

## Miejsce indapamidu w terapii nadciśnienia tętniczego z towarzyszącą cukrzycą – przypadek kliniczny wraz z komentarzem

### *Position of indapamide in the treatment of hypertension and concomitant diabetes mellitus – a clinical case with commentary*

Marcin Barylski<sup>1</sup>, Małgorzata Górską-Ciebiada<sup>2</sup>, Maciej Ciebiada<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Zakład Propedeutyki Chorób Cywilizacyjnych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup> Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Streszczenie

**Wstęp.** Nadciśnienie tętnicze w przebiegu cukrzycy jest powszechnym czynnikiem ryzyka, niosącym ze sobą poważne konsekwencje. Planując terapię hipotensyjną u chorych na cukrzycę, należy rozważyć interwencję ukierunkowaną na wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. **Opis przypadku.** Artykuł przedstawia przypadek kliniczny 49-letniego mężczyzny z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia, omawiając miejsce indapamidu w terapii hipotensyjnej, szczególnie u chorych z towarzyszącą cukrzycą. *Geriatrics 2016; 10: 199-206.*

*Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, indapamid*

## Abstract

**Background.** Hypertension in diabetes is a common risk factor, having serious consequences. Planning anti-hypertensive therapy in patients with diabetes should consider an intervention aimed at all the factors of cardiovascular risk. **Case report.** The article presents the clinical case of a 49-year-old male with stage 2 hypertension and discusses the place of indapamide in antihypertensive therapy, especially in patients with concomitant diabetes mellitus. *Geriatrics 2016; 10: 199-206.*

*Keywords: arterial hypertension, diabetes mellitus, indapamide*

## Opis przypadku

49-letni otyły mężczyzna, nauczyciel języka angielskiego, leczony od 12 lat z powodu cukrzycy typu 2, został przyjęty do kliniki z powodu utrzymujących się od około 4 miesięcy podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi (w granicach 165-170/90-95 mmHg). W wywiadzie: dyslipidemia mieszana, nikotynizm (od 6 lat nie pali tytoniu), siedzący tryb życia, alkohol spożywany okazjonalnie. Matka choruje na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu 2, ojciec choruje na nadciśnienie tętnicze i przebył udar niedokrwienny mózgu. Chory przyjmuje obecnie: metforminę 500 mg

(2 x dz.), insulinę ludzką dwufazową, kwas acetylosalicylowy 75 mg, simwastatynę 20 mg.

## Badanie przedmiotowe

Stan ogólny dobry, obwód talii 112 cm wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) – 35,4 kg/m<sup>2</sup>. Rytm serca miarowy, 70/min. Tętno serca czyste, głośnie, o prawidłowej akcentuacji. Osłuchowo nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy. Brzuch miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, perystaltyka zachowana. Ciśnienie tętnicze – 170/95 mmHg (średnia z 2 pomiarów w odstępach 2-minutowych), takie samo na obu kończynach górnych. Bez innych nieprawidłowości.

## Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych podano w tabeli I.

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych

Table I. Laboratory test results

Oznaczenie (jednostka)	Wynik	Norma
<b>Krew</b>		
Hemoglobina (g/dl)	14,6	12-16
Hematokryt (%)	42,8	37-47
Sód (mmol/l)	141	135-145
Potas (mmol/l)	4,2	3,5-5,5
Glukoza (mg/dl)	128	70-99
Hemoglobina glikowana (%)	7,4	≤ 7
Kwas moczowy (mg/dl)	4,5	3-6,8
Kreatynina (mg/dl)	0,94	0,6-1,2
GFR wg MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	91	≥ 90
Cholesterol całkowity (mg/dl)	205	< 190
Cholesterol LDL (mg/dl)	116	< 115 – małe lub umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe < 100 – duże ryzyko sercowo-naczyniowe < 70 – bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe
Cholesterol HDL (mg/dl)	36	> 40 u mężczyzn > 45 u kobiet
Triglicerydy (mg/dl)	266	< 150
ALT (U/l)	25	< 40
<b>Mocz</b>		
albuminuria (mg/g kreatyniny)		324
gęstość względna (g/ml)		1,015
białko		nieobecne
ciała ketonowe		nieobecne
glukoza		nieobecna
osad		
nabłonki płaskie (w p.w.)		pojedyncze
erytrocyty (w p.w.)		nieobecne
leukocyty (w p.w.)		1-2
bakterie		nieliczne

## EKG

Normogram, rytm zatokowy, miarowy 70/min. 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 1,0 cm), bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości, prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory EF = 60%, prawidłowe parametry napelniania lewej komory. Zwłóknienia płatków zastawki mitralnej. Umiarkowana niedomykalność zastawki mitralnej. Poza tym przepływy w normie. Bez płynu w worku osierdziowym.

## Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej

Wątroba o wzmożonej echogeniczności mięszu – stłuszczenie, bez zmian ogniskowych. Drogi żółciowe nieposzerzone, pęcherzyk żółciowy cienkościenny, bez złożeń. Trzustka niepowiększona, o prawidłowej echogeniczności, jednorodna. Śledziona jednorodna, niepowiększona. Nerki prawidłowej wielkości, kształtu i położenia, bez zastoju, bez złożeń. Duże naczynia i węzły chłonne zaotrzewnowe prawidłowe. Pęcherz moczowy pusty, prostata niepowiększona.

## Badanie dna oka

Cechy retinopatii cukrzycowej nieproliferacyjnej oraz zmiany nadciśnieniowe I stopnia, druzny w plamkach obu oczu, głównie w oku lewym.

## Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego

Wynik całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego zawarto w tabeli II.

Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych oprócz cukrzycy typu 2, dyslipidemii aterogennej i otyłości brzusznej, rozpoznano nadciśnienie tętnicze 2. stopnia, nefropatię cukrzycową w stadium III wg Mogensena, stłuszczenie wątroby, retinopatię cukrzycową nieproliferacyjną i retinopatię nadciśnieniową I stopnia.

## Wybór schematu terapii farmakologicznej

Ramipril 5 mg 1 x dziennie rano  
 Indapamid SR 1,5 mg 1 x dziennie rano  
 Atorwastatyna 40 mg 1 x dziennie wieczorem  
 Metformina 1000 mg 2 x dziennie rano i wieczorem  
 Insulina ludzka dwufazowa 16 j. rano i 8 j. wieczorem

Tabela II. Wynik całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego  
Table II. Result of 24-hour blood pressure monitoring

<b>Czas trwania monitorowania:</b> 24 godz. 00 min.							
<b>Okres snu:</b> 22:00-06:00				<b>Godzina wstania z łóżka</b> – brak danych			
<b>Liczba pomiarów poddawanych interpretacji:</b> 81 z 81 (100%)							
<b>Liczba interpretowanych pomiarów (łącznie/dzień/noc):</b> 81/66/15							
		<b>SBP</b>	<b>DBP</b>			<b>SBP</b>	<b>DBP</b>
<b>Średnia wartość BP (mmHg)</b>	Cała doba	<b>154,2</b>	<b>88,4</b>	Minimalna wartość BP (mmHg)	Czuwanie	<b>120</b>	<b>62</b>
	Czuwanie Sen	<b>164,4</b> <b>136</b>	<b>92,6</b> <b>84,4</b>		Czuwanie Sen	<b>110</b> <b>88</b>	
<b>Ładunek BP (%)</b>	Czuwanie	<b>84</b>	<b>52,1</b>	Maksymalna wartość BP (mmHg)	Czuwanie	<b>172</b>	<b>90</b>
	Sen	<b>27,8</b>	<b>26,4</b>		Sen	<b>148</b> <b>84</b>	
<b>Dobowy profil BP</b>	Nocny spadek BP (%)	<b>- 17,3</b>	<b>-8,9</b>	Zmienność BP (SD)	Czuwanie Sen	<b>12,4</b> <b>6,2</b>	<b>9</b> <b>4,6</b>
	BP noc /BP dzień	<b>0,82</b>	<b>0,91</b>				
	Poranny wzrost BP (mmHg)	<b>18,6</b>	<b>10,4</b>				

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

### Wizyta kontrolna po 4 tygodniach

Wartości ciśnienia tętniczego w trakcie kolejnej wizyty wynosiły 134/82 mmHg (średnia z 2 pomiarów). Wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych wynosiły 128/80 mmHg (średnia z tygodniowego okresu pomiarów przed wizytą (tabela III). W związku z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego utrzymano

dotychczasowe leczenie hipotensyjne. Dodatkowo przypomniano pacjentowi o zasadach modyfikacji stylu życia, konieczności redukcji masy ciała, regularnym przyjmowaniu leków, kontroli ciśnienia tętniczego i glikemii. Zalecono systematyczne wizyty kontrolne w poradni kardiologicznej, diabetologicznej, nefrologicznej i okulistycznej.

Tabela III. Domowe pomiary ciśnienia tętniczego w ciągu 7 dni poprzedzających wizytę kontrolną  
Table III. Home blood pressure measurements within 7 days prior to an inspection visit

		<b>Ciśnienie skurczowe (mmHg)</b>	<b>Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)</b>	<b>Tętno (ud./min)</b>
<b>Dzień 1</b>	Rano	132, 134	76, 82	73, 69
	Wieczorem	126, 129	75, 78	70, 72
<b>Dzień 2</b>	Rano	126, 132	79, 81	68, 70
	Wieczorem	130, 132	80, 78	71, 70
<b>Dzień 3</b>	Rano	132, 131	84, 82	73, 74
	Wieczorem	124, 126	81, 83	66, 67
<b>Dzień 4</b>	Rano	132, 130	84, 80	76, 72
	Wieczorem	126, 124	78, 81	68, 70
<b>Dzień 5</b>	Rano	127, 128	75, 78	74, 75
	Wieczorem	128, 131	81, 83	64, 66
<b>Dzień 6</b>	Rano	127, 129	80, 82	71, 69
	Wieczorem	128, 130	80, 78	73, 74
<b>Dzień 7</b>	Rano	131, 135	82, 83	70, 68
	Wieczorem	125, 127	79, 77	65, 68
		<b>Średnia z 6 dni (z pominięciem 1. dnia)</b>		
		<b>128</b>	<b>80</b>	<b>70</b>

## Komentarz

U chorych na cukrzycę nadciśnienie tętnicze występuje bardzo często, a częstość jego występowania zwiększa się z wiekiem, czasem trwania cukrzycy oraz współistnieniem powikłań makro- i mikroangiopatycznych [1]. Nadciśnienie tętnicze u osób z cukrzycą występuje 2 razy częściej niż w populacji ogólnej – dotyczy 10-30% pacjentów z cukrzycą typu 1 i 60-80% osób z cukrzycą typu 2 [1]. Ryzyko występowania uszkodzeń makro- i mikroangiopatycznych u chorych na cukrzycę jest wprost proporcjonalne do wartości ciśnienia tętniczego, co wykazano w jego całodobowym monitorowaniu [2]. Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca są niezależnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a współistniejąc – działają synergistycznie, prowadząc do przyspieszonego rozwoju miażdżycy tętnic mózgowych, wieńcowych i obwodowych. Cukrzyca u chorych z nadciśnieniem tętniczym predysponuje do pogarszania się funkcji lewej komory, poprzez upośledzenie funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory oraz jego przerost [3]. Ponadto u chorych na cukrzycę dochodzi do wzmożenia sztywności naczyń [4]. Nadciśnienie tętnicze znacznie zwiększa też ryzyko wystąpienia powikłań mikroangiopatycznych u chorych na cukrzycę. U chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą istotnie wzrasta ryzyko wystąpienia nefropatii i schyłkowej niewydolności nerek.

Planując terapię hipotensyjną u chorych na cukrzycę, należy rozważyć interwencję ukierunkowaną na wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, włącznie ze stosowaniem statyny. Zarówno najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) 2015, jak i wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2013 roku zalecają, aby u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą rozpoczynać farmakoterapię dopiero w przypadku, gdy wartość ciśnienia wynosi  $\geq 140/90$  mmHg [5, 6]. Podyktowane jest to brakiem dowodów z prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, które uzasadniałyby rozpoczynanie leczenia u pacjentów z cukrzycą i ciśnieniem tętniczym wysokim prawidłowym. Wytyczne ESH/ESC wskazują, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood*

*pressure*) do wartości  $< 140$  mmHg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*)  $< 85$  mmHg (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A). Obniżanie ciśnienia tętniczego  $< 130/80$  mmHg u pacjentów z cukrzycą, w tym także z towarzyszącą nefropatią jest obecnie dyskusyjne. Wytyczne ESH/ESC 2013 u chorych z jawnym białkomoczem dopuszczają obniżenie SBP  $< 130$  mmHg, pod warunkiem monitorowania zmian GFR (IIB/B) [6].

Lek blokujący układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), ze względu na działania nefroprotektoryjne, powinien być stałym składnikiem terapii skojarzonej oraz preferowanym preparatem w monoterapii. W leczeniu skojarzonym należy stosować w pierwszej kolejności połączenia inhibitorów RAA z diuretykiem tiazydopodobnym lub antagonistą wapnia. Wyniki dotychczasowych badań klinicznych nie wykazały wyższości inhibitorów ACE względem sartanów (oraz na odwrót) w aspekcie wpływu na ochronę funkcji nerek. Nieliczne są badania typu *head-to-head*, w ramach których bezpośrednio porównywano efektywność nefroprotektoryjną poszczególnych leków należących do obu grup. Z tego też powodu nie można autorytatywnie rekomendować stosowania określonych preparatów [5, 6].

Odmienne natomiast przedstawia się sytuacja dotycząca diuretyków. Ze względu na liczne przesłanki, które pojawiły się w ostatnich latach, **preferowanymi diuretykami u osób z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą powinny być diuretyki tiazydopodobne, np. indapamid** [5, 6]. Do argumentów świadczących o przewadze indapamidu nad diuretykami tiazydowymi zaliczono m.in.:

- neutralny profil metaboliczny (nie ma działania diabetogennego, ani nie powoduje nasilenia już istniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej);
- korzystny wpływ na redukcję powikłań mikro- i makronaczyniowych;
- zmniejszanie ryzyka rozwoju i progresji nefropatii cukrzycowej.

Liczne badania kliniczne potwierdzają również, że **indapamid nie ma istotnego wpływu na gospodarkę lipidową, zwłaszcza triglicerydów, co ma niebagatelne znaczenie u chorych na cukrzycę, u których często występuje dyslipidemia aterogenna**. Jednocześnie lek ten wywiera bezpośrednie działanie wazodylatacyjne, niezależne od efektu jonowego w ścianie naczyniowej, przypisywanego

klasycznym tiazydem. To zapewne sprawia, że jego efekt hipotensyjny jest silny mimo niedużego działania moczopędnego. **Działanie wazodylatacyjne jest prawdopodobnie również odpowiedzialne za nietypowe dla tej grupy leków bardzo korzystne efekty narządoprotekcyjne. Dodatkowo, z uwagi na właściwości oksydoredukcyjne indapamid ma istotny wpływ na funkcje śródbłonka naczyniowego, w tym uwalnianie śródbłonkowych czynników naczyniorozszerzających, np. tlenku azotu [7-12].**

W badaniu ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) u chorych na cukrzycę indapamid skojarzony z perindoprilem spowodował redukcję pierwszorzędowego punktu końcowego (łącznie zdarzenia mikro- i makroangiopatyczne) o 9%, śmiertelności całkowitej o 14%, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18%, incydentów wieńcowych o 14% (rycina 1). U chorych na cukrzycę szczególnie istotne jest zmniejszenie częstości występowania zdarzeń nerkowych. W grupie chorych leczonych indapamidem i perindoprilem, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, obserwowano istotne statystycznie ograniczenie rozwoju mikroalbuminurii o 21%, regresję makroalbuminurii do mikro- lub normoalbuminurii o 16% oraz redukcję ryzyka nasilenia nefropatii o 24% (rycina 1) [13].

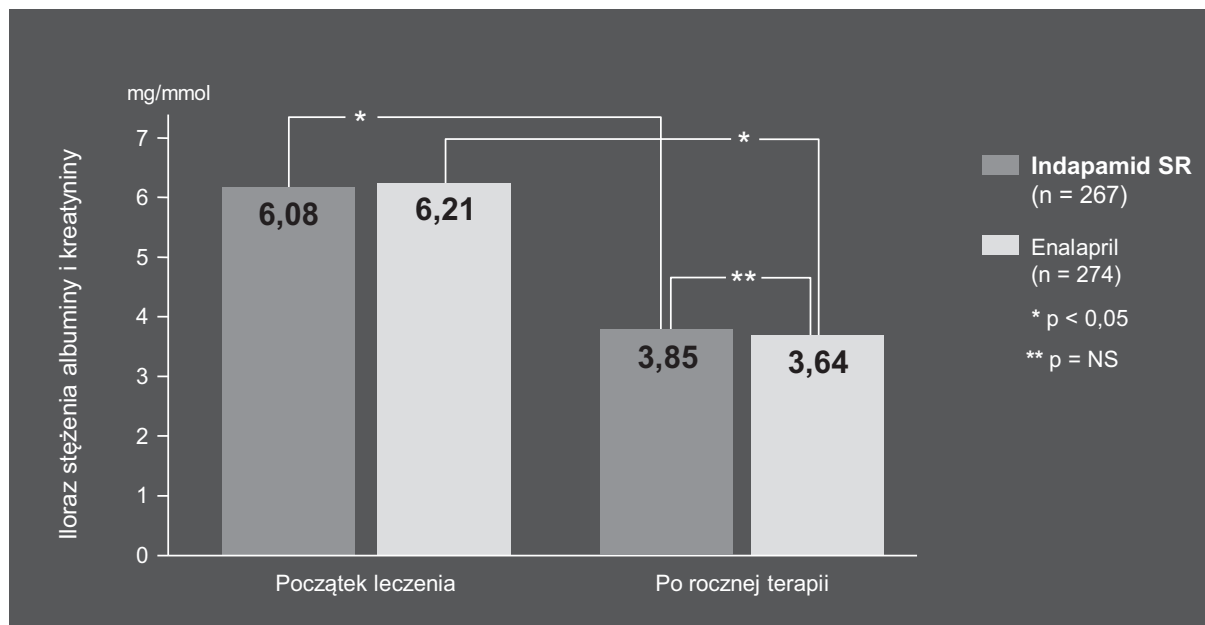
W badaniu NESTOR (*Natrilix SR versus Enalapril Study in type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria*) indapamid SR 1,5 mg okazał się równie skuteczny jak lek referencyjny – inhibitor ACE – w redukcji mikroalbuminurii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 (ryciny: 2-4) [14].

Zmniejszenie redukcji wydalania albumin u pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią zaobserwowano również w badaniu PREMIER (PREterax in albuMInuria rEGression), w którym stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję wartości ciśnienia tętniczego oraz dobowej sekrecji albumin w grupie leczonej indapamidem z inhibitorem ACE w porównaniu do grupy leczonej jedynie samym inhibitorem ACE (rycina 5) [15]. Większa redukcja wydalania albumin pozostawała znacząca po zastosowaniu korekty względem średnich wartości ciśnienia tętniczego. Autorzy badania skłaniają się ku wnioskowi, że terapia początkowa z użyciem inhibitora ACE i diuretyku tiazydopodobnego bardziej redukuje albuminurię niż monoterapia inhibitorem ACE, co jest szczególnie istotne u pacjentów z cukrzycą i zagrożonych nefropatią. Efekt ten jest po części niezależny od redukcji wartości ciśnienia tętniczego, co wskazuje głównie na działanie nefroprotektoryjne indapamidu.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (zdarzenia mikro- i makroangiopatyczne)	↓ 9%	p = 0,04
Śmiertelność całkowita	↓ 14%	p = 0,025
Zgony sercowo-naczyniowe	↓ 18%	p = 0,027
Incydenty wieńcowe	↓ 14%	p = 0,02
Mikroalbuminuria	↓ 21%	p < 0,0001
Powikłania nerkowe	↓ 21%	p < 0,0001

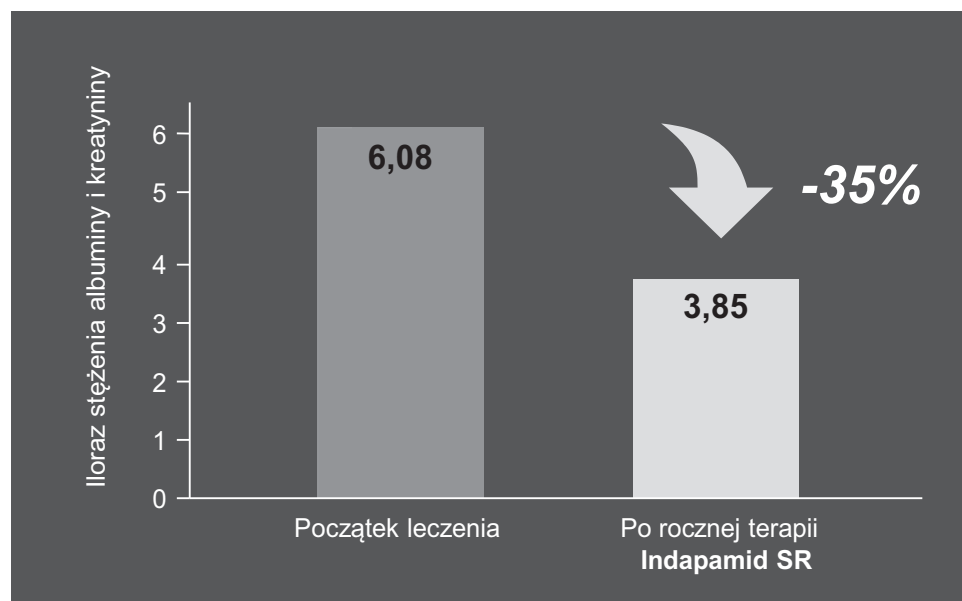
Rycina 1. Badanie ADVANCE – wpływ zastosowania indapamid w skojarzeniu z perindoprilem na wybrane punkty końcowe [13]

Figure 1. ADVANCE study – impact of the use of indapamide in combination with perindopril on selected endpoints [13]



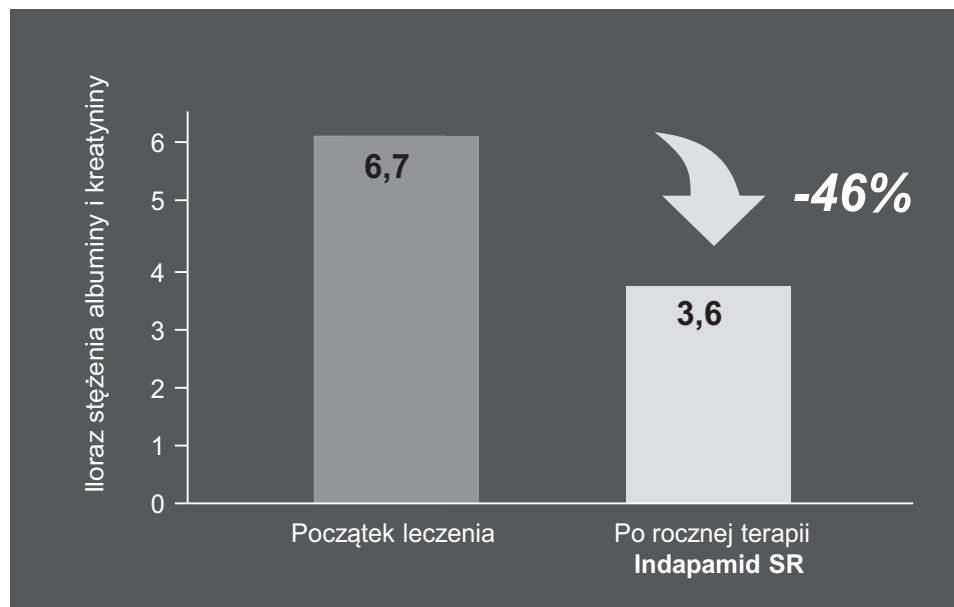
Rycina 2. Badanie NESTOR – redukcja mikroalbuminurii w grupie indapamid u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 porównywalna z redukcją mikroalbuminurii w grupie enalaprilu [14]

Figure 2. NESTOR study – reduction of microalbuminuria in a group of indapamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus comparable to reduction of microalbuminuria in the enalapril group [14]



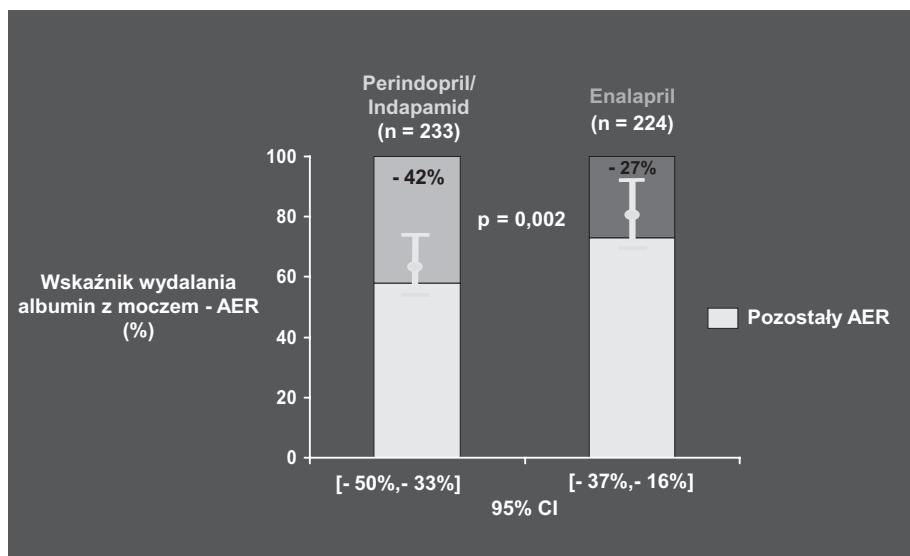
Rycina 3. Badanie NESTOR – działanie nefroprotecyjne indapamid SR 1,5 mg – 35-procentowa redukcja mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 [14]

Figure 3. NESTOR study – nephroprotective action of indapamide SR 1,5 mg – 35-percent reduction of microalbuminuria in patients with hypertension and type 2 diabetes [14]



Rycina 4. Badanie NESTOR – działanie nefroprotekcjne indapamidu SR 1,5 mg – 46-procentowa redukcja mikroalbuminurii u chorych powyżej 65 r.ż. z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 [14]

Figure 4. NESTOR study – nephroprotective action of indapamide SR 1,5 mg – 46-percent reduction of microalbuminuria in patients over 65 years of age with hypertension and type 2 diabetes [14]



Rycina 5. Badanie PREMIER – istotna statystycznie większa redukcja dobowej sekrecji albumin w grupie leczonej indapamidem z inhibitorem ACE w porównaniu do grupy leczonej jedynie samym inhibitorem ACE [15]

Figure 5. PREMIER study – statistically significant greater reduction in daily albumin secretion in the group treated with indapamide and ACE inhibitor in comparison with the group treated only with ACE inhibitor [15]

**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. WAM – Centralny  
Szpital Weteranów

Plac Hallera 1; 90-647 Łódź

☎ (+48 42) 639 30 80,

✉ mbarylski3@wp.pl

**Piśmiennictwo**

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD i wsp. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-4.
2. Schernthaner G, Ritz E, Philipp T i wsp. The significance of 24-hour blood pressure monitoring in patients with diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr*. 1999;124:393-5.
3. Lin JE, Palmieri V, Roman NJ i wsp. The impact of diabetes in left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1943-9.
4. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of early vascular ageing and arterial stiffness: the EVA syndrome. *J Hypertens*. 2008;26:1049-57.
5. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2015;1(1):1-70.
6. 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):1281-1357.
7. Harrower AD, McFarlane G. Antihypertensive therapy in diabetic patients. The use of indapamide. *Am J Med*. 1988;84(1B):89-91.
8. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med*. 1995;122(2):133-41.
9. Meyer-Sabellek W, Gotzen R, Heitz J i wsp. Serum lipoprotein levels during long-term treatment of hypertension with indapamide. *Hypertension*. 1985;7(6 Pt 2):II170-4.
10. Osei K, Holland G, Falko JM. Indapamide. Effects on apoprotein, lipoprotein, and gluco-regulation in ambulatory diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1986;146(10):1973-7.
11. Schini VB, Dewey J, Vanhoutte PM. Effects of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am J Cardiol*. 1990;65(17):6H-10H.
12. Tamura A, Sato T, Fujii T. Antioxidant activity of indapamide and its metabolite. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1990;38(1):255-7.
13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J i wsp; 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(9590):829-40.
14. 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.
15. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S i wsp. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003; 41(5):1063-71.