejnego preparatu. Preferowane są leki dawkowane raz na dobę, co poprawia kontrolę ciśnienia (BP, *blood pressure*) oraz współpracę z pacjentem. Ze względu na zmiany farmakokinetyki oraz farmakodynamiki leków u osób w wieku podeszłym konieczne jest stosowanie, zwłaszcza na początku leczenia, mniejszych dawek leków hipotensyjnych [7].

Leki moczopędne tiazydowe/tiazydopodobne należą do podstawowych leków w monoterapii u osób w podeszłym wieku i po 80. roku życia (indapamid). Leczenie hipotensyjne pacjentów w wieku > 65 lat istotnie zmniejsza liczbę udarów mózgu, ryzyko rozwoju niewydolności serca oraz umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych [3].

Chociaż diuretyki tiazydowe (w Polsce hydrochlorotiazyd) były podstawowymi lekami stosowanymi w terapii hipotensyjnej w wielu dużych wielośrodkowych badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku, ich stosowaniu towarzyszą pewne obawy dotyczące występowania działań niepożądanych. Mogą do nich należeć: hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, hiperykemia, hiperglikemia i hipertriglicydemia [7].

Diuretyk tiazydopodobny - indapamid, został początkowo wprowadzony na rynek w postaci tabletek 2,5 mg o szybkim uwalnianiu, lecz postać ta nie zapewniała 24-godzinnego działania hipotensyjnego i częściej dochodziło do rozwoju hipokaliemii [8]. Z tego powodu opracowano tabletkę 1,5 mg o powol-

nym uwalnianiu, co pozwoliło na 24-godzinną kontrolę BP. Indapamid wykazuje umiarkowaną aktywność natriuretyczną, dlatego nie obserwowano zmian w wymiennej puli sodu i niewielki wpływ na stężenie potasu [9]. Dodatkowym działaniem indapamidu jest zmniejszenie odpowiedzi na czynniki naczynioskurczowe, zmniejszanie oporu naczyniowego, zwiększenie produkcji prostacyklin oraz wzmocnienie odpowiedzi naczyniorozkurczowej na bradykininę [9]. Szczególną cechą indapamidu, w odróżnieniu od innych diuretyków tiazydowych jest redukcja SBP oraz zmniejszenie sztywności dużych tętnic [10].

Leczenie hipotensyjne oparte na indapamidzie, jako jedyne dotychczas spowodowało w grupie wiekowej > 65 lat redukcję ryzyka zgonu, udaru mózgu i rozwoju niewydolności krążenia. U osób w wieku podeszłym ważny jest również łagodny efekt hipotensyjny i stosunkowo rzadkie występowanie działań niepożądanych. Bardzo ważną zaletą indapamidu, skłaniającą do jego preferowania w porównaniu z innymi lekami moczopędnymi, jest jego 24-godzinny efekt hipotensyjny. Lek ten może być stosowany u osób w różnym wieku w nadciśnieniu opornym jako leczenie II lub III rzutu [7].

Diuretyki są również preferowane w leczeniu izolowanego nadciśnienia skurczowego. W dużym polskim badaniu STIP indapamid wykazał większy wpływ hipotensyjny na SBP niż rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*), co oznacza zmniejszenie ciśnienia tętna, istotnego czynnika prognostycznego w izolowanym nadciśnieniu skurczowym [11]. W badaniach LIVE i NESTOR (*Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with micrOalbuminuria*) udowodniono działanie kardio- i nefroprotektoryjne indapamidu, co uzasadnia zastosowanie go jako leku II rzutu, w połączeniu z inhibitorem ACE, w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z powikłaniami narządowymi [12, 13].

Leki moczopędne nie są co prawda preferowane u pacjentów z cukrzycą, jednak często okazują się niezbędne jako leki II i III rzutu w celu uzyskania docelowych wartości BP. Preferowanym w tej sytuacji diuretykiem jest indapamid, ze względu na swoje korzystniejsze działanie metaboliczne i nefroprotektoryjne [3].

Za wyborem indapamidu SR jako leku I rzutu (szczególnie u osób w wieku > 80 lat) przemawiają wyniki badania HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*), które było pierwszym dużym programem klinicznym, w którym oceniono korzyści

ze stosowania leków hipotensyjnych u chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku bardzo podeszłym [14].

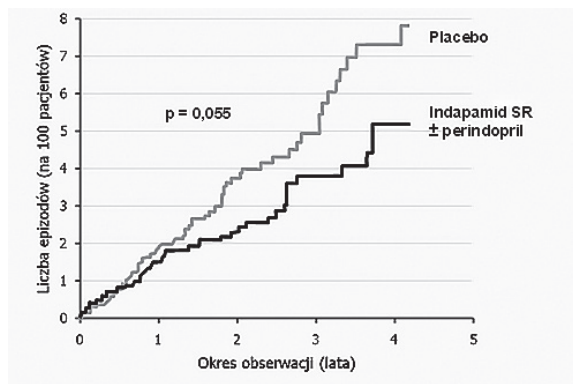
Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 80 lat, z nadciśnieniem tętniczym (SBP ≥ 160 mmHg i DBP 90-109 mmHg). Po randomizacji pacjenci otrzymywali indapamid SR w dawce 1,5 mg lub placebo. Za docelowe wartości BP przyjęto SBP < 150 mmHg i DBP < 80 mmHg. W przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości BP na kolejnych wizytach dodawano 2 mg, a następnie 4 mg perindoprilu lub placebo [14].

W badaniu oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy, którym był udar mózgu i zgon spowodowany udarem. Do wtórnych punktów końcowych zaliczono: śmiertelność całkowitą, zgony z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, zgony z przyczyn sercowych i udary mózgu zakończone zgonem [14].

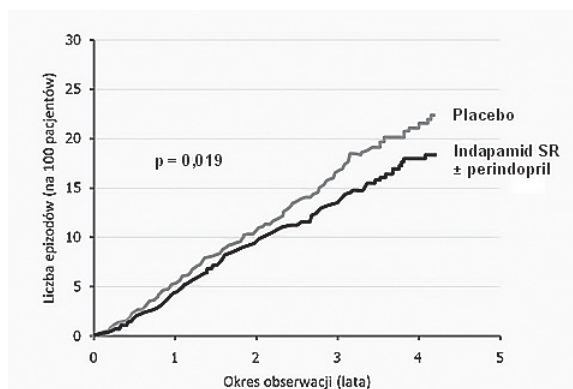
Średnie SBP i DBP mierzone na siedząco obniżyły się o $14,5 \pm 18,5$ mmHg i $6,8 \pm 10,5$ mmHg w grupie placebo oraz odpowiednio o $29,5 \pm 15,4$ mmHg i $12,9 \pm 9,5$ mmHg w grupie leczonej hipotensyjnie. Średnie SBP i DBP mierzone na stojąco obniżyły się o $13,6 \pm 18,9$ mmHg i $7,0 \pm 10,9$ mmHg w grupie placebo oraz odpowiednio $28,3 \pm 16,5$ mmHg i $12,4 \pm 10,3$ mmHg w grupie leczonej hipotensyjnie [14].

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (udar zakończony lub niezakończony zgonem) odnotowano 51 zdarzeń w grupie leczonej i 69 w grupie placebo. Redukcja częstości występowania udaru wyniosła 30% ($p = 0,055$) (ryc. 1). W grupie leczonej stwierdzono redukcję zgonów z wszystkich przyczyn o 21% ($p = 0,02$) (ryc. 2), a liczba udarów zakończonych zgonem zmniejszyła się o 39% ($p = 0,046$) (ryc. 3). Nie odnotowano natomiast istotnej różnicy dotyczącej liczby zgonów z przyczyn sercowych między obiema grupami. Liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych hipotensyjnie uległa redukcji o 23% ($p = 0,06$). Liczba przypadków niewydolności serca zakończonej i niezakończzonej zgonem zmniejszyła się o 64% ($p < 0,001$) (ryc. 4), natomiast liczba wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu, zawał serca, niewydolność serca) uległa redukcji o 34% ($p < 0,01$) (ryc. 5) [14].

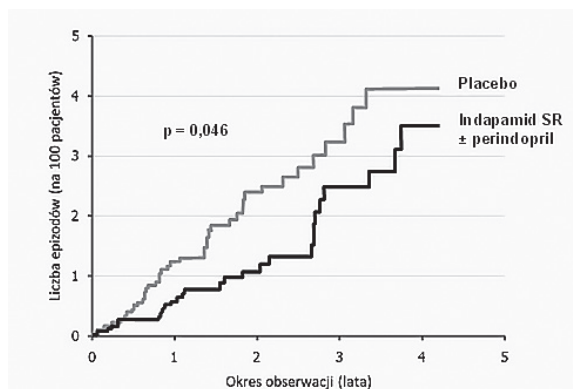
Po ostatecznym przeanalizowaniu wyników badania potwierdzono, że leczenie hipotensyjne w grupie osób ≥ 80 lat przynosi wymierne korzyści w postaci istotnego zmniejszenia śmiertelności całkowitej oraz bliskiej istotności statystycznej redukcji ryzyka udarów zakończonych i niezakończonych zgonem [14].



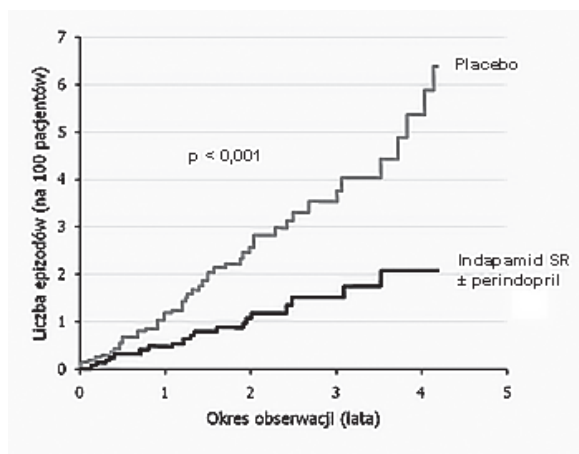
Rycina 1. Badanie HYVET – 30-procentowa redukcja udarów mózgu w grupie leczonej aktywnie [14]



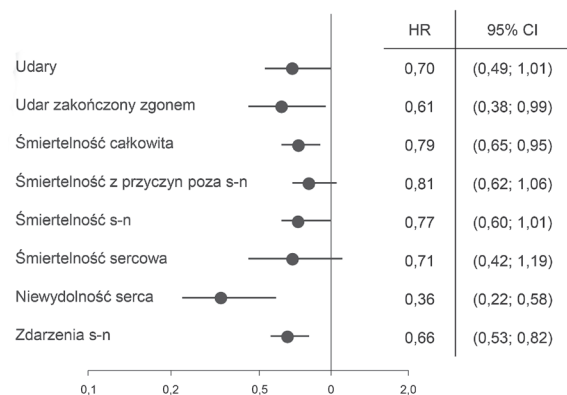
Rycina 2. Badanie HYVET - 21-procentowa redukcja śmiertelności całkowitej w grupie leczonej aktywnie [14]



Rycina 3. Badanie HYVET - 39-procentowa redukcja śmiertelności z powodu udaru mózgu w grupie leczonej aktywnie [14]



Rycina 4. Badanie HYVET - 64-procentowa redukcja niewydolności serca zakończonych i niezakończonych zgonem w grupie lecznej aktywnie [14]



Rycina 5. Badanie HYVET - redukcja ryzyka pierwszorzędowego oraz drugorzędowych punktów końcowych w grupie lecznej aktywnie [14]

Ze względu na wyjątkowo korzystne wyniki osiągnięte w badaniu HYVET, jego uczestników poddano przedłużonej rocznej obserwacji, w której terapia hipotensyjna została zastosowana u chorych, którzy

wcześniej otrzymywali placebo. Po roku stosowania indapamidu SR i perindoprilu skuteczność redukcji częstości występowania udarów zakończonych i niezakończonych zgonem, niewydolności serca i zdarzeń sercowo-naczyniowych była porównywalna z grupą kontynuującą leczenie po fazie głównej badania. Stwierdzono jednak, że pacjenci kontynuujący leczenie indapamidem SR i perindopriem odnosili większe korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej o 52% ($p = 0,02$) i sercowo-naczyniowej o 81% ($p = 0,03$) w porównaniu z grupą, która rozpoczęła leczenie dopiero po zakończeniu badania HYVET [15].

Warto również przypomnieć interesującą analizę wyników badania HYVET dotyczącą wpływu leczenia na czynności poznawcze. W grupie otrzymującej leczenie hipotensyjne, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, stwierdzono podobne ryzyko występowania otępienia. W przeprowadzonej przez autorów badania metaanalizie obejmującej badanie HYVET i trzy inne badania (PROGRESS, Syst-Eur i SHEP) wykazano, że leczenie hipotensyjne, w porównaniu ze stosowaniem placebo, wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania otępienia o 13% (na granicy istotności statystycznej) [16]. Należy także zaznaczyć, że wyniki badania HYVET stały się podstawą do sformułowania zaleceń dotyczących stosowania leczenia hipotensyjnego u chorych w wieku bardzo podeszłym.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralny Szpital Weteranów Plac Hallera 1; 90-647 Łódź

☎ tel. 42 639 30 80

✉ e-mail: mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P. PolSenior. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Poznań: Termedia; 2012.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
3. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn Tętn Prakt.* 2015;1(1):1-70.
4. Judd E, Calhoun DA. Hypertension and orthostatic hypotension in older patients. *J Hypertens.* 2012;30:38-9.
5. Elmstahl S, Widerström E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skane. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1993-2002.
6. Elmstahl S, Rosen I. Postural hypotension and EEG variables predict cognitive decline: results from 5-year follow-up of healthy elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1997;8:180-7.
7. Pawlaczyk-Gabriel K, Niklas A, Uruski P, Tykarski A. Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku. *Nadciśn Tętn.* 2014;18(4):211-23.
8. Levine B, Lee W, Boyd G i wsp. Conversion from 2.5 mg to 1.25 mg indapamide in patients with mild to moderate hypertension. *J Fam Pract.* 1995;41:75-80.
9. Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:1515-26.
10. Plante GE, Dessurault DL. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Am J Med.* 1988;84:98-103.
11. Piotrowski W, Włodarczyk P, Jasiński B, Rywik S. Ocena skuteczności i tolerancji indapamidu o powolnym uwalnianiu (Tertensif® SR) w dawce 1,5 mg u chorych powyżej 55 r.ż. z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Badanie STIP* - 12-tygodniowe otwarte badanie wieloośrodkowe. *Nadciśn Tętn.* 2001;5(4):245-54.
12. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F i wsp. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens.* 2000;18(10):1465-75.
13. Marre M, Puig JG, Kokot F i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens.* 2004;22(8):1613-22.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE i wsp. Treatment of Hypertension, in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98.
15. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J i wsp. 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.* 2012;344:d7541.
16. Peters R, Beckett N, Forette F i wsp. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:683-9.