

Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku

Arterial hypertension treatment in elderly

Summary

It is anticipated that over the next 45 years the global population of the globe will increase from 6 to 9 billion. This increase, however, is not associated with the growth of the birthrate but with increases in life expectancy. This situation leads consequently to an increase in the population percentage of adults and the elderly. The prevalence of hypertension increases with age. According to the guidelines of the Polish Society of Hypertension (PTNT) of 2011 and the guidelines of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) of 2013, criteria for hypertension diagnosis in the elderly are the same as in the general population. There is a consensus in the recommendations for the treatment of hypertension that its primary goal is to reduce total and cardiovascular mortality and risk of major cardiovascular events (myocardial infarction, heart failure, stroke) and renal failure. Following the recommendations of the various societies, the target pressure values in the elderly should be < 140/90 mm Hg. However, the HYVET trial results shed some light on slightly different antihypertensive treatment in the population > 80 years of age. On this basis, it was found that in patients over 80 years old, who are not burdened with multiple comorbidities, antihypertensive therapy should be initiated when SBP > 160 mm Hg. Careful management of these patients shows that the target threshold below which SBP should be reduced is 150 mm Hg. Especially in the elderly, it is very important to individualize the antihypertensive therapy, based i. a. on the clinical condition of the patient.

key words: hypertension treatment, isolated systolic hypertension, HYVET trial, hipertensive therapy individualisation

Arterial Hypertension 2014, vol. 18, no 4, pages: 211–223

Wstęp

Przewiduje się, że w ciągu najbliższych 45 lat populacja ogólna na kuli ziemskiej wzrośnie z 6 do 9 miliardów. Wzrost ten jednak nie będzie się wiązał ze zwiększeniem liczby urodzin, lecz z wydłużeniem oczekiwanej długości życia. Sytuacja ta w konsekwencji doprowadzi do zwiększenia w populacji odsetka ludzi dorosłych i starszych [1].

Taka sama tendencja będzie również dotyczyła społeczeństwa polskiego. Podczas gdy średnia długość życia w Polsce w 2007 roku wynosiła 71 lat dla mężczyzn i 79,7 roku dla kobiet, szacuje się, że w 2035 roku wartości te będą wynosić odpowiednio 77,1 roku i 82,9 roku [2].

Wyniki badań epidemiologicznych, które były przeprowadzone w krajach wysoko uprzemysłowionych i rozwijających się wskazują jednoznacznie, że ciśnienie tętnicze wzrasta wraz z wiekiem. Prawidłowość ta dotyczy szczególnie ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), które podnosi się przez całe życie. Natomiast ciśnienie rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*), wzrasta do 60. roku życia, a następnie ulega stopniowemu obniżeniu począwszy od 7. dekady życia [3].

Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego rośnie wraz z wiekiem. Zgodnie z wynikami badań populacyjnych ciśnienie tętnicze u młodych mężczyzn jest

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Katarzyna Pawlaczyk-Gabriel
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel./faks: (61) 854–90–90

 Copyright © 2014 Via Medica, ISSN 1428–5851

wyższe w porównaniu z wartościami u kobiet w tym samym wieku. Zależna od wieku tendencja wzrostowa wartości ciśnienia jest jednak wyraźniej zaznaczona u płci żeńskiej. W związku z tym w 7. dekadzie życia wartości SBP są u kobiet nieco wyższe bądź podobne, jak u mężczyzn.

Dotychczasowe 3 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 zakończonego 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 [4].

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku kryteria rozpoznawania nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku są takie same, jak w populacji ogólnej [5].

W wytycznych tych jasno określono, że nadciśnienie tętnicze można rozpoznać w następujących sytuacjach:

— jeśli średnie wartości ciśnienia (BP, *blood pressure*) (wyliczone z co najmniej 2 pomiarów dokonanych podczas co najmniej 2 różnych wizyt) są ≥ 140 mm Hg dla SBP i/lub 90 mm Hg dla DBP;

— średnie wartości BP (wyliczone z 2 pomiarów dokonanych podczas 1 wizyty) są ≥ 180 mm Hg dla SBP i/lub 110 mm Hg dla DBP, po wykluczeniu czynników podwyższających wartości BP (łęk, ból, spożycie alkoholu);

— na podstawie wiarygodnych danych z wywiadów lub dokumentacji pacjenta (wartości BP lub fakt przyjmowania leków hipotensyjnych).

Ogólne zasady postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku

Odnosząc się do wytycznych PTNT i ESH/ESC, postępowanie lecznicze u pacjentów w podeszłym wieku w zasadzie nie różni się od stosowanego w populacji ogólnej. Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia nadciśnienia tętniczego w grupie osób po 65. roku życia zgodnie z zasadami, które dotyczą również

pozostałych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Istnieje zgodność w zaleceniach dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego, że zasadniczym jego celem jest zmniejszenie śmiertelności ogólnej, jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych (zawał serca, niewydolność krążenia, udar mózgu) oraz nerkowych (niewydolność nerek) czy znacznie upośledzających zdrowie pacjenta.

Ocena osiągniętego celu jest możliwa tylko w dużych badaniach klinicznych, w których obserwacja jest prowadzona przez dostatecznie długi czas. W związku z tym bieżąca ocena jest możliwa tylko i wyłącznie na podstawie kryteriów pośrednich, a mianowicie zmian parametrów metabolicznych albo hemodynamicznych oceniających funkcje narządów lub na podstawie kryteriów doraźnych opierających się na efekcie hipotensyjnym czy samopoczuciu pacjenta.

Zgodnie z zaleceniami różnych towarzystw, docelowe wartości BP u osób w podeszłym wieku powinny wynosić poniżej 140/90 mm Hg. Jednak wyniki badania *HYPertension in Very Elderly Trial* (HYVET) rzuciły nieco inne światło na leczenie hipotensyjne w populacji powyżej 80. roku życia. Na jego podstawie stwierdzono, że u pacjentów po 80. roku życia, którzy nie są obciążeni licznymi schorzeniami współistniejącymi, leczenie hipotensyjne należy rozpocząć, gdy SBP wynosi powyżej 160 mm Hg. Ostrożność w postępowaniu z tymi pacjentami dotyczy także docelowego progu, poniżej którego należy obniżać SBP, wynoszącego 150 mm Hg [6]. W związku tym, szczególnie u osób w podeszłym wieku, bardzo ważna jest indywidualizacja leczenia hipotensyjnego, oparta między innymi na stanie klinicznym pacjenta.

Dużym problemem, który należy wziąć pod uwagę w procesie leczenia hipotensyjnego osób w podeszłym wieku, jest zwiększone ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej. Jest ona związana ze podwyższonym ryzykiem upadków, a co za tym idzie, częstszą urazowością [7].

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 [8]. 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 [9].

Canavan i wsp. dokonali przeglądu metaanaliz dotyczących wpływu leczenia hipotensyjnego u osób w podeszłym wieku na punktację w Skali Oceny Podstawowych Czynności w Życiu Codziennym

Tabela I. Jedna ze stosowanych Skal Oceny Podstawowych Czynności w Życiu Codziennym (skala Katza, ADL) (na podstawie: *Physiotherapy&Medicine* www.pandm.org)
Table I. One of the applied fundamental assessment scales of Activities in daily Living (Katz scale) (based on: *Physiotherapy&Medicine* www.pandm.org)

Samodzielny TAK/NIE		
Kąpanie się	1	0
Ubieranie się i rozbieranie	1	0
Korzystanie z toalety	1	0
Wstawanie z łóżka i przemieszczanie się na fotel	1	0
Samodzielne jedzenie	1	0
Kontrolowane wydalanie moczu i stolca	1	0

Punktacja: 5–6 punktów — osoby sprawne, 3–4 punkty — osoby umiarkowanie niesprawne, ≤ 2 punkty — osoby znacznie niesprawne

(ADL, *activity of daily living*) [10]. Kilka z przeanalizowanych metaanaliz wskazywało na związek leczenia hipotensyjnego ze zmniejszeniem ryzyka ograniczenia ADL w porównaniu z grupą kontrolną. Niestety, poważnym ograniczeniem było stosowanie przez autorów poszczególnych badań różnych skal oceny zaburzeń (skala Katza, skala Barthela, skala Guttmanna, skala QOL). Dlatego konieczne jest wykonanie badań, które opierałyby się na porównywalnych kryteriach (tab. I).

Nie można również mieć pewności, na ile na wynik skali ADL ma wpływ leczenie hipotensyjne, a na ile nakładają się tutaj również czynniki pozanaczyniowe, takie jak na przykład sarkopenia, degeneracja plamki żółtej, *osteoarthritis* czy neuropatia obwodowa [11].

Leczenie niefarmakologiczne — modyfikacja stylu życia

Modyfikacja stylu życia ma na celu obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego oraz obniżenie BP. Praktycznie podstawowe zasady leczenia niefarmakologicznego osób po 65. roku życia są takie same, jak u młodszych pacjentów.

Normalizacja masy ciała

Udowodniono z całą pewnością, że nadwaga i otyłość są czynnikami mającymi niekorzystny wpływ na wysokość BP. Uważa się, że wprowadzenie ograniczeń kalorycznych powinno mieć miejsce tylko u osób we wczesnej starości. Wymaga ono jednak ścisłego monitorowania, aby nie spowodowało zaburzeń jakościowych diety i nie doprowadziło do rozwoju niedożywienia. U osób starszych nie jest również wskazane stosowanie metod farmakologicznych mających na celu redukcję masy ciała [12].

Dla osób we wczesnej starości, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) powinien mieścić się w granicach 22–25 kg/m². Inne zalecenia dotyczą osób po 75., a szczególnie po 80. roku życia. Specjaliści uważają, że u tych osób wskazana jest nieznaczna nadwaga, co przekłada się na BMI około 27–28 kg/m². Ma ona wywierać działanie ochronne i zapobiegać niedożywieniu białkowo-energetycznemu. Ze względu na częste współwystępowanie niewydolności serca u osób starszych, należy upewnić się, czy BMI nie jest zawyżony z powodu retencji płynów w organizmie. Retencję płynów może również spowodować stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), co ma związek z częstym występowaniem choroby zwyrodnieniowej stawów.

Poza efektem hipotensyjnym redukcja masy ciała pozwala także na złagodzenie objawów chorób towarzyszących (poprawa lipidogramu, zmniejszenie insulinooporności, zmniejszenie dolegliwości bólowych w chorobie zwyrodnieniowej stawów).

Ograniczenie spożycia soli kuchennej

Zmniejszenie spożycia soli kuchennej do 5 g/dobę (85 mmol sodu/d.) powoduje redukcję wartości BP w większym stopniu niż u osób młodszych. W społeczeństwie polskim średnie spożycie soli wynosi 10–15 g/dobę, dlatego powinno się zalecać osobom starszym redukcję tej ilości o połowę. Może to okazać się dość trudne, ze względu na coraz powszechniejsze stosowanie w diecie produktów przetworzonych oraz półproduktów zawierających konserwanty. Dodatkowym problemem w realizacji tego zalecenia może być zmniejszenie ilości kubków smakowych u osób starszych, co często sprzyja dosalaniu przez nie potraw [13]. Z kolei liczne prace wskazują na niekorzystne efekty stosowania diety z bardzo znacznym ograniczeniem soli kuchennej (10–20 mmol sodu/d.). Dieta taka może spowodować podwyższenie stężenia katecholamin, nasilenie zjawiska insulinooporności oraz pogorszenie kontroli gospodarki lipidowej. Zmniejszenie spożycia soli kuchennej poniżej 3 g/dobę może się nawet przyczynić do zwiększenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych [14].

Znaczne ograniczenie soli kuchennej w diecie osób w podeszłym wieku zwiększa również ryzyko występowania hipotonii ortostatycznej. Z tego też powodu osobom tym należy zalecać umiarkowaną redukcję spożycia tej substancji.

Zaprzestanie palenia tytoniu

W 24-godzinnym monitorowaniu BP (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) zaobserwowano 15–30-minutowy wzrost BP związany z wypaleniem papierosa. Oprócz tej zależności wiadomo, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu ser-

Tabela II. Zalecenia dotyczące treningu aerobowego u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym (na podstawie [12])
Table II. Recommendations for aerobic training in elderly hypertensive patients (based on [12])

<p>Wysiłek w zależności od wieku pacjenta oraz towarzyszących chorób i powikłań narządowych, powinien mieć charakter regularny, o małej lub umiarkowanej intensywności</p> <p>U osób po zawale serca należy, o ile to możliwe, wykonać próbę wysiłkową celem określenia tolerancji wysiłku</p> <p>Regularne ćwiczenia fizyczne mogą spowodować konieczność zmniejszenia dawek leków hipotensyjnych</p> <p>Aby obniżyć ryzyko związane z treningiem fizycznym należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> — wykluczyć obecność nadmiernej reakcji presyjnej na wysiłek (pomiar ciśnienia przed wysiłkiem i po nim) — unikać gwałtownego rozpoczynania ćwiczeń fizycznych — nie stosować krótkotrwałych wysiłków o dużej intensywności — nie stosować wysiłków izometrycznych i treningu siłowego u osób z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (> 180/110 mm Hg)
--

cowo-naczyniowego. Z tego powodu również osoby w podeszłym wieku powinno namawiać się do zerwania z nałogiem [15]. Można zalecić osobom starszym terapię antynikotynową w postaci plastrów czy gumy do żucia lub terapię grupową.

Spożycie alkoholu

Osobom, które spożywają ponad 30 g etanolu/dobę należy zalecić ograniczenie spożywania alkoholu, ponieważ spożywanie ponad 50 g alkoholu/dobę powoduje wzrost BP. Okazuje się jednak, że spożywanie niewielkiej ilości alkoholu (15–20 g/d.) może w sposób istotny obniżyć ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał serca czy udar mózgu. Podkreśla się także możliwe interakcje alkoholu z lekami, które są przyjmowane przez osoby starsze ze względu na występującą w tym wieku wielochorobowość [16].

Aktywność fizyczna

Aerobowy wysiłek fizyczny jest najważniejszą modyfikacją stylu życia w populacji osób po 65. roku życia. Powoduje on obniżanie się BP, ale również zmniejsza śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i ogólnych oraz istotnie redukuje chorobowość [12]. Do preferowanych rodzajów aktywności fizycznej, które powinno się zalecać osobom starszym należą spacer, ćwiczenia na ergometrze stacjonarnym, ergometria kończyn górnych i ćwiczenia w wodzie. Ważne jest, aby wysiłek był wykonywany przez większość dni w tygodniu, trwał każdorazowo 20–45 minut oraz miał umiarkowaną intensywność (60–75% tętna maksymalnego w zależności od sprawności fizycznej danej osoby) (tab. II).

Leczenie farmakologiczne

Podstawowe zasady włączania farmakoterapii u osób po 65. roku życia z niepowikłanym nadciś-

nieniem tętniczym nie różnią się od tych stosowanych dla młodszej populacji. 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 BP oraz współpracę z pacjentem.

Ze względu na zmiany farmakokinetyki oraz farmakodynamiki leków u osób w podeszłym wieku jest konieczne stosowanie, zwłaszcza na początku leczenia, mniejszych dawek leków hipotensyjnych (tab. III).

Zgodnie z polskimi i europejskimi wytycznymi u osób w podeszłym wieku chorujących na nadciśnienie tętnicze można stosować jeden z preparatów należących do 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych: inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), antagonistę wapnia, diuretyk, antagonistę receptora angiotensyny II czy β -adrenolityk (ryc. 1).

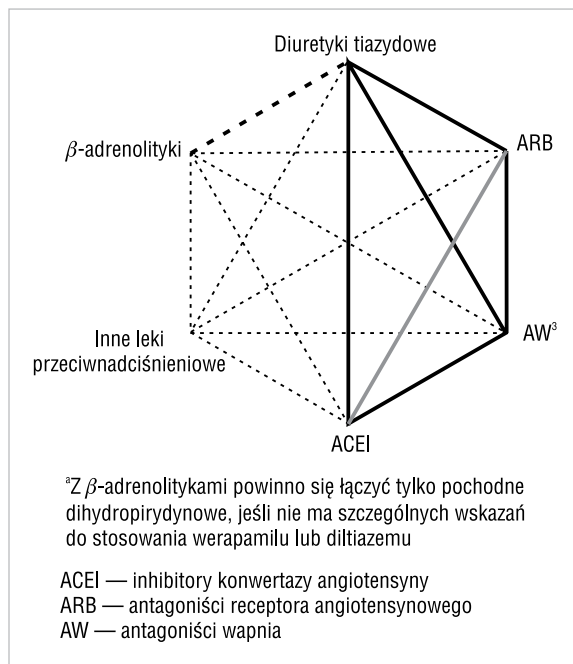
Leki moczopędne

Szczególnie ważną grupą spośród diuretyków są tiazydki i leki tiazydopodobne. Grupę tę charakteryzuje duża skuteczność i dobra tolerancja, dlatego są chętnie stosowane u osób w podeszłym wieku. Mechanizm działania hipotensyjnego tej grupy leków polega na zmniejszaniu objętości wewnątrznaczyniowej oraz osłabianiu reaktywności mięśniówki naczyń na bodźce presyjne. Leki te korzystnie wpływają na redukcję śmiertelności i ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Diuretyki tiazydowe były podstawowymi lekami stosowanymi w terapii hipotensyjnej w takich dużych wieloośrodkowych badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku, jak: *Australian National Blood Pressure Study* (ANBP), *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly study* (EWPHE), *Medical Research Council Working Party study* (MRC), *Systolic Hypertension in*

Tabela III. Zmiany w budowie i funkcji organizmu związane z wiekiem oraz związany z tym wpływ na farmakokinetykę leków hipotensyjnych (na podstawie [12])**Table III.** Changes in the structure and function of the body associated with age and its impact on the pharmacokinetics of antihypertensive drugs (based on [17])

Proces	Zmiany fizjologiczne w procesie starzenia	Wpływ na leczenie hipotensyjne
Wchłanianie	Zmiany w przewodzie pokarmowym (zmniejszona kwasność soku żołądkowego, zmniejszone opróżnianie żołądka, zwolniona perystaltyka, zmniejszona powierzchnia absorpcji jelitowej)	Bez wpływu
Dystrybucja	Zmniejszenie zawartości wody, zwiększenie ilości tłuszczu, zmniejszenie stężenia albumin, wzrost stężenia białek ostrej fazy	Wyższe stężenia leków hydrofilnych (inhibitory konwertazy angiotensyny), tendencja do kumulacji leków hydrofobowych (β -adrenolityki, centralne sympatykolytyki), zmiany stężenia frakcji wolnej leku
Metabolizm	Zredukowana masa, przepływ i wydolność metaboliczna wątroby	Zwolnienie metabolizmu leków (β -adrenolityki, antagoniści wapnia)
Eliminacja	Zredukowana filtracja kłębuszkowa, pogorszenie funkcji cewek i ograniczenie przepływów nerkowych	Kumulacja leków wydalanych przez nerki (inhibitory konwertazy angiotensyny, β -adrenolityki)

**Rycina 1.** Wytyczne ESH/ESC 2013. Możliwe połączenia niektórych klas leków hipotensyjnych. Linie ciągłe — połączenia preferowane (na podstawie: [17])**Figure 1.** ESH/ESC 2013 Guidelines. Possible combination of some hypertensive drugs classes. Solid lines-preferred combinations (based on [17])

the Elderly Program (SHEP), Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP) i HYVET.

Niestety, stosowaniu tiazydowych leków moczopędnych towarzyszą pewne obawy dotyczące występowania działań niepożądanych. Mogą do nich należeć: hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, hipeurykemia, hiperglikemia i hipertroficznosc.

U osób starszych zaleca się stosować mniejszą dawkę diuretyku od stosowanej zazwyczaj w populacji osób młodszych, a w przypadku niedostatecznej skuteczności hipotensyjnej korzystniejsze wydaje się dołączenie drugiego leku hipotensyjnego. Diuretyki tiazydowe mogą być bezpiecznie łączone z innymi grupami leków hipotensyjnych.

W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest zastosowanie diuretyków pętlowych.

Ze względu na szczególną rolę indapamid w terapii hipotensyjnej osób w podeszłym wieku po badaniu HYVET, zostanie on omówiony osobno.

Indapamid — diuretyk tiazydopodobny

Działanie hipotensyjne indapamid potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Początkowo lek ten został 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 [18]. Z tego powodu opracowano tabletkę 1,5 mg o powolnym uwalnianiu, co pozwoliło na 24-godzinna kontrolę BP. Indapamid wykazuje umiarkowaną aktywność natriuretyczną, dlatego nie obserwowano zmian w wymiennej puli sodu i niewielki wpływ na stężenie potasu [19]. Dodatkowym działaniem indapamid jest zmniejszenie odpowiedzi na czynniki naczynioskurczowe, zmniejszanie oporu naczyniowego, zwiększenie produkcji prostacyklin oraz wzmocnienie odpowiedzi naczyniorozkurczowej na bradykininę [19]. Szczególną cechą indapamid jest redukcja SBP oraz zmniejszenie sztywności dużych tętnic [20].

Na podstawie wyników badania HYVET diuretyki tiazydowe stały się lekami I rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku, ponieważ

naciśnienie ma w tym przypadku często charakter objętościowy i niskoreninowy. Leczenie hipotensyjne oparte na indapamidzie, jako jedyne dotychczas spowodowało w tej grupie wiekowej redukcję ryzyka zgonu, udaru mózgu i rozwoju niewydolności krążenia. W tej grupie wiekowej ważny jest również łagodny efekt hipotensyjny i stosunkowo rzadkie występowanie działań niepożądanych. Bardzo ważną zaletą indapamid, 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.

Diuretyki tiazydowe są również preferowane w leczeniu izolowanego nadciśnienia skurczowego. W dużym polskim badaniu STIP indapamid wykazał większy wpływ hipotensyjny na SBP niż DBP, co oznacza zmniejszenie ciśnienia tętna, istotnego czynnika prognostycznego w izolowanym nadciśnieniu skurczowym.

W badaniach LIFE i *Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria* (NESTOR) udowodniono działanie kardio- i nefroprotektoryjne indapamid, co uzasadnia zastosowanie go jako leku II rzutu, w połączeniu z inhibitorem ACE, w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z powikłaniami narządowymi.

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.

Diuretyki tiazydowe nie są preferowane w prewencji wtórnej udaru mózgu, jednak wyniki badania *Post-stroke Antihypertensive Treatment Study* (PATS) wskazują, że indapamid może przynosić korzyści jako lek I rzutu, natomiast w badaniu *Perindopril PROtection AGAINst REcurrent Stroke Study* (PROGRESS) okazał się on niezbędnym składnikiem terapii skojarzonej z inhibitorem ACE [21, 22].

Indapamid w skojarzeniu z perindoprilem wykazał również korzyści u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku i towarzyszącą cukrzycą. W subanalizie badania *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) w grupie osób ≥ 65 . roku życia 536 pacjentów otrzymywało perindopril z indapamidem, natomiast 502 pacjentów placebo. W grupie leczonej aktywnie stwierdzono 11-procentową redukcję ryzyka wystąpienia złożonego pierwotnego punktu końcowego (duże zdarzenia związane z mikro- i makroangiopatią, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność całkowita) [23].

HYVET — najważniejsze badanie u osób po 80. roku życia

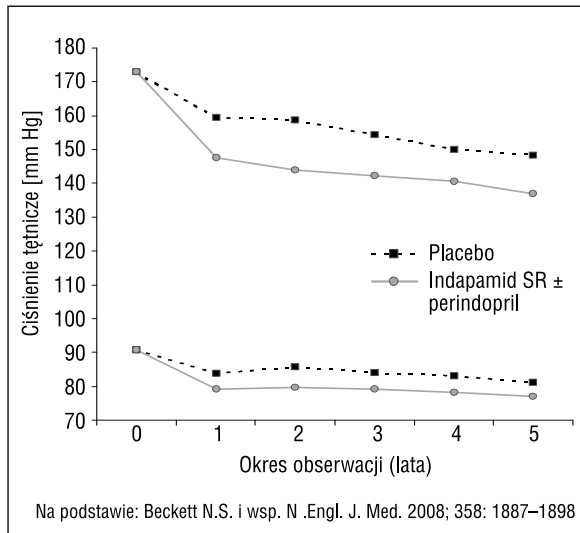
Dopóki w 2008 roku nie opublikowano wyników badania HYVET brakowało dowodów na to, że leczenie pacjentów w wieku co najmniej 80 lat przynosi korzyści [24].

Badanie HYVET było badaniem randomizowanym i przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Oceniano lek hipotensyjny, którym był diuretyk tiazydopodobny — indapamid SR, z możliwością połączenia go z inhibitorem ACE — perindoprilem. Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 80 lat, z nadciśnieniem tętniczym (SBP ≥ 160 mm Hg i DBP 90–109 mm Hg). Po randomizacji pacjenci otrzymywali indapamid SR w dawce 1,5 mg lub placebo. Za docelowe wartości BP przyjęto SBP poniżej 150 mmHg i DBP poniżej 80 mm Hg. W przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości BP na kolejnych wizytach dodawano 2 mg, a następnie 4 mg perindoprilu lub placebo. Z badania podwójnie ślepej próby dyskwalifikowano pacjentów, którzy nie osiągnęli docelowych wartości BP przez co najmniej 3 miesiące (możliwość dalszego udziału w badaniu otwartym) oraz pacjenci otrzymujący maksymalną dawkę badanych leków, u których SBP na siedząco wynosiło ≥ 220 mm Hg lub DBP ≥ 110 mm Hg podczas przynajmniej 2 następujących po sobie wizyt w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie [24].

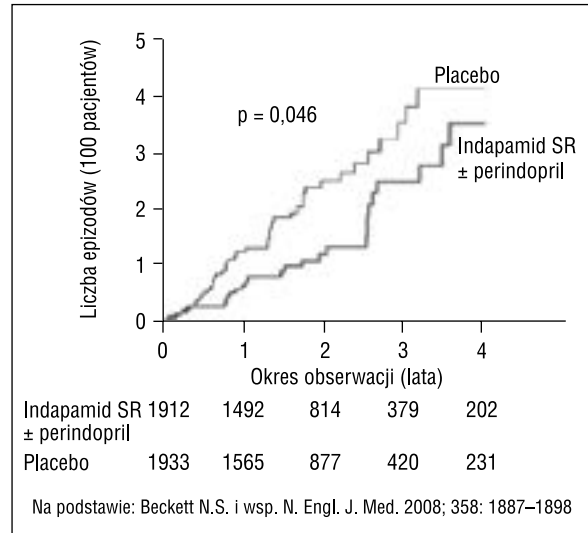
W badaniu oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy, którym był udar mózgu i zgon spowodowany udarem. Do wtórnych punktów końcowych zaliczono: śmiertelność całkowitą, zgony z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, zgony z przyczyn sercowych i udary mózgu zakończone zgonem [24].

Do jednej z dwóch grup, które wyjściowo nie różniły się istotnie między sobą metodą randomizacji przydzielono 3845 pacjentów. Wiek pacjentów na początku badania wahał się od 80 do 105 lat. Pod koniec badania 1882 osoby pozostawały w obserwacji z podwójnie ślepa próbą, a 220 obserwowano w badaniu otwartym. Średnie SBP i DBP mierzone na siedząco obniżyło się o $14,5 \pm 18,5$ mm Hg i $6,8 \pm 10,5$ mm Hg w grupie placebo oraz odpowiednio o $29,5 \pm 15,4$ mm Hg i $12,9 \pm 9,5$ mm Hg w grupie leczonej hipotensyjnie. Średnie SBP i DBP mierzone na stojąco obniżyło się o $13,6 \pm 18,9$ mm Hg i $7,0 \pm 10,9$ mm Hg w grupie placebo oraz odpowiednio $28,3 \pm 16,5$ mm Hg i $12,4 \pm 10,3$ mm Hg w grupie leczonej hipotensyjnie [24] (ryc. 2).

W efekcie, po 2 latach obserwacji średnia różnica SBP i DBP między grupami wyniosła 1,0/6,1 mm Hg. Po 2 latach 25,8% pacjentów w grupie leczonej otrzymywało tylko indapamid, 23,9% indapamid z perindoprilem (2 mg), a 49,5% indapamid z pe-



Rycina 2. Ciśnienie tętnicze w czasie obserwacji w badaniu HYVET
Figure 2. Blood pressure during HYVET study



Rycina 3. Urazy zakończone i niezakończone zgonem w badaniu HYVET
Figure 3. Fatal- and non-fatal stroke in HYVET study

rindoprilem (4 mg). W grupie placebo odsetki te wynosiły odpowiednio: 14,2; 13,4 i 71,8 [24].

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (udar zakończony lub niezakończony zgonem) odnotowano 51 zdarzeń w grupie leczonej i 69 w grupie placebo. Redukcja częstości występowania udaru wyniosła 30% ($p = 0,06$) (ryc. 3).

W grupie leczonej stwierdzono redukcję zgonów z wszystkich przyczyn o 21% ($p = 0,02$), a liczba udarów zakończonych zgonem zmniejszyła się o 39% ($p = 0,046$). 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 niezakończonej zgonem zmniejszyła się o 64% ($p < 0,001$), natomiast liczba wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu, zawał serca, niewydolność krążenia) uległa redukcji o 34% ($p < 0,01$) [24].

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.

W subanalizie badania HYVET oceniającej 24-godzinny profil BP wykazano skuteczność hipotensyjną leczenia indapamidem SR i perindoprilem. Całodobowa redukcja BP po 12 miesiącach terapii wyniosła 13/5 mm Hg, natomiast w ciągu dnia 13/5 mm Hg i w nocy 10/6 mm Hg. Porównując

z grupą placebo, obniżenie BP we wszystkich trzech analizowanych okresach wyniosło 17/6 mm Hg. Badacze podkreślają, że zaobserwowane korzystne efekty leczenia w tej grupie pacjentów są prawdopodobnie spowodowane całodobową skutecznością terapii hipotensyjnej [25].

W ostatnim czasie opublikowano również wyniki przedłużonej obserwacji pacjentów badania HYVET. Pokazują one, że u osób z grupy placebo, po roku stosowania indapamidem SR i perindoprilem 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 perindoprilem 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.

Antagoniści wapnia

Spśród antagonistów wapnia można wyróżnić trzy grupy o różnym punkcie uchwytu, a przy tym o różnych wskazaniach do stosowania w terapii hipotensyjnej w populacji osób po 65. roku życia. Przewaga działania pochodnych papaweryny (werapamil) i pochodnych benzotiazepiny (diltiazem) dotyczy głównie serca, dlatego przeciwwskazane jest ich stosowanie w niewydolności serca, bradyarytmii czy zaburzeniach przewodnictwa. Grupa pochodnych dihydropirydyny (amlodipina, felodipina, isradipi-

na, nitrendipina) działa natomiast w największym stopniu na naczynia tętnicze. Zmniejszenie oporu obwodowego jest bardzo istotnym elementem mechanizmu hipotensyjnego w grupie pacjentów w podeszłym wieku. Innym korzystnym efektem działania dihydropirydynowych pochodnych jest ich duża skuteczność w nadciśnieniu sodowrażliwym i niskoreninowym, które to przeważają u w grupie osób starszych z nadciśnieniem tętniczym.

Ze względu na korzystne wyniki uzyskane w licznych badaniach klinicznych dotyczących dihydropirydynowych antagonistów wapnia w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku, są one rekomendowane jako leki I rzutu szczególnie w terapii izolowanego nadciśnienia skurczowego. Duże badania kliniczne dotyczyły zarówno stosowania pochodnych dihydropirydynowych w terapii izolowanego nadciśnienia skurczowego (Syst-Eur, Syst-China), jak i nadciśnienia skurczowo-rozkurczowego (INSIGHT, STONE, STOP-2). Co również bardzo ważne, ta grupa leków wykazuje działanie kardioprotekcyjne i nefroprotekcjne, z tego właśnie względu tak korzystne jest ich połączenie z inhibitorami ACE.

Do najczęściej wstępujących działań niepożądanych, które występują w trakcie leczenia antagonistami wapnia należą: bóle głowy, zaczerwienienie twarzy oraz obrzęki wokół kostek.

Zalecanymi u osób w podeszłym wieku dihydropirydynowymi antagonistami wapnia są preparaty III generacji: amlodipina, lacidipina i lerkanidipina, które ze względu na farmakokinetykę mogą być stosowane raz na dobę. Jednak dowody z dużych badań klinicznych preferują amlodipinę.

Amlodipina — dihydropirydynowy antagonistą wapnia

Amlodipina należy do tak zwanych pochodnych dihydropirydynowych, dlatego dominującym mechanizmem obniżania BP jest rozszerzenie naczyń tętniczych spowodowane blokowaniem napływu jonów wapniowych przez wolne kanały wapniowe L w komórkach mięśniówki gładkiej tętnic. Skutkuje to spadkiem oporu obwodowego. Ważnym działaniem amlodipiny jest również hamowanie proliferacji komórek mięśniówki gładkiej — procesu leżącego u podstaw patogenezy miażdżycy [26]. Nieistotny jest wpływ tego leku na kanały wapniowe miokardium. Na dodatkowe cechy amlodipiny składają się wolny i łagodny początek działania oraz przejściowy umiarkowany efekt natriuretyczny. Z tego właśnie powodu, mimo działania wazodylatacyjnego, nie dochodzi do aktywacji mechanizmów kompensacyjnych, czyli odruchowego wzrostu aktywności adrenergicznej oraz retencji sodu i wody. Ze względu na

długi okres półtrwania amlodipiny wywiera ona całodobowy efekt hipotensyjny potwierdzony w 24-godzinnym ABPM i z tego powodu jest możliwe jej dawkowanie raz na dobę.

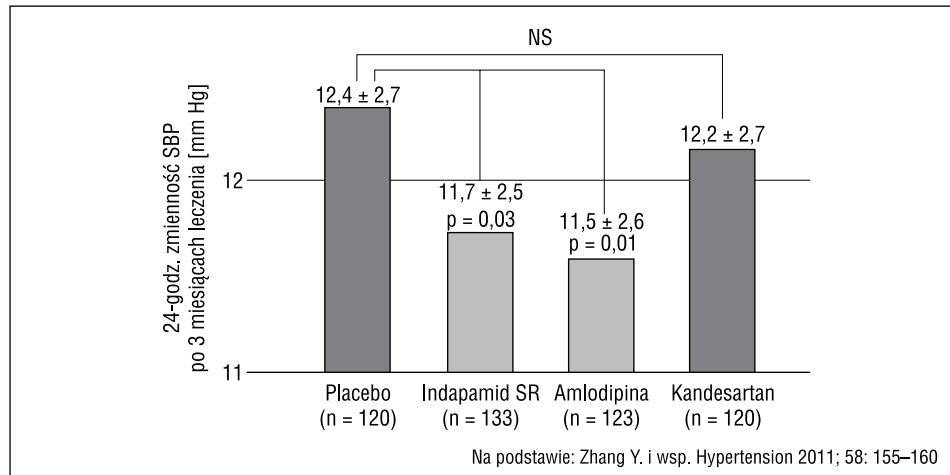
Jednocześnie w wielu dużych badaniach klinicznych wykazano skuteczność hipotensyjną amlodipiny i korzyści z jej stosowania dotyczące zmniejszenia ryzyka zgonów i incydentów sercowo-naczyniowych. Należałoby tutaj wymienić chociażby przełomowe dla hipertensjologii badania, takie jak: ALLHAT, ASCOT, VALUE czy ACCOMPLISH [27–30].

Na podstawie dostępnych wyników badań można stwierdzić, że amlodipina cechuje się dużą skutecznością kliniczną oraz dobrą tolerancją w leczeniu nadciśnienia tętniczego także u osób w podeszłym wieku oraz w przypadku współistnienia przewlekłych chorób płuc [31]. U wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym występują również otyłość, cukrzyca lub zaburzenia gospodarki lipidowej. U tych osób amlodipina znajduje swoje zastosowanie ze względu na jej neutralny profil metaboliczny [32].

Indapamid i amlodipina — optymalne połączenie w leczeniu hipotensyjnym u osób po 65. roku życia

Zalecenia PTNT z 2011 roku wskazują, że w obrębie diuretyków tiazydowych powinno się preferować diuretyki tiazydopodobne (indapamid, chlortalidon), natomiast w obrębie antagonistów wapnia pochodne dihydropirydynowe. Ta sama prawidłowość dotyczy również pacjentów po 65. roku życia. W aktualnych wytycznych wskazuje się na dużą rolę leczenia skojarzonego [17].

Z całą pewnością można stwierdzić, że pewna grupa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, mimo zastosowania u nich leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron nie uzyskuje docelowych wartości BP [33]. U osób z nadciśnieniem tętniczym niskoreninowym blokada tego układu może nie przynieść oczekiwanych efektów, a w podeszłym wieku bardzo często mamy do czynienia właśnie z niskim stężeniem reniny u osób z nadciśnieniem [34]. U pacjentów, u których nie udało się uzyskać zadowalających wartości BP przy zastosowaniu monoterapii kombinacja antagonisty wapnia i diuretyku może być korzystnym rozwiązaniem. Badania, w których oceniano połączenie antagonisty wapnia z diuretykiem pokazały, że leki te zmniejszają ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [35, 36]. Amlodipina wydaje się lekiem z wyboru w połączeniu z diuretykiem, natomiast na podstawie polskich wytycznych preferowanym lekiem moczopędnym powinien być preparat tiazydopodobny (indapamid lub chlortalidon) [32].



Rycina 4. Wpływ leczenia różnymi lekami hipotensyjnymi na zmienność ciśnienia tętniczego (BPV) w badaniu X-CELLENT

Figure 4. Effect of various antihypertensive drugs treatment on blood pressure variability (BPV) in X-CELLENT study

Skuteczność połączenia amlodipiny i indapamidu powierzono w badaniu *The NatriLiX SR versus CandEsartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study* (X-CELLENT ABPM), w którym oba leki zmniejszyły dobową zmienność BP [37]. W badaniu tym porównano wpływ indapamidu o przedłużonym działaniu, amlodipiny, kandesartanu oraz placebo na dobowe wartości BP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Stwierdzono, że tylko indapamid o przedłużonym uwalnianiu oraz amlodipina istotnie statystycznie zmniejszyły dobową zmienność BP. W przypadku kandesartanu nie stwierdzono istotności statystycznej. Wyniki tego badania wskazują jednoznacznie, że stosowanie amlodipiny wraz z indapamidem o przedłużonym uwalnianiu może wpłynąć na optymalizację leczenia hipotensyjnego (ryc. 4).

W 2013 roku Marre i wsp. [38] dokonali subanalizy badania NESTOR. Po 4-tygodniowym podawaniu placebo 570 chorych z nadciśnieniem tętniczym II stopnia, cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią randomizowano do grupy leczonej enalaprylem (n = 286) i indapamidem SR (n = 284). Po 6 tygodniach u chorych, którzy nie osiągnęli normalizacji BP dołączano amlodipinę w dawce 5 lub 10 mg. Szczegółowy schemat badania przedstawiono na rycinie 5. W grupie pacjentów leczonych indapamidem i amlodipiną w dawce 5 mg uzyskano istotny spadek BP o 20,1/10,1 mm Hg (p < 0,001), a w porównaniu z monoterapią indapamidem o 10,0/6,0 mm Hg (p < 0,001). Po zwiększeniu dawki amlodipiny do 10 mg uzyskano spadek BP o 26,1/12,5 mm Hg. Kontrola BP była lepsza w grupie chorych leczonych indapamidem i amlodipiną w porównaniu z pacjentami przyjmującymi enalapril z amlodipiną i wyno-

siła — odpowiednio — 86% i 78%. Dane dotyczące spadku BP uzyskane w badaniu NESTOR zebrano w tabeli IV.

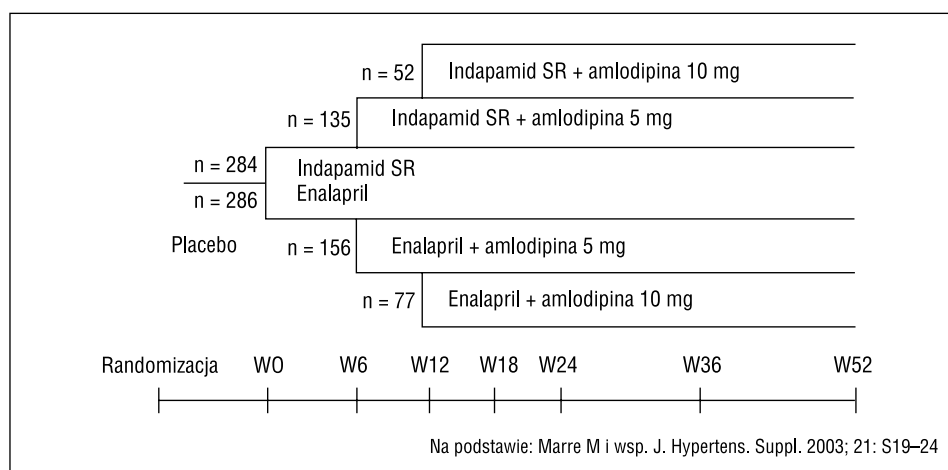
W roku 2014 ukazały się wyniki badania *Blood Pressure Control with a Single-Pill Combination of Indapamide Sustained-Release and Amlodipine in Patients with Hypertension* (EFFICIENT) [39]. Jego celem była ocena skuteczności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym połączenia amlodipiny i indapamidu o przedłużonym uwalnianiu podawanych w jednej tabletkę. Do badania włączono pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, którzy otrzymywali antagonistę wapnia oraz pacjenci z II i III stopniem nadciśnienia, którzy nie byli leczeni. Wszyscy pacjenci otrzymywali jedną tabletkę złożoną z amlodipiny w dawce 5 mg oraz indapamidu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg. Po 45 dniach leczenia średnia wartość SBP zmniejszyła się o 28,5 mm Hg, a DBP o 15,6 mm Hg. U 85% pacjentów osiągnięto docelowe wartości BP (< 140/90 mm Hg), a tylko u 3 pacjentów (2%) zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych. Badacze wykazali więc skuteczność i bezpieczeństwo preparatu łączącego amlodipinę z indapamidem o przedłużonym uwalnianiu (ryc. 6).

Według zaleceń PTNT 2011 diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne oraz dihydropirydynowi antagoniści wapnia to leki I rzutu u pacjentów w podeszłym wieku. U takich pacjentów leki wazodylatacyjne, takie jak indapamid i amlodipina, wykazują większą skuteczność hipotensyjną, szczególnie w zakresie SBP. Dlatego postacią nadciśnienia tętniczego, gdzie skojarzenie tych leków w preparacie złożonym może być zastosowane jest izolowane nadciśnienie skurczowe.

Tabela IV. Wartości ciśnienia tętniczego w badaniu NESTOR

Table IV. Blood pressure values in NESTOR study Figure 5 Scheme of NESTOR study

Ciśnienie [mm Hg]	SBP	DBP	SBP	DBP
	Indapamid SR + amlodipina 5 mg		Enalapril + amlodipina 5 mg	
Ciśnienie	SBP	DBP	SBP	DBP
Wyjściowo	164,1 ± 10,1	95,0 ± 7,3	163 ± 10,1	93,9 ± 6,1
Spadek ciśnienia	-20,1 (22,3–17,9)	-10,1 (11,7–8,5)	-17,3 (19,7–14,9)	-8,7 (10,2–7,2)
Kontrola ciśnienia	66%		63%	
	Indapamid SR + amlodipina 10 mg		Enalapril + amlodipina 10 mg	
Wyjściowo	164,1 ± 10,1	95,0 ± 7,3	163 ± 10,1	93,9 ± 6,1
Spadek ciśnienia	-26,4 (26,9–22,6)	-12,5 (15,0–10,1)	-20,5 (23,5–17,5)	-11,7 (13,4–9,9)
Kontrola ciśnienia	86%		78%	



Rycina 5. Schemat badania NESTOR

Figure 5. Scheme of NESTOR study

Z całą pewnością można stwierdzić, że indapamid z amlodipiną stanowi bardzo dobre połączenie do rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym II stopnia. Pacjenci ci nie wymagają blokady układu renina–angiotensyna. Taka sytuacja ma przeważnie miejsce w przypadku pacjentów po 65. roku życia, ponieważ u nich najczęściej występuje nadciśnienie niskoreninowe.

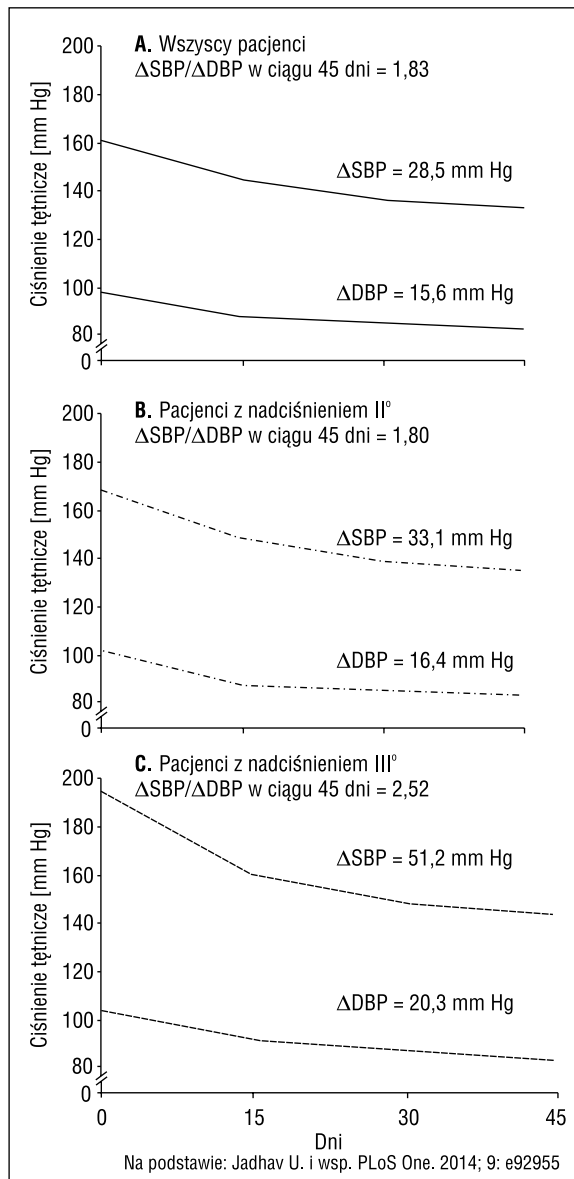
Skojarzenie amlodipiny i indapamidu może być we wzrastających dawkach stosowane w połączeniu z lekiem blokującym układ renina–angiotensyna u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą.

Inną sytuacją kliniczną, w której połączenie amlodipiny z indapamidem może okazać się przydatne są przypadki przyjmowania przez pacjentów amlodipiny i indapamidu w osobnych preparatach. Ze względu na duże rozpowszechnienie obu leków

sytuacja taka może mieć miejsce stosunkowo często. Zalecenie pacjentowi preparatu złożonego może wpłynąć na poprawę stosowania się do zaleceń lekarskich (*compliance*) oraz jest dla pacjenta dużo wygodniejsze.

Beta-adrenolityki

Mechanizm działania tej grupy leków polega między innymi na zmniejszaniu pojemności minutowej serca oraz hamowaniu wydzielania reniny przez aparat przykłębuszkowy nerek, co hamuje układ RAA. Na ogół dochodzi do zwiększenia oporu obwodowego, co nie jest korzystne w podeszłym wieku. Ze względu na wielochorobowość występującą u wielu osób w podeszłym wieku, działania niepożądane β -adrenolityków na układ sercowo-naczyniowy, nerwowy, oddechowy oraz gospodarkę węglowodanową



Rycina 6. Skuteczność hipotensyjna leku złożonego indapamid + amlodipina — w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego (na podstawie badania EFFICIENT)

Figure 6. Hypertensive combination drug (indapamide + amlodipine) effectiveness depending on the hypertension degree (based on EFFICIENT study)

i lipidową powodują, że ta grupa leków może być często przeciwwskazana u osób starszych.

Beta-adrenolityki znalazły zastosowanie u osób w podeszłym wieku chorujących na nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą dławicą piersiową, przewlekłą niewydolnością serca i po przebytych zawałach serca.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE)

Inhibitory konwertazy angiotensyny znoszą naczynioskurczowe działanie angiotensyny II i hamują

rozpad działającej naczyniorozkurczająco bradykininy. Z tego powodu inhibitory ACE są skuteczne w terapii hipotensyjnej u osób po 65. roku życia z nadciśnieniem niskoreninowym. Leki te są szczególnie zalecane osobom z nadciśnieniem tętniczym i przebyłym zawałem serca. Zmniejszały one ryzyko zgonu, kolejnych zaostrzeń choroby niedokrwiennej czy wystąpienia niewydolności serca. Ważnym efektem działania jest także poprawa podatności aorty, który to mechanizm jest podstawowym elementem patogenezy izolowanego nadciśnienia skurczowego u osób starszych. Wiele badań klinicznych wskazuje na korzystny efekt kardio-, wazo- i nefroprotektoryjny inhibitorów ACE. Z tego też względu inhibitory ACE są uważane za leki I rzutu w nadciśnieniu tętniczym u osób w podeszłym wieku.

Powinny one być także stosowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą cukrzycą, ponieważ zmniejszają powikłania cukrzycy.

Bardzo ważnym badaniem dotyczącym działania inhibitorów ACE u pacjentów w wieku powyżej 80 lat był program HYVET (indapamid ± perindopril), które udowodniło skuteczność tych leków w tej grupie wiekowej.

Do typowych działań niepożądanych inhibitorów ACE należą kaszel (nagromadzenie bradykininy) i hiperkaliemia, objawy te jednak mogą występować w każdym wieku. U osób starszych trzeba również pamiętać o zwiększonym ryzyku występowania hipotonii ortostatycznej oraz upośledzonej funkcji nerek. Z tego właśnie powodu powinno się poddawać kontroli stopień nawodnienia pacjenta, stężenie elektrolitów w surowicy krwi oraz funkcję nerek.

Preferowanymi inhibitorami ACE u osób po 65. roku życia są preparaty długodziałające. Należy również pamiętać o stosowaniu mniejszych dawek niż w populacji osób młodszych.

Antagoniści receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers; sartany*)

Podstawowym mechanizmem działania tej grupy leków jest blokowanie receptora AT_1 , co powoduje zmniejszenie oporu obwodowego i skutkuje obniżeniem BP.

Badania dotyczące ARB wskazują ich korzystne działanie na redukcję powikłań narządowych spowodowanych nadciśnieniem tętniczym, a mianowicie redukcją przerost lewej komory serca, zmniejszając częstość występowania epizodów nowych i nawrotów napadowego migotania przedsionków oraz redukują mikroalbuminurię. Mają one również korzystny wpływ na nefropatię u pacjentów z cukrzycą i towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym.

Sartany są dobrze tolerowane przez pacjentów ze względu na niższy, w porównaniu z inhibitorami

ACE, odsetek działań niepożądanych. Ze względu na łagodny początek działania i dobrą tolerancję, ARB mogą być z powodzeniem stosowane w terapii hipotensyjnej w grupie osób w podeszłym wieku i stanowią dobrą alternatywę u pacjentów nietolerujących inhibitorów ACE.

Streszczenie

Przewiduje się, że w ciągu najbliższych 45 lat populacja ogólna na kuli ziemskiej wzrośnie z 6 do 9 miliardów. Wzrost ten jednak nie będzie się wiązał ze zwiększeniem liczby urodzin, lecz z wydłużeniem oczekiwanej długości życia. Sytuacja ta w konsekwencji doprowadzi do zwiększenia w populacji odsetka ludzi dorosłych i starszych. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego rośnie wraz z wiekiem. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku oraz wytycznych *European Society of Hypertension (ESH)* i *European Society of Cardiology (ESC)* z 2013 roku kryteria rozpoznawania nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku są takie same, jak w populacji ogólnej. Istnieje zgodność w zaleceniach dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego, że zasadniczym jego celem jest zmniejszenie śmiertelności ogólnej, jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych (zawał serca, niewydolność krążenia, udar mózgu) oraz nerkowych (niewydolność nerek), czy znacznie upośledzających zdrowie pacjenta. Zgodnie z zaleceniami różnych towarzystw docelowe wartości ciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku powinny wynosić poniżej 140/90 mm Hg. Jednak wyniki badania HYVET rzuciły nieco inne światło na leczenie hipotensyjne w populacji powyżej 80. roku życia. Na jego podstawie stwierdzono, że u pacjentów po 80. roku życia, którzy nie są obciążeni licznymi schorzeniami współistniejącymi, leczenie hipotensyjne należy rozpocząć, gdy skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) wynosi powyżej 160 mm Hg. Ostrożność w postępowaniu z tymi pacjentami dotyczy także docelowego progu, poniżej którego należy obniżyć SBP, wynoszącego 150 mm Hg. W związku tym, szczególnie u osób w podeszłym wieku, bardzo ważna jest indywidualizacja leczenia hipotensyjnego, oparta między innymi na stanie klinicznym pacjenta.

słowa kluczowe: leczenie nadciśnienia tętniczego, izolowane nadciśnienie skurczowe, badanie HYVET, indywidualizacja leczenia hipotensyjnego
Naciśnienie Tętnicze 2014, tom 18, nr 4, strony: 211–223

Piśmiennictwo

1. United Nations Report 2006.
2. Rocznik Statystyczny 2007.
3. Uruski P., Tykarski A. Pacjent z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku. W: Biblioteka czasopisma Nadciśnienie Tętnicze. Sytuacje szczególne terapii nadciśnienia tętniczego. Via Medica 2012.
4. Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. PolSenior. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia, Poznań 2012.
5. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Naciśnienie tętnicze* 2011; 15: 55–82.
6. 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* 2011; 344: d7541.
7. Judd E., Calhoun D.A. Hypertension and orthostatic hypotension in older patients. *J. Hypertens.* 2012; 30: 38–39.
8. Elmståhl 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 Skåne. *Clin. Interv. Aging.* 2014; 9: 1993–2002.
9. Elmståhl S., Rosén 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: 180–187.
10. Canavan M., Smyth A., Bosch J. i wsp. Does lowering blood pressure with antihypertensive therapy preserve independence in activities of daily living? A systematic review. *Am. J. Hypertens.* 2014; 4: 1–7.
11. Hiiitola P., Enlund H., Kettunen R., Sulkava R., Hartikainen S. Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among home-dwelling elderly aged 75 years or older. *J. Hum. Hypertens.* 2009; 23: 33–39.
12. Grodzicki T., Gryglewska B., Tomasik T., Windak A. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego 2013. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym. *Medycyna Wieków Podeszłego* 2013; 3: 1–27.
13. Katz A., Rosenthal T., Mao C., Peleg E., Zeidenstein R., Levi Y. Effect of a mineral salt diet on 24-h blood pressure monitoring in elderly hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13: 777–780.
14. O'Donnell M.J., Yusuf S., Mentz A. i wsp. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* 2011; 306: 2229–2238.
15. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. i wsp. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1209–1215.
16. Briasoulis A., Agarwal V., Messerli F.H. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Hypertens.* 2012; 14: 79–798.
17. 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: 2159–2219.

18. 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.
19. Waerber B., Rotaru C., Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13: 1515–1526.
20. Plante G.E., Dessurault D.L. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Am. J. Med.* 1988; 84: 98–103.
21. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin. Med. J.* 1995; 108: 710–717.
22. Wennberg R., Zimmermann C. The PROGRESS trial three years later: time for a balanced report of effectiveness. *BMJ* 2004; 329: 968–970.
23. Poulter N.R. Major findings from ADVANCE: blood pressure-lowering arm. *Medicographia* 2009; 31: 223–231.
24. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
25. Rajkumar C., Beckett N., Peters R. i wsp. The Effect of indapamide SR on ambulatory blood pressure in the hypertension in the very elderly (HYVET) trial. *J. Hypertens.* 2011; 29: e268–e269.
26. Mason R.P., Marche P., Hintze T.H. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 2155–2163.
27. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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: 2981–2997.
28. Meurin P. The ASCOT trial: clarifying the role of ACE inhibition in the reduction of cardiovascular events in patients with hypertension. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2006; 6: 327–334.
29. Julius S., Weber M.A., Kjeldsen S.E. i wsp. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006; 48: 385–391.
30. Jamerson K., Weber M.A., Bakris M.L., Dahlöf B. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
31. Levine C.B., Fahrback K.R., Frame D. i wsp. Effect of amlodipine on systolic blood pressure. *Clin. Ther.* 2003; 25: 35–57.
32. Barylski M. Skuteczność amlodypiny w terapii nadciśnienia tętniczego — dowody mówią same za siebie. *Choroby Serca i Naczyn* 2012; 9: 17.
33. Thoenes M., Neuberger H.R., Volpe M. i wsp. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24: 336–344.
34. Safar M.E., Blacher J. Thiazide-like/calcium channel blocker agents: a major combination for hypertension management. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2014; 14: 423–432.
35. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
36. Matsuzaki M., Ogihara T., Omemoto S. i wsp. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blockers-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J. Hypertens.* 2011; 29: 1649–1659.
37. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension* 2011; 58: 155–160.
38. Marre M., Garcia Puig J., Kokot F. i wsp. Effect of indapamide SR on microalbuminuria — the NESTOR study (Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with micrOalbuminuRia) — rationale and protocol for the main trial. *J. Hypertens. Suppl.* 2003; 21: S19–24.
39. Judhav U., Hiremath J., Namjoshi D.J. i wsp. Blood pressure control in with a single-pill combination of indapamide sustained-release and amlodipine in patients with hypertension: the EFFICIENT study. *PLOS ONE* 2014; 9: e98699.