

Miejsce indapamidu w terapii nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przerostem mięśnia lewej komory serca – przypadek kliniczny wraz z komentarzem

Position of indapamide in the treatment of arterial hypertension with coexisting left ventricular hypertrophy – a clinical case with commentary

Marcin Barylski¹, Małgorzata Górską-Ciebiada², Maciej Ciebiada³

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Zakład Propedeutyki Chorób Cywilizacyjnych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka groźnych incydentów sercowo-naczyniowych, m.in. udaru mózgu, czy zawału serca. Jednocześnie jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób w krajach rozwiniętych. Przewlekłe zwiększenie obciążenia następczego prowadzi do stopniowych zmian w obrębie mięśnia lewej połowy serca, określanych terminem „przebudowy mięśnia sercowego”. Przerost lewej komory jest niezależnym i silnym czynnikiem ryzyka zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Artykuł przedstawia przypadek kliniczny 65-letniego mężczyzny z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia, omawiając miejsce indapamidu w terapii hipotensyjnej, szczególnie u chorych ze współistniejącym przerostem mięśnia lewej komory serca. *Geriatrics 2017; 11: 294-302.*

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, indapamid

Abstract

Hypertension is the main risk factor for serious cardiovascular events, including stroke or heart attack. It is one of the most prevalent diseases in developed countries. Chronic increase of “afterload” leads to gradual changes in the left heart muscle, referred to by the term “remodeling of the heart muscle”. Left ventricular hypertrophy is an independent and strong risk factor for morbidity and mortality from cardiovascular causes. The article presents the clinical case of a 65-year-old male with stage 2 hypertension and discusses the place of indapamide in anti-hypertensive therapy, especially in patients with coexisting left ventricular hypertrophy. *Geriatrics 2017; 11: 294-302.*

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, indapamide

Opis przypadku

65-letni mężczyzna, dotychczas zdrowy, zgłosił się do kliniki kardiologicznej, skierowany przez lekarza przychodni rejonowej z powodu podejrzenia nadciśnienia tętniczego oraz cech przerostu lewej komory serca w zapisie EKG. Pacjent z zawodu jest strażakiem. W ostatnich 6 miesiącach dość często odczuwał bóle głowy i dwukrotnie wystąpił incydent krwawienia z nosa, jednak pacjent nie przykładał istotnej uwagi do

wyżej wymienionych objawów, łącząc je ze stresującą oraz intensywną pracą. W przygodnych pomiarach ciśnienia tętniczego kilkakrotnie stwierdził podwyższone wartości do 170/100 mmHg. Pacjent stara się przestrzegać zasad zdrowego stylu życia, unika dosalania potraw i spożywania pokarmów o dużej zawartości soli, dwa razy w tygodniu jeździ na rowerze. Pali średnio paczkę papierosów dziennie. Wypija dwa kieliszki wina 3-4 razy w tygodniu. Matka i ojciec

chorują na nadciśnienie tętnicze. Ojciec w wieku 54 lat przeżył udar niedokrwienno mózgu.

Badanie przedmiotowe

Stan ogólny dobry, obwód talii 92 cm wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) – 24,5 kg/m². Rytm serca miarowy, 70/min. Tętno serca czyste, głośnie, o prawidłowej akcentuacji. Osluchowo nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy. Brzuch miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, perystaltyka zachowana. Ciśnienie tętnicze – 135/85 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.

EKG

Lewogram. Rytm zatokowy, miarowy 70/min. Cechy przerostu lewej komory serca (wskaźnik Sokolowa-Lyona: $S_{V1} + R_{V5/6} = 42$ mm). Bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego w zapisie.

Badanie echokardiograficzne

Wielkość jam serca w granicach normy. Koncentryczny przerost mięśnia lewej komory (przegroda 1,5 cm, ściana tylna 1,5 cm, wskaźnik masy lewej komory 128,1 g/m², względna grubość mięśnia lewej komory 0,50). Nie stwierdzono odcinkowych zaburzeń kurczliwości, prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory EF = 60%. Łagodna niedomykalność zastawek mitralnej i trójdzielnej. Poza tym przepływy w normie. Bez płynu w worku osierdziowym.

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej

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

Ultrasonografia dopplerowska tętnic szyjnych

Tętnice szyjne bez zmian miażdżycowych. Komplex błony środkowej i wewnętrznej 0,9 mm.

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych

Table I. Laboratory test results

Oznaczenie (jednostka)	Wynik	Norma
Krew		
Hemoglobina (g/dl)	14,8	12-16
Hematokryt (%)	43,7	37-47
Sód (mmol/l)	141	135-145
Potas (mmol/l)	4,7	3,5-5,5
Glukoza (mg/dl)	94	70-99
Kwas moczowy (mg/dl)	4,6	3-6,8
Kreatynina (mg/dl)	0,92	0,6-1,2
GFR wg MDRD (ml/min/1,73 m ²)	88	≥ 90
Cholesterol całkowity (mg/dl)	169	< 190
Cholesterol LDL (mg/dl)	98	< 115 - małe lub umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe < 100 - duże ryzyko sercowo-naczyniowe < 70 - bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe
Cholesterol HDL (mg/dl)	44	> 40 u mężczyzn > 45 u kobiet
Triglicerydy (mg/dl)	135	< 150
ALT (U/l)	24	< 40
Mocz		
Badanie ogólne	prawidłowy	

Badanie dna oka

Retinopatia nadciśnieniowa II stopnia według Keitha i Wagenera.

Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego

Stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby (151/84 mmHg), w ciągu dnia (164/92 mmHg) i w nocy (138/76 mmHg) oraz zachowany spadek ciśnienia tętniczego w nocy (*dipper*).

Pomimo prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim, całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego potwierdziło przypuszczenie, że w tym przypadku występuje tzw. ukryte nadciśnienie tętnicze. Wskazywały na to m.in.: przerost lewej komory mięśnia sercowego oraz rodzinny wywiad występowania nadciśnienia tętniczego. Ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze 2. stopnia współistniejące z paleniem tytoniu, przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową w rodzinie i subklinicznym uszkodzeniem narządowym pod postacią przerostu lewej komory serca) poinformowano chorego o zasadach postępowania nefarmakologicznego i jednocześnie wdrożono terapię farmakologiczną. Zalecono

regularne pomiary ciśnienia tętniczego w warunkach domowych i kontrolną wizytę w poradni za 4 tygodnie celem weryfikacji efektów leczenia.

Wybór schematu terapii farmakologicznej

Walsartan 160 mg 1 x dziennie rano
Indapamid SR 1,5 mg 1 x dziennie rano

Wizyta kontrolna po 4 tygodniach

Wartości ciśnienia tętniczego w trakcie kolejnej wizyty wynosiły 132/80 mmHg (średnia z 2 pomiarów). Wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych wynosiły 126/74 mmHg (średnia z tygodniowego okresu pomiarów przed wizytą; tabela II). Chory zgłaszał dużo lepsze samopoczucie i ustąpienie dolegliwości bólowych głowy. Zaprzestał palenia tytoniu i znacznie ograniczył spożywanie alkoholu. W związku z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego utrzymano dotychczasowe leczenie hipotensyjne.

Komentarz

Całodobowy ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM, *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*), w przeciwieństwie do klinicznych pomiarów

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

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

ciśnienia tętniczego, daje wgląd w rytm dobowy i zmienność ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze ukryte rozpoznawane jest, gdy obserwowane są prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach klinicznych i podwyższone wartości w ABPM.

Szacuje się, że nadciśnienie ukryte występuje u blisko 10-17% osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. W metaanalizie Hansena i wsp., którą objęto 7030 osób, wykazano, że nadciśnienie tętnicze ukryte występuje u 14,6% osób w populacji ogólnej [1].

Sugeruje się, że ukryte nadciśnienie tętnicze może być związane z młodym wiekiem, płcią męską, paleniem tytoniu, ilością spożywanego alkoholu, aktywnością fizyczną, stanami lękowymi, stresem związanym z pracą, otyłością, cukrzycą i wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego.

Metaanalizy badań prospektywnych wskazują, że częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w nadciśnieniu tętniczym ukrytym jest około dwa razy większa niż w prawdziwej normotensji. Ponadto osoby z nadciśnieniem tętniczym ukrytym mogą charakteryzować się większą częstością występowania powikłań narządowych.

U osób z ukrytym nadciśnieniem tętniczym częściej stwierdza się przerost mięśnia lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*) niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Stwierdzenie LVH wiąże się ze złym rokowaniem, a jego ustępowanie świadczy o skuteczności leczenia hipotensyjnego [2, 3].

W opublikowanym w 2010 roku badaniu Konstantopoulou i wsp., u osób z ukrytym nadciśnieniem tętniczym wykazano, że szereg parametrów (m.in. częstość występowania przerostu lewej komory serca i oszacowane ryzyko sercowo-naczyniowe) znajdowało się w zakresie wartości pośrednich między wartościami osób z nadciśnieniem „białego fartucha” a wartościami chorych z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym [4].

We wspomnianej już metaanalizie Hansena i wsp. wykazano, że ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w toku prawie 10-letniej obserwacji było o 62% wyższe u osób z ukrytym nadciśnieniem tętniczym niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Ryzyko udaru mózgu było w tej grupie wyższe o 73%, natomiast zdarzeń sercowych – o 42% [1].

Niektórzy autorzy proponują, żeby w celu rozpoznania nadciśnienia tętniczego ukrytego przeprowadzać całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego u chorych z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, ale z jedną lub więcej spośród wymienionych cech:

- sporadycznie wysokie wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach klinicznych,
- rodzinny wywiad występowania nadciśnienia tętniczego (zwłaszcza wczesnego),
- otyłość,
- zwiększona częstotliwość rytmu serca,
- przerost mięśnia lewej komory.

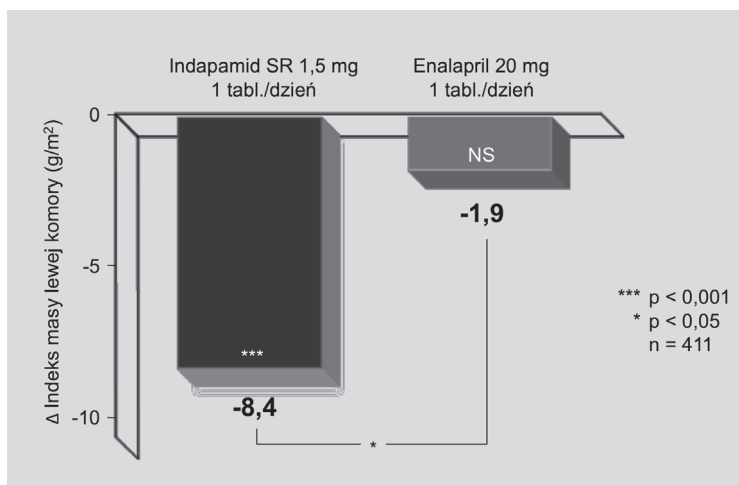
Decyzję o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego należy podejmować na podstawie oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, w oparciu o obowiązujące wytyczne. Do niedawna inhibitory ACE uznawano za leki najskuteczniejsze w redukcji LVH (metaanaliza Schmiedera) [5]. Natomiast później pojawiły się kolejne doniesienia, wskazujące, że to sartany najskuteczniej wywołują regresję LVH. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku traktują sartany i inhibitory ACE jako leki I rzutu u chorych z LVH [6]. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2013 roku wskazują, że terapia hipotensyjna u pacjentów z LVH powinna być rozpoczynana od leku wykazującego zdolność do regresji przerostu lewej komory: inhibitora ACE, sartanu lub antagonisty wapnia (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B) [7]. W omawianym przypadku do sartanu dołączono diuretyk tiazydopodobny – **indapamid, który w wielu badaniach wykazał znaczny wpływ na redukcję wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*), nieustępując pod tym względem innym grupom leków hipotensyjnych.**

W wieloośrodkowym badaniu Senior i wsp. oceniali wpływ 6-miesięcznej terapii indapamidem 2,5 mg/dobę na zmniejszenie LVH w porównaniu z leczeniem nifedypiną 40 mg/dobę, enalaprilem 20 mg/dobę, atenololem 20 mg/dobę i hydrochlorotiazidem 25 mg/dobę [8]. W grupie, w której porównywano działanie indapamidu i hydrochlorotiazidu, zaobserwowano istotną redukcję LVMI w grupie indapamidu (151,4 mg/m² przed rozpoczęciem badania i 125,7 mg/m² na zakończenie badania) oraz nieistotną redukcję LVMI u pacjentów przyjmujących hydrochlorotiazyd (odpowiednio 141,3 mg/m² i 135,6 mg/m²). Porównując działanie indapamidu i nifedypiny, zaobserwowano istotne zmniejszenie LVMI w obu grupach (144,1 mg/m² przed badaniem i 125,1 mg/m² na zakończenie badania w grupie leczonej indapamidem oraz odpowiednio 170,4 mg/m² i 148,2 mg/m² w grupie

leczonej nifedypiną). Wśród chorych przyjmujących indapamid i enalapril zaobserwowano znaczną redukcję LVMI ($155,1 \text{ mg/m}^2$ przed badaniem i $143,4 \text{ mg/m}^2$ po 6 miesiącach leczenia indapamidem oraz odpowiednio $142,0 \text{ mg/m}^2$ i $130,0 \text{ mg/m}^2$ po terapii enalaprilem). W grupie, w której porównywano wpływ indapamidu i atenololu na LVMI, zaobserwowano istotną redukcję masy lewej komory pod wpływem obu leków ($146,2 \text{ mg/m}^2$ przed badaniem i $130,8 \text{ mg/m}^2$

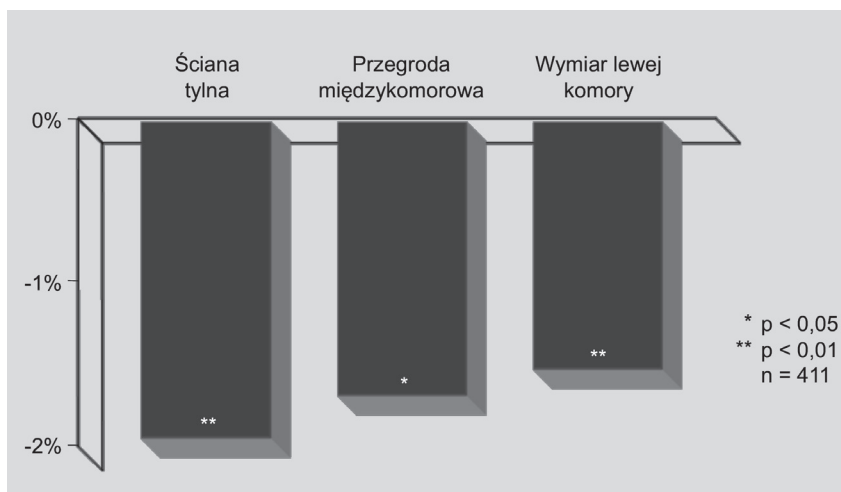
po badaniu w grupie leczonej indapamidem oraz odpowiednio $156,7 \text{ mg/m}^2$ i $142,9 \text{ mg/m}^2$ w grupie leczonej atenololem). **Indapamid okazał się być równie skuteczny w zmniejszeniu LVMI jak nifedypina, enalapril i atenolol oraz znacznie skuteczniejszy od hydrochlorotiazydu [8].**

Badanie LIVE (*Left Ventricular Hypertrophy Regression: Indapamide Versus Enalapril*) porównywało skuteczność w redukcji LVH indapamidu



Rycina 1. Badanie LIVE – redukcja wskaźnika masy lewej komory pod wpływem indapamidu o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z enalaprilem, przy porównywalnym efekcie hipotensyjnym obu leków [9]

Figure 1. LIVE study – reduction of the left ventricle mass index under the influence of indapamide sustained release in comparison with enalapril, with a comparable hypotensive effect of both drugs [9]



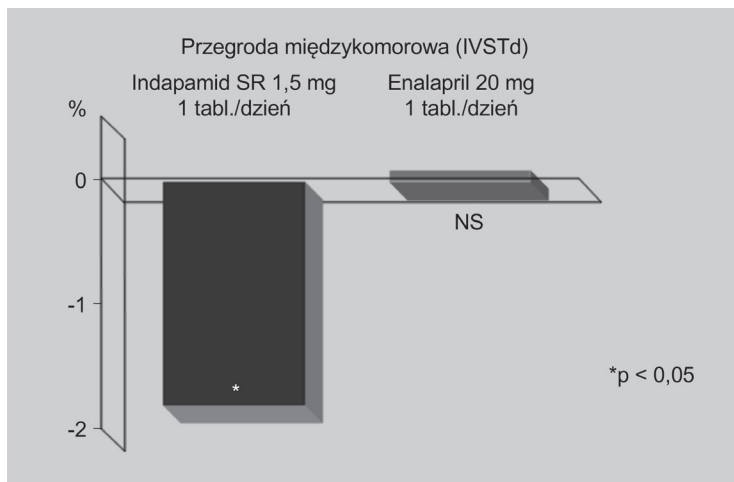
Rycina 2. Badanie LIVE – zmiana wymiarów echokardiograficznych po 12 miesiącach leczenia indapamidem o przedłużonym uwalnianiu [9]

Figure 2. LIVE study – change in echocardiographic dimensions after 12 months of indapamide sustained release treatment [9]

o przedłużonym uwalnianiu i enalaprilu [9]. Wzięto w nim udział 411 osób z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym przerostem lewej komory serca rozpoznany na podstawie badania echokardiograficznego. Po rocznej obserwacji w grupie leczonej **indapamidem o przedłużonym uwalnianiu stwierdzono znamienne zmniejszenie LVMI** ($-8,4 \text{ g/m}^2$, $p < 0,001$), nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia tego wskaźnika w grupie enalaprilu ($-1,9 \text{ g/m}^2$) (ryciny

1-3) [9]. Warto dodać, że w badanych grupach stwierdzono porównywalne znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego, co sugeruje, że **efekt działania indapamidu o przedłużonym uwalnianiu nie jest jedynie związany z redukcją wartości ciśnienia tętniczego**.

Liczne badania dowodzą skuteczności indapamidu w zmniejszeniu przerostu lewej komory serca. Mechanizm tego działania nie jest do końca wyjaśniony. Badacze sugerują inne drogi działania indapa-



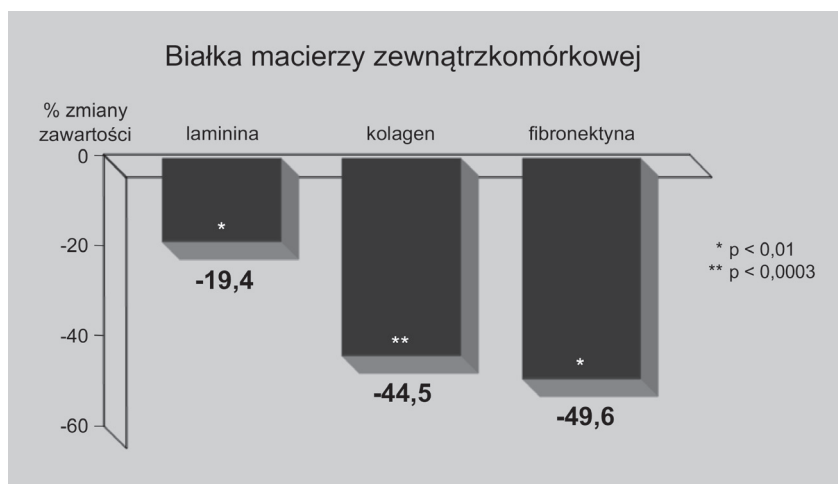
Rycina 3. Badanie LIVE – zmiana końcoworozkurczowej grubości przegrody międzykomorowej (IVSTd, *intraventricular septal thickness diameter*) po 12 miesiącach leczenia indapamidem o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z enalaprelem [9]

Figure 3. LIVE study – change of end diastolic intraventricular septal thickness diameter (IVSTd) after 12 months of treatment with indapamide sustained release compared to enalapril [9]



Rycina 4. Bezpośredni wpływ indapamidu o przedłużonym uwalnianiu na wielkość kardiomiocytów [10]

Figure 4. Direct effect of indapamide sustained release on the size of cardiomyocytes [10]



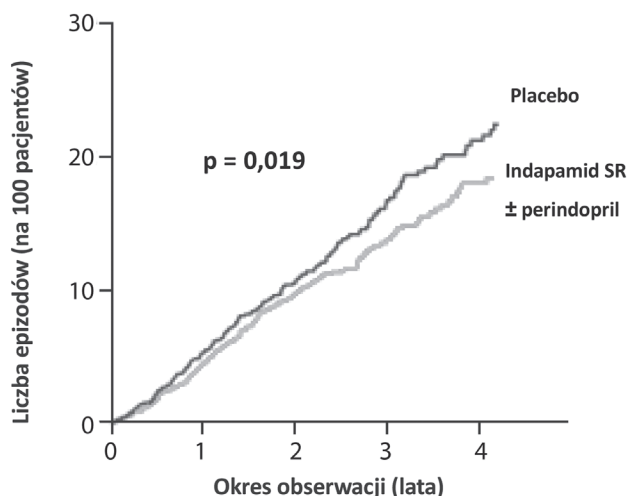
Rycina 5. Redukcja włókienia w obrębie mięśnia sercowego w trakcie leczenia indapamidem o przedłużonym uwalnianiu [10]

Figure 5. Reduction of fibrosis in the myocardium during treatment with indapamide sustained release [10]

midu na mięsień sercowy poza tą wynikającą z efektu hipotensyjnego. Böcker i wsp., przeprowadzając badania na szczurach z LVH, dowodzi, że **redukujące działanie indapamidu na LVH wynika ze zmniejszenia aktywności enzymu konwertazy angiotensyny w tkance mięśniowej serca oraz osłabienia ekspresji genów odpowiedzialnych za przerost kardiomiocytów** (ryciny 4 i 5) [10].

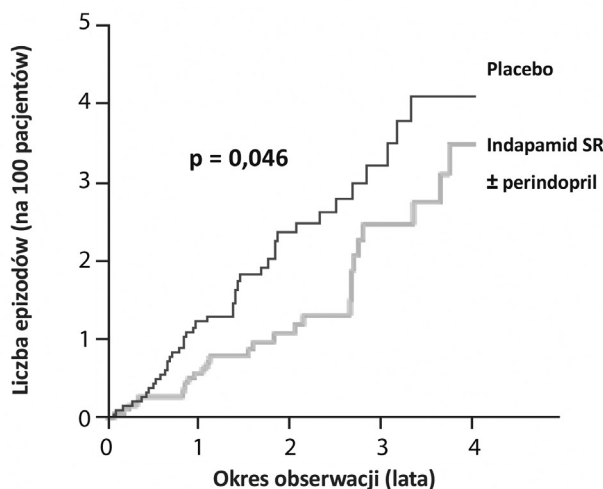
Za zastosowaniem indapamidu u opisywanego pacjenta przemawia również fakt, że był on osobą

w wieku podeszłym. Wytyczne PTNT 2015 jednoznacznie stwierdzają, że **w terapii nadciśnienia tętniczego przy rozpoczynaniu lub modyfikacji leczenia powinniśmy stosować diuretyki tiazydopodobne** (indapamid lub chlortalidon) zamiast klasycznych diuretyków tiazydowych [6]. Zalecenia te związane są z licznymi kontrowersjami, jakie powstały w ostatnim czasie wokół stosowania hydrochlorotiazydu w terapii nadciśnienia tętniczego (słaby efekt hipotensyjny, brak całodobowej kontroli ciśnienia, brak dowodów



Rycina 6. Badanie HYVET – 21-procentowa redukcja śmiertelności całkowitej w grupie leczonej aktywnie [12]

Figure 6. HYVET study – 21-percent reduction of total mortality in the active treatment group [12]



Rycina 7. Badanie HYVET – 39-procentowa redukcja śmiertelności z powodu udaru mózgu w grupie leczonej aktywnie [12]

Figure 7. HYVET study – 39-percent reduction of mortality due to stroke in the active treatment group [12]

na redukcję zawałów serca czy udarów mózgu przy stosowaniu dawek 12,5-25 mg) oraz licznych badań, które potwierdziły wysoką skuteczność hipotensyjną, skuteczność w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym (ALLHAT, ADVANCE, HYVET, PATS, PROGRESS), neutralność metaboliczną i znacznie mniejszą ilość niekorzystnych działań ubocznych w przypadku diuretyków tiazydopodobnych [11].

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), w którym po raz pierwszy wykazano korzyści wynikające z leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów najstarszych [12]. Stosowanie indapamidu lub indapamidu z perindoprilem w celu osiągnięcia ciśnienia tętniczego < 150/80 mmHg wiązało się z redukcją śmiertelności całkowitej o 21% ($p = 0,019$) (rycina 6) oraz śmiertelności z powodu udaru mózgu o 39% ($p = 0,046$) (rycina 7) [12].

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

☎ (+48 42) 639 30 80

💻 mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L i wsp. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: A meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens.* 2007;25:1554-64.
2. Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, Guez D. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol* 1996;77(6):17b-19b.
3. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M i wsp. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528-36.
4. Konstantopoulou AS, Konstantopoulou PS, Papargyriou IK i wsp. Masked, white coat and sustained hypertension: comparison of target organ damage and psychometric parameters. *J Hum Hypertens.* 2010;24(3):151-7.
5. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275(19):1507-13.
6. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015;1:1-70.
7. 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). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
8. Senior R, Imbs JL, Bory M i wsp. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22(supl. 6):106-10.
9. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F i wsp. on behalf of the LIVE investigators; 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.
10. Böcker W, Hupf H, Grimm D i wsp. Effects of Indapamide in Rats with Pressure Overload Left Ventricular Hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;36(4):481-486.
11. Uruski P, Tykarski A. Miejsce indapamidu o przedłużonym uwalnianiu w terapii nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009;Suplement B:B1-B24.
12. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE i wsp. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.