

Od nadciśnienia do otępienia... Zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym

Anna Wolska-Bułach¹, Małgorzata Wierzowiecka¹, Karolina Niklas², Andrzej Tykarski¹, Arkadiusz Niklas¹

¹Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

STRESZCZENIE

Zaburzenia pamięci są jedną z najczęstszych nieprawidłowości występujących u osób starszych. Dominującą przyczyną zaburzeń jest otępienie typu alzheimerowskiego (ok. 60%), otępienie naczyniopochodne odpowiada za 15–20% przypadków, pozostałe to postaci mieszane. Jednym z podstawowych objawów jest osłabienie zdolności zapamiętywania. Z czasem otępienie staje się coraz bardziej nasilone, a zaburzeniom poznawczym i psychicznym towarzyszy postępujące zniechęcenie somatyczne, prowadzące w końcowym etapie do unieruchomienia w łóżku i całkowitej zależności od opiekuna. Leczenie otępienia naczyniopochodnego sprowadza się do przeciwdziałania czynnikom ryzyka udaru i leczenia nadciśnienia tętniczego, a także cukrzycy i innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano jednoznacznie, że leki hipotensyjne mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia otępienia. Wybierając terapię dla pacjentów w podeszłym wieku, należy pamiętać o jej wpływie na wysokość ciśnienia tętniczego i jego zmienność, ponieważ wykazano, że wiążą się one z większym ryzykiem otępienia. Wytyczne wskazują na korzyści wynikające ze stosowania kombinacji diuretyku tiazydopodobnego (indapamid) i antagonisty wapnia (amlodypiny) u osób w podeszłym wieku. Szczególnie korzystne w tej grupie wiekowej jest również leczenie skojarzone inhibitorem konwertazy angiotensyny (perindopril) i diuretykiem tiazydopodobnym (indapamid).

Słowa kluczowe: nadciśnienie; demencja; leczenie

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2022, tom 8, nr 2, strony: 73–88

Artykuł powstał na podstawie tekstu: Wolska-Bułach A., Wierzowiecka M., Niklas K. i wsp. *Cognitive dysfunctions in patients with hypertension — pathogenesis and treatment*, opublikowanego w czasopiśmie "Arterial Hypertension" 2022; 26(2): 45–59; doi: 10.5603/AH.a2022.0007

Wprowadzenie

Społeczeństwa całego świata szybko starzeją się. Aktualne prognozy demograficzne przewidują wzrost średniej długości życia i znaczny przyrost populacji

osób starszych. W krajach rozwiniętych gospodarczo około 14–15% populacji, a w krajach rozwijających się około 5%, przekroczyło już 65. rok życia (rż.) [1, 2]. Podobnie polskie społeczeństwo starzeje się w bardzo szybkim tempie. Najszybciej rośnie grupa osób

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Arkadiusz Niklas, Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; e-mail: aniklas@mp.pl

powyżej 80. r. Liczba mieszkańców Polski w wieku ponad 80 lat do 2050 r. wzrośnie dwukrotnie do ponad 3,5 mln osób i będzie stanowiła 10,4% populacji kraju, podczas gdy w 2013 r. odsetek ten wynosił 3,9% [3]. W polskiej populacji ogólnej w 2013 r. umieralność z powodu chorób krążenia wynosiła około 46%, u osób powyżej 65. r. — 53%, a w wieku powyżej 80 lat — ponad 80% [4]. Nadciśnienie jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka chorób układu krążenia: choroby wieńcowej, niewydolności serca i udarów mózgu [5]. Leczenie hipotensyjne u pacjentów w wieku podeszłym istotnie redukuje częstość incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność całkowitą [6–8]. Na nadciśnienie, według badania WOBASZ II, choruje w Polsce 43% populacji w wieku 19–99 lat, częściej mężczyzn niż kobiet (43,7% vs. 40,4%) [9, 10]. Ponad 3 mln populacji (ponad 40% dorosłych Polaków z nadciśnieniem tętniczym) jest nieświadoma swojej choroby [9]. Wraz z wiekiem wzrasta także częstość otępienia [11]. Szacuje się, że na świecie cierpi na nie już ponad 50 mln ludzi, zaś do 2050 r. liczba ta ulegnie potrojeniu. W Polsce otępienie dotyczy około 12% populacji [12]. U znacznego odsetka osób występują ponadto także łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*).

Różne są przyczyny pogorszenia funkcji poznawczych, co dokumentuje bogata literatura naukowa, wymieniająca między innymi depresję, cukrzycę, zespoły niedoborowe (witaminy B12, kwasu foliowego, żelaza), choroby tarczycy (zwłaszcza niedoczynność), niewydolność serca, udary mózgu, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, choroby nowotworowe, wreszcie chorobę Alzheimera (ChA) czy chorobę Parkinsona (ChP) [13]. Powołany przez czasopismo „Lancet” zespół, mający na celu przygotowanie raportu na temat otępienia, wyodrębnił 12 najbardziej istotnych czynników ryzyka jego rozwoju. Wśród nich wymieniono niski poziom edukacji, utratę słuchu, uraz mózgu, nadużywanie alkoholu (> 21 drinków na tydzień), otyłość, palenie tytoniu, depresję, izolację społeczną, brak aktywności fizycznej, cukrzycę, zanieczyszczenie środowiska. Naczelną pozycję wśród wymienionych zajmuje jednak nadciśnienie tętnicze.

Eksperti opracowania podkreślili, że leki hipotensyjne są jedynymi znanymi i skutecznymi lekami zapobiegającymi otępieniu [14]. Wiek jest oczywiście głównym czynnikiem rozwoju otępienia, niemniej obecnie szacuje się, że w ciągu czterech lat

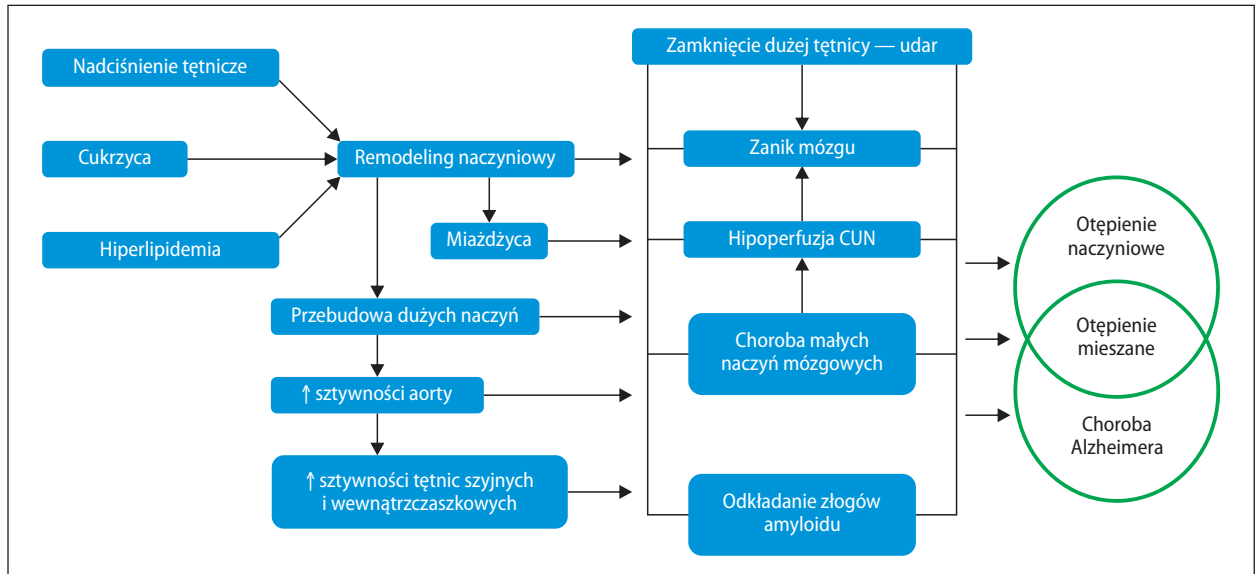
od rozpoznania łagodne zaburzenia poznawcze u około połowy pacjentów ulegną progresji do otępienia typu alzheimerowskiego [15, 16]. Roczny współczynnik konwersji MCI do ChA podawany jest najczęściej w zakresie od 6% do 14% [17]. Dotyczy to głównie najczęstszej postaci MCI — amnestycznej, w której deficytowi ulega głównie pamięć, początkowo epizodyczna, czyli związana z bieżącymi zdarzeniami [18]. Możliwa jest postać MCI, w której dominuje zaburzenie jednej funkcji lub obecne jest obniżenie kilku obszarów funkcjonowania poznawczego, innych niż pamięć, na przykład języka, funkcji wzrokowo-przestrzennych, uwagi czy funkcji wykonawczych [19]. W przypadku łagodnych zaburzeń poznawczych, w których obniżeniu ulega sprawność tylko w jednej domenie poznawczej, jednak innej niż pamięć, zachodzi zwiększone prawdopodobieństwo konwersji do wielu typów innych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak otępienie czołowo-skroniowe, otępienie z ciałami Lewy’ego, pierwotna postępująca afazja, ChP, a także ChA. Wielodomenowy typ MCI paradoksalnie ma najmniejszą tendencję do ewolucji w ChA i często przekształca się po prostu w fizjologiczny proces starzenia [20].

Wyniki niektórych badań klinicznych wskazują, że 10–15% osób, u których pojawia się MCI, później cierpi z powodu demencji. W badaniach obejmujących społeczności lokalne wykazano częstość demencji na poziomie 3,8–6,3% [21].

Nadciśnienie tętnicze a ryzyko zaburzeń funkcji poznawczych

Stwierdzono, że częstość występowania MCI zwiększa się z wiekiem i nie zależy od płci czy wykształcenia, aczkolwiek osoby w podeszłym wieku aktywne umysłowo znacznie rzadziej zapadają na otępienie [22]. Występowanie kilku naczyniowych czynników ryzyka podwyższa ryzyko incydentów MCI. Zmniejszenie ryzyka naczyniowego może potencjalnie zmniejszyć ryzyko zaburzeń funkcji poznawczych, w tym późniejszego otępienia [23].

Wciąż jednak mało uwagi poświęca się w literaturze zaburzeniom funkcji poznawczych, które mogą mieć związek z występowaniem nadciśnienia tętniczego [24]. Nadciśnienie i hipercholesterolemia odgrywają kluczową rolę w miażdżycowej etiologii zaburzeń poznawczych. W populacji polskiej, u pacjentów w wieku podeszłym, współistnieją one



Rycina 1. Potencjalny wpływ nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych oraz współistniejącej cukrzycy na zaburzenia funkcji poznawczych

odpowiednio u osób powyżej 60., 70. i 80. r. odpowiednio w 58%, 60% i 52% [25]. W naczyniach dużego kalibru blaszki miażdżycowe, zwłaszcza niestabilne, mogą spowodować ostre zamknięcie tętnicy i być bezpośrednią przyczyną powstania ogniska udarowego. W naczyniach mniejszego kalibru większą rolę odgrywa szeroko pojęty remodeling naczyń [26]. Potencjalny wpływ nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych oraz współistniejącej cukrzycy na zaburzenia funkcji poznawczych przedstawiono na rycinie 1.

W badaniu, w którym uczestniczyło 559 chorych (średnia wieku $67,8 \pm 8,8$ roku) przeanalizowano wpływ nadciśnienia z obecnymi powikłaniami narządowymi na patologię małych naczyń mózgowych i występowanie zaburzeń o charakterze otępienia. Chorobę małych naczyń mózgowych potwierdzono w rezonansie magnetycznym u ponad 2/3 badanych, a zaburzenia funkcji poznawczych w więcej niż jednym zakresie u ponad 1/4 chorych. Wykazano, że podwyższona prędkość fali tętna zwiększała o 17% ryzyko pojawienia się zmian w małych naczyniach mózgowych. Zwiększenie indeksu masy lewej komory serca zwiększało ryzyko zmian w małych naczyniach niemal dwukrotnie [27]. Zmiany niedokrwienne ośrodkowego układu nerwowego zwykle łączy się z ciężkimi udarami mózgu pozostawiającymi trwałe następstwa, w tym deficyty czynności poznawczych. Niedokrwienie mózgu może być także wywołane

niemymi klinicznie udarami lakunarnymi, których częstość występowania wynosi 10–30% [28] oraz uszkodzeniem istoty białej (leukoencefalopatia okołokomorowa, leukoarajoza), które można wykryć u niemal wszystkich osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem [29]. Ma ona charakter postępujący i klinicznie przejawia się pogorszeniem zdolności poznawczych, zaburzeniami chodu oraz upadkami. Powyższe zmiany wiążą się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, pogorszeniem czynności poznawczej i otępieniem [30–32]. Progresa choroby jest szybsza u osób starszych, z dużą zmiennością wartości ciśnienia tętniczego i wysokim ciśnieniem tętna [33]. Obserwacje te potwierdzono w badaniu *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET), w którym wykazano, zarówno w grupie placebo, jak i w grupie leczonej indapamidem, że podwyższone ciśnienie tętna zwiększa ryzyko demencji. Dodatkowo zaobserwowano, że wpływ wysokości ciśnienia rozkurczowego na pojawienie się zmian otępiennych przyjmuje kształt krzywej „u” [34].

Obok dobrze znanego wpływu na występowanie udarów mózgu nadciśnienie tętnicze wiąże się również z ryzykiem bezobjawowego uszkodzenia mózgu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, wykrywanego jedynie za pomocą rezonansu magnetycznego [28, 29]. Nadciśnienie tętnicze, rozpoczynające się zwykle w wieku średnim, jest zatem jednym z ważniejszych czynników ryzyka wystąpienia otępienia w wieku starszym.

Otępienie jest zespołem ogólnego upośledzenia czynności poznawczych, które zaburza funkcjonowanie społeczne i zawodowe. Dwie najczęstsze postaci otępienia to ChA, spowodowana zmianami zwyrodnieniowymi układu nerwowego, i otępienie naczyniopochodne, spowodowane chorobą naczyń mózgowych. Obie te przyczyny często współwystępują (tzw. otępienie mieszane), zwłaszcza u osób po 80. rż.

Wpływ leczenia hipotensyjnego na funkcje poznawcze

W badaniach epidemiologicznych osób w wieku powyżej 50. rż. wykazano, że wysokość ciśnienia i jego leczenie odgrywają istotną rolę w wystąpieniu zaburzeń funkcji poznawczych.

Stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze występujące u pacjentów w średnim wieku wiąże się z wystąpieniem otępienia i szeroko pojętymi zaburzeniami funkcji poznawczych w późniejszych latach życia [35, 36]. W grupie pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych wzrasta ponad czterokrotnie. W wielu badaniach obserwacyjnych stwierdzono związek między wcześniej występującymi wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego a późniejszym rozwojem otępienia, włączając w to ChA [37, 38]. Wysokie ciśnienie tętnicze w wieku średnim powiązано też z występowaniem blaszek starczych i zwyrodnienia włóknikowego neuronów — charakterystycznych zmian dla ChA w późniejszym okresie życia [39]. Jednocześnie w obserwacyjnych badaniach populacyjnych wykazano, że stosowanie leków hipotensyjnych może zmniejszać zapadalność na ChA i otępienie [37, 40, 41]. W niektórych badaniach obserwacyjnych stwierdzono też, że chorzy na ChA przyjmujący leki hipotensyjne, w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi takich leków, wykazują lepszą sprawność w zakresie funkcji poznawczych [42, 43].

Ponadto zaobserwowano, że związek między wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego a rozwojem otępienia w późniejszym okresie życia występuje zwłaszcza u tych osób, które nie przyjmowały leków hipotensyjnych [44]. Ciekawe wydają się wyniki badania Mahinrad i wsp. w ramach programu *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA), w którym 30-letnią obserwacją objęto osoby w wieku 18–30 lat. Wykazano w nim, że już

w młodym wieku dłuższe narażenie na wysokie wartości ciśnienia tętniczego wpływa na pogorszenie funkcji poznawczych [45]. Podobnie wyniki uzyskali Hisayama i wsp. — w prowadzonym w Japonii przez 32 lata badaniu porównującym wartości ciśnienia w wieku średnim i starszym wykazano zwiększone ryzyko rozwoju demencji naczyniopochodnej o 24% na każdy wzrost ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg i zwiększenie ryzyka o 37% na każdy wzrost ciśnienia rozkurczowego o 10 mm Hg [46].

Z tego powodu dobra kontrola ciśnienia u młodszych pacjentów jest niezwykle ważna — pozwala ona zapobiec wystąpieniu w przyszłości niekorzystnych zmian w zakresie funkcji poznawczych.

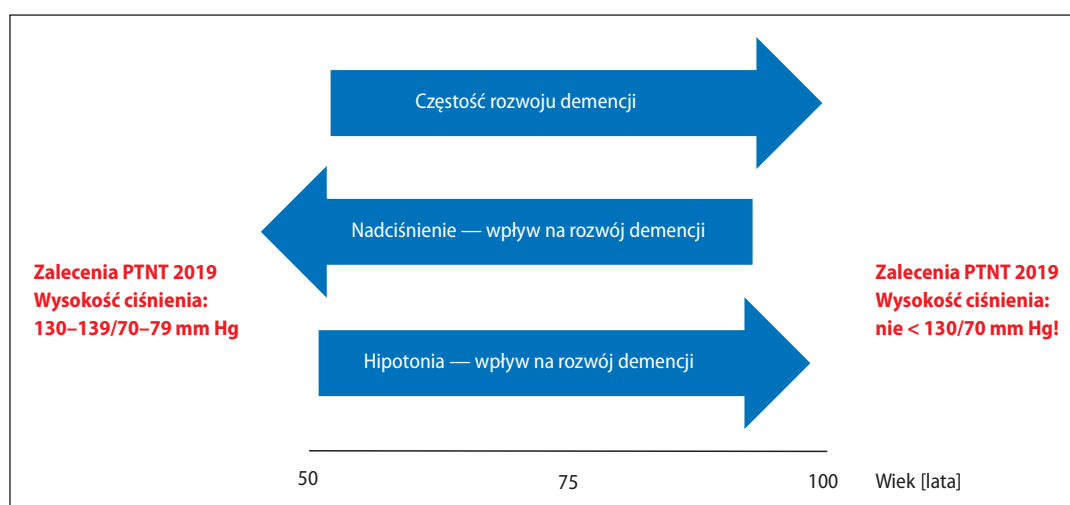
Analiza badania Pol-Fokus, obejmującego około 2 tysięcy chorych w wieku podeszłym i bardzo podeszłym, wykazała, że gorsza kontrola ciśnienia tętniczego wiąże się z bardziej wyrażonymi zaburzeniami funkcji poznawczych i bardziej nasilonymi zaburzeniami nastroju [47]. Abell i wsp. stwierdzili, że u pacjentów w wieku 50 lat ciśnienie skurczowe ≥ 130 mm Hg, które jest poniżej tradycyjnego progu ≥ 140 mm Hg stosowanego do definiowania nadciśnienia, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem demencji i że u tych chorych zwiększone ryzyko było niezależne od współistnienia choroby sercowo-naczyniowej [48]. Dane pochodzące z kohorty badania Framingham sugerują, że subtelne naczyniowe uszkodzenie mózgu u pacjentów z nadciśnieniem rozwija się podstępnie w ciągu życia i jest widoczne już u młodych osób [49].

Badanie SPRINT MIND przeprowadzono w 102 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Portoryko. Obejmowało ono 9361 chorych w wieku powyżej 50. rż. z nadciśnieniem tętniczym, ale bez współistniejącej cukrzycy i udaru mózgu w wywiadzie. Uczestników losowo przydzielono do grupy intensywnie leczonej, w której docelowa wartość skurczowego ciśnienia krwi miała wynosić poniżej 120 mm Hg ($n = 4678$) lub do grupy standardowo leczonej, której miała ona wynosić poniżej 140 mm Hg ($n = 4683$). Po ponad 5-letniej obserwacji otępienie w grupie intensywnie leczonej wystąpiło w 7,2 przypadkach na 1000 osobolat podczas gdy w grupie leczonej standardowo było to 8,6 przypadków [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 0,83; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,67–1,04]. Nie osiągnięto istotności statystycznej z powodu małej liczebności odnotowanych przypadków demencji (149 vs. 176),

bowiem badanie SPRINT zostało przedwcześnie zakończone. Należy jednak podkreślić, że intensywne kontrole ciśnienia istotnie zmniejszyły ryzyko łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (14,6 vs. 18,3 przypadków na 1000 osobolat; HR: 0,81; 95% CI: 0,69–0,95) oraz łączny odsetek łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych lub demencji (20,2 vs. 24,1 przypadków na 1000 osobolat) (HR: 0,85; 95% CI: 0,74–0,97) [50]. Odwrotne wyniki przyniosło badanie HOPE-3, w którym nie wykazano istotnego zmniejszenia ryzyka zaburzeń poznawczych lub demencji przy skojarzonej terapii przeciwnadciśnieniowej z zastosowaniem kandesartanu i hydrochlorotiazynu oraz rosuwastatyny w porównaniu z placebo [51]. Odpowiedzią na pytanie, jaki jest wpływ leczenia hipotensyjnego na zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie, mogą być wyniki metaanalizy Hughes'a i wsp. opublikowanej w 2020 r. [52]. Objęła ona 14 randomizowanych badań klinicznych, w których wzięło udział blisko 100 000 pacjentów. Średni wiek uczestników wynosił 69 lat, a średni czas obserwacji obejmował 49,2 miesiąca. Obniżenie ciśnienia krwi za pomocą leków hipotensyjnych w porównaniu z grupą kontrolną spowodowało istotne zmniejszenie ryzyka otępienia lub zaburzeń funkcji poznawczych [7,0% vs. 7,5% pacjentów w średnim okresie obserwacji wynoszącym ponad 4 lata; iloraz szans (OR, *odds ratio*): 0,93 (95% CI: 0,88–0,98); bezwzględne zmniejszenie ryzyka 0,39% (95% CI: 0,09–0,68%) i zmniejszenie pogorszenia funkcji poznawczych (20,2% vs. 21,1%; OR: 0,93 (95% CI: 0,88–0,99)], bezwzględne zmniejszenie

ryzyka 0,71% (95% CI: 0,19–1,2%)]. Wyniki tej metaanalizy pokazały, jak ważne jest skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego do zalecanych wartości. Podsumowując — dotychczas przeprowadzono wiele badań dokumentujących, że nadciśnienie jest ważnym czynnikiem ryzyka zaburzeń poznawczych i demencji. Szczegółowa analiza tych danych pokazuje, że sprawcą tych powikłań jest podwyższone ciśnienie w wieku średnim, a im starszy jest pacjent, tym mniej ważny staje się czynnik ryzyka, jakim jest nadciśnienie. W miarę starzenia się u pacjentów podwyższone ciśnienie stopniowo staje się coraz mniej istotnym czynnikiem ryzyka demencji, a zbyt niskie ciśnienie coraz częściej staje się głównym czynnikiem hemodynamicznym opisywanych zaburzeń [53] (ryc. 2).

Peters i wsp. u 3121 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 80. rż. (populacja badania HYVET) przeanalizowali, czy istnieje związek między hipotonią ortostatyczną zaburzeniami funkcji poznawczych i otępieniem. W badaniu tym zaobserwowali, że ortostatyczny spadek ciśnienia skurczowego o co najmniej 15 mm Hg i/lub spadek ciśnienia rozkurczowego o 7 mm Hg wiązały się ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych o 36% (HR: 1,36, 95% CI: 1,15–1,59). Gdy razem wystąpiły jakikolwiek spadek ciśnienia skurczowego przekraczający 15 mm Hg i jakikolwiek spadek ciśnienia rozkurczowego o ponad 7 mm Hg w pozycji stojącej oraz pojawiały się objawy neurologiczne, ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych było zwiększone o 56%, a ryzyko demencji



Rycina 2. Wpływ hipotonii i nadciśnienia tętniczego na zaburzenia funkcji poznawczych. Na podstawie: [53]. PTNT — Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

o 79%. Badacze ci dokonali także metaanalizy łączącej wyniki badania HYVET z innymi doniesieniami i stwierdzili, że hipotonia ortostatyczna wiąże się ze zwiększeniem ryzyka demencji o 21% [54]. Częstość występowania hipotonii ortostatycznej wzrasta z wiekiem. U osób powyżej 65 roku życia występuje ona u 14–30% populacji ogólnej [55]. Hipotonia bardzo często towarzyszy niektórym schorzeniom neurologicznym, u osób z cukrzycą występuje u 12 do 28%, a w domach opieki dla osób w podeszłym wieku stwierdza się ją u prawie 59% badanych [56, 57]. W badaniu *Honolulu Heart Program*, którym objęto 3522 osoby w wieku 71–93 lat wykazano, że śmiertelność osób z niedociśnieniem ortostatycznym była wyższa o 64%. Hipotonia ortostatyczna częściej występowała u osób palących papierosy, z przebyłym udarem mózgu lub z współistniejącym niedokrwieniem serca czy cukrzycą, a była istotnie mniejsza u osób z większą aktywnością fizyczną [58]. Ma to duże implikacje kliniczne i powinno być brane pod uwagę przy wdrażaniu leczenia hipotensyjnego w grupie chorych w wieku podeszłym. Wyniki badań sugerują wybór leków o stabilnym działaniu obniżającym ciśnienie krwi w ciągu całej doby, a więc takich o długim okresie działania z wysokim wskaźnikiem T/P (*trough:peak ratio*).

Dlaczego nadciśnienie i niedociśnienie zwiększają ryzyko demencji?

W procesie tym z pewnością kluczową rolę odgrywa regulacja przepływu mózgowego. W badaniu kohortowym obejmującym 4795 uczestników (mediana wieku 61,3 roku), obserwowanych przez blisko 7 lat wykazano, że hipoperfuzja naczyń mózgowych oceniana w rezonansie magnetycznym wiązała się z istotnym przyspieszonym spadkiem funkcji poznawczych oraz zwiększonym ryzykiem demencji [59].

Od dawna wiadomo, że nadciśnienie tętnicze jest silnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy we wszystkich naczyniach tętniczych niezależnie od ich kalibru. Długotrwałe nadciśnienie w średnim wieku zwiększa wielokrotnie ryzyko zaawansowanych zmian miażdżycowych w późniejszym życiu. Ryzyko ChA i otępienia naczyniopochodnego jest trzykrotnie wyższe u pacjentów z zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi [60]. U pacjentów w wieku podeszłym dochodzi do zwiększonej sztywności naczyń oraz zaburzeniom ulegającym mechanizmy

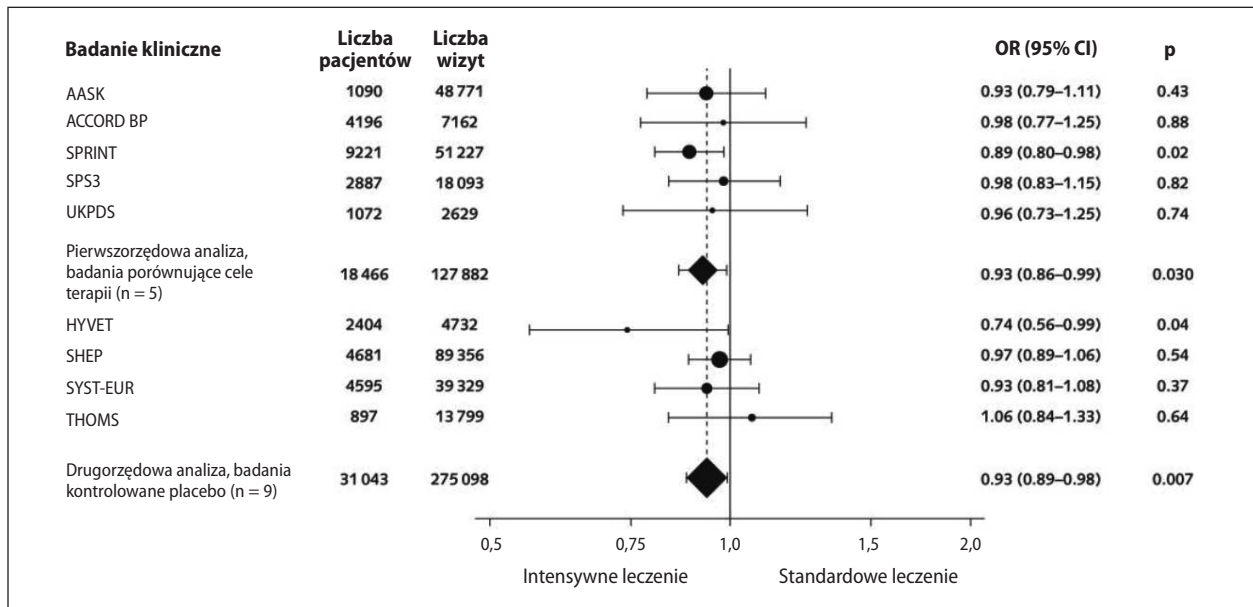
autonomicznej regulacji przepływu mózgowego. Z tego powodu oprócz nadciśnienia i niedociśnienia bardzo ważna jest także podwyższona zmienność ciśnienia. Na parametr ten zwracają uwagę Oshi i wsp. Badacze stwierdzili, że u blisko 1700 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 60. rż. zwiększona zmienność ciśnienia w pomiarach domowych, niezależnie od wysokości średniego ciśnienia, była silnym czynnikiem ryzyka dla rozwoju otępienia z wszystkich przyczyn, otępienia naczyniowego i ChA [61]. Związek między nasiloną zmiennością ciśnienia tętniczego a pogorszeniem funkcji poznawczych w grupie osób w wieku 40–75 lat wykazali również Zhou i wsp. w badaniu będącym częścią programu *Maastricht Study* [62]. Także Fujiwara i wsp. stwierdzili, że u osób powyżej 80. rż. zmienność ciśnienia korelowała z pogorszeniem funkcji poznawczych [63].

Podsumowując, nadmierne spadki ciśnienia, a co się z tym wiąże jego duża zmienność w populacji ludzi w podeszłym wieku, nie tylko wpływają negatywnie na funkcje poznawcze, jak wykazali wcześniej cytowani Streit i Peters, ale wiążą się także ze zwiększoną częstością: depresji [64], majaczenia [65] czy wreszcie upadków i złamań [66].

Celem metaanalizy Roush i wsp. obejmującej 16 badań klinicznych była odpowiedź na pytanie czy korzyści z intensywnego leczenia hipotensyjnego zależą od wieku chorych. W badaniu tym wykazano, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych było około 14,4% mniejsze w grupie chorych leczonych intensywnie (wartość ciśnienia skurczowego oscylowała w przedziale 120–140 mm Hg). Jednocześnie dowiedziono, że największe korzyści z intensywnego leczenia odnosili starsi pacjenci (średnia wieku 77 lat) niż młodszy (średnia wieku 61 lat), zwłaszcza pod względem redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych [ryzyko względne (RR, *relative risk*): 0,767, $p = 0,025$] i redukcję incydentów niewydolności serca (RR: 0,626, $p = 0,043$) [67].

Czy należy się obawiać intensywnego leczenia hipotensyjnego u pacjentów w wieku podeszłym?

Chociaż intensywna terapia hipotensyjna skutkuje zmniejszeniem częstości incydentów sercowo-naczyniowych, to wśród lekarzy praktyków pojawiają się obawy, że może się wiązać ze zwiększeniem czę-



Rycina 3. Wpływ intensywnego leczenia hipotensyjnego na ryzyko hipotonii ortostaticznej. Na podstawie: [68]

stości występowania hipotonii ortostaticznej. Zatem, czy należy się obawiać intensywnego leczenia hipotensyjnego u pacjentów w wieku podeszłym? Na to pytanie odpowiedziała metaanaliza Jurashek i wsp., której wyniki opublikowano w 2021 r. Jej celem była ocena związku między intensywną terapią hipotensyjną a występowaniem hipotonii ortostaticznej. W sumie przeanalizowano 9 dużych prób klinicznych, w których udział wzięło 18 466 pacjentów w średnim wieku 65 lat. W 5 badaniach randomizacja dotyczyła różnych celów terapeutycznych (leczenie intensywne vs. standardowe), w 4 badaniach randomizacja dotyczyła leczenia aktywnego i placebo. Hipotonię ortostaticzną zdefiniowano jako spadek ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub więcej, lub ciśnienia rozkurczowego o 10 mm Hg lub więcej po zmianie pozycji z siedzącej na stojącą. Intensywne leczenie zdefiniowano jako osiągnięcie skurczowego ciśnienia < 120–130 mm Hg, tradycyjne leczenie jako ciśnienie skurczowe < 140–150 mm Hg. Wykazano, że intensywne leczenie hipotensyjne zmniejszało wręcz ryzyko hipotonii ortostaticznej o 7% [OR: 0,93 (95% CI: 0,86–0,99)] (ryc. 3).

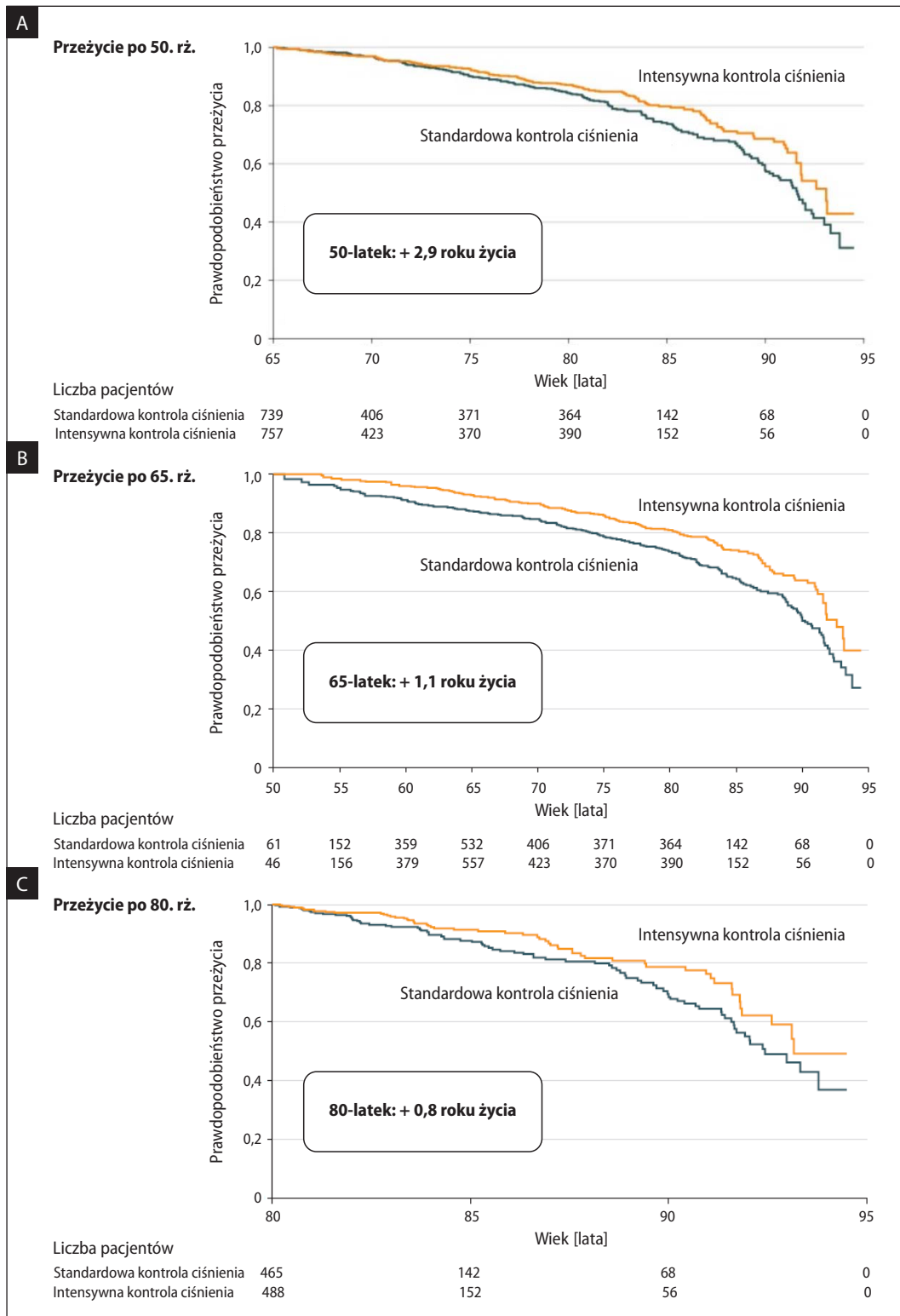
W łącznej analizie badań porównujących mniej lub bardziej rygorystyczne cele terapeutyczne oraz badań porównujących leczenie aktywne z placebo intensywne leczenie hipotensyjne także wiązało się z istotnie mniejszą częstością występowania hipotonii ortostaticznej — różnica wynosiła także

7%. U chorych bez współistniejącej cukrzycy intensywne leczenie hipotensyjne wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania hipotonii ortostaticznej (OR: 0,9, 95% CI: 0,83–0,98). W metaanalizie tej nie wykazano, aby wpływ intensywnej terapii hipotensyjnej na zmniejszenie częstości występowania hipotonii ortostaticznej zależał od wieku (pacjenci ≤ 75. rż. vs. >75. rż.), płci, wartości ciśnienia tętniczego przed włączeniem do badania, przebytego udaru mózgu, obecności przewlekłej choroby nerek, współistnienia otyłości i innej choroby układu krążenia w wywiadzie [68]. We wspomnianej metaanalizie istotne znaczenie miały wyniki badania SPRINT MIND [69].

Analiza badania SPRINT przyniosła jeszcze jedną ciekawą obserwację. Intensywne leczenie hipotensyjne u 50-latków wydłużało przeżycie o 2,9 roku, u 65-latków — o 1,1 roku, a u 80-latków — o 0,8 roku [70] (ryc. 4).

Wyniki omawianych badań jednoznacznie wykazują, że u pacjentów w wieku starszym intensywne leczenie hipotensyjne wcale nie prowadzi do zwiększenia ryzyka hipotonii ortostaticznej, a przez redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego istotnie wpływa na wydłużenie życia seniorów.

W stałej opiece nad pacjentem z nadciśnieniem w wieku podeszłym nie można zapominać o częstej kontroli ciśnienia i ocenie jego zmienności, powtarzaniu pomiarów ciśnienia w pozycji siedzącej i po pionizacji. Ważne jest także w tej grupie chorych



Rycina 4A–C. Porównanie wpływu intensywnej i standardowej terapii hipotensyjnej na wydłużenie życia u chorych na nadciśnienie tętnicze. Na podstawie: [70]

unikanie stosowania leków hipotensyjnych z grupy beta-blokerów, alfa-blokerów, krótkodziałających diuretyków. Ostrożnie należy stosować blokery

układu renina–angiotensyna. Należy także pamiętać o tym, że niektóre leki stosowane w ChP i powszechnie stosowane w tej grupie pacjentów leki

psychotropowe, w tym benzodiazepiny, zwłaszcza o działaniu nasennym, mogą także powodować ortostatyczne spadki ciśnienia. Z tego powodu tak ważne jest, co podkreślono w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 r., aby u pacjentów w wieku podeszłym nie obniżać ciśnienia poniżej 130/70 mm Hg [71].

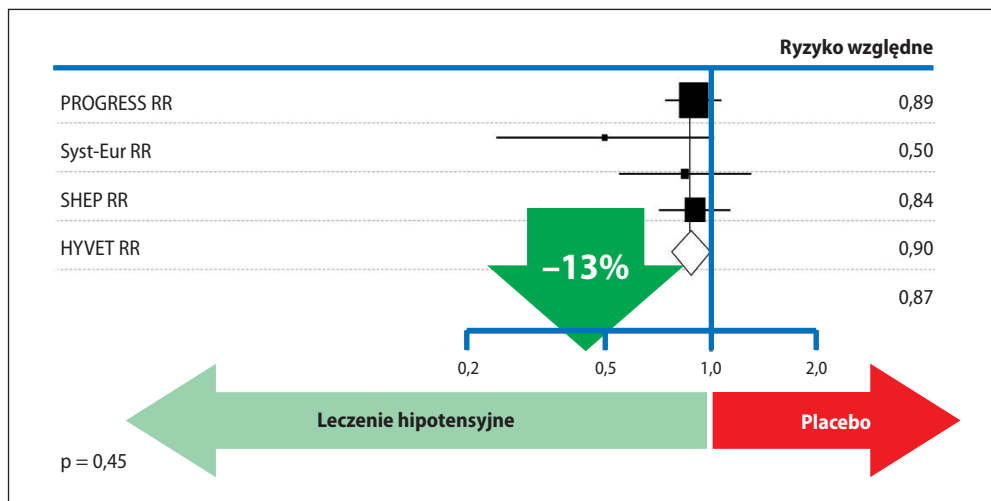
Długo trwały także dyskusje, czy należy obniżać podwyższone ciśnienie tętnicze u osób w wieku 80 i więcej lat, a jeśli tak — to do jakiej wartości. Wyniki licznych badań przeprowadzonych do końca XX w., oceniających terapię hipotensyjną u osób w wieku powyżej 80. rż. wykazywały, że choć obniżenie ciśnienia tętniczego istotnie zmniejszało liczbę udarów mózgu, to zwiększało śmiertelność ogólną [72], zaś u osób w wieku powyżej 85 lat (wiek bardzo podeszły) to niskie ciśnienie skurczowe (a nie wysokie) wiązało się z większym ryzykiem rozwoju demencji. Kontrowersje budził zatem fakt, czy nadciśnienie tętnicze u osób w wieku podeszłym wymaga terapii hipotensyjnej i czy jednak nie wpływa negatywnie na zaburzenia funkcji poznawczych. W celu ostatecznego wyjaśnienia zasadności terapii nadciśnienia u najstarszych chorych zaplanowano randomizowane, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badanie HYVET, w którym uczestniczyło 195 ośrodków z 13 krajów. Badanie przerwano przedwcześnie, po średnio 2,1 roku obserwacji, z powodu wymiernych korzyści w grupie aktywnie leczonej. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 80 lat, z nadciśnieniem tętniczym definiowanym jako wartości ciśnienia skurczowego ≥ 160 mm Hg i rozkurczowego w granicach 90–109 mm Hg. Jednak po trzech latach, w 2003 r. zmieniono kryterium wartości ciśnienia rozkurczowego na < 110 mm Hg, co pozwoliło na włączenie pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Kryterium ciśnienia skurczowego w czasie pionizacji podczas trwania całego badania pozostawało niezmiennione i wynosiło ≥ 140 mm Hg. Po randomizacji pacjentom podawano indapamid SR 1,5 mg lub placebo. Podczas każdej wizyty, jeśli u pacjenta nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia tętniczego, dodawano peryndopryl w dawce 2 mg, a następnie 4 mg, albo placebo. Za docelową wartość ciśnienia tętniczego przyjęto ciśnienie skurczowe < 150 mm Hg i rozkurczowe < 80 mm Hg. Do fazy placebo przed randomizacją zostało włączono 4761 pacjentów, z czego 3845 losowo przydzielono do jednej z dwóch grup. Obie grupy badane

wyjściowo nie różniły się istotnie. Rozpiętość wieku na początku badania wynosiła od 80 do 105 lat, z czego 73% pacjentów była w wieku 80–84 lata, 22,4% w wieku 85–89 lat, 4,6% w wieku ≥ 90 lat. Ponad 90% pacjentów wiedziało, że choruje na nadciśnienie tętnicze, z czego 1/3 nie była wcześniej leczona. W grupie leczonej aktywnie zaobserwowano redukcję liczby udarów mózgu (RR: 0,59; 95% CI: 0,40–0,88; $p = 0,009$) i — nieoczekiwanie — mniejszą liczbę zgonów z wszystkich przyczyn (RR: 0,76; 95% CI: 0,62–0,93; $p = 0,007$). Średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mierzone na siedząco obniżyły 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. Średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mierzone na stojąco obniżyły 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. W konsekwencji średnia różnica ciśnienia skurczowego i rozkurczowego pomiędzy grupami po dwóch latach obserwacji wyniosła $15,0/6,1$ mm Hg [7]. Szczegółowa analiza wyników podgrup badania HYVET wykazała, że aktywne leczenie z zastosowaniem indapamidu zmniejszyło całkowitą śmiertelność o 29% (95% CI: 13–32, $p = 0,001$). Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych została zredukowana o 27% (95% CI: 3–45, $p = 0,029$), a częstość udaru mózgu zakończonego zgonem spadła o 45% (95% CI: 8–67, $p = 0,022$). Zaobserwowano także, na granicy istotności statystycznej, zredukowanie o 68% częstości niewydolności serca zakończonej zgonem ($p = 0,05$) i zmniejszenie śmiertelności sercowej o 40% ($p = 0,077$). Ponadto odnotowano istotną redukcję wszystkich udarów mózgu o 34% (95% CI: 5–54, $p = 0,026$) i zmniejszenie liczby epizodów zaostrzenia niewydolności serca o 72% (95% CI: 52–83, $p < 0,001$). Liczba wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych zmniejszyła się o 27% (95% CI: 12–40, $p < 0,001$) [73].

Jak bezpiecznie leczyć pacjentów z nadciśnieniem w wieku podeszłym?

Diuretyki

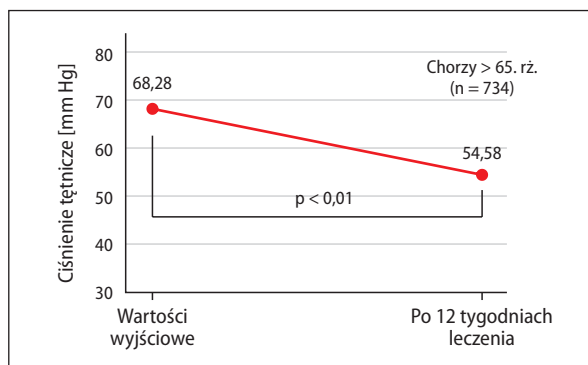
Po opublikowaniu wyników opisanego wyżej badania HYVET u pacjentów z nadciśnieniem w wieku podeszłym mocną pozycję zyskał indapamid.



Rycina 5. Wpływ leczenia hipotensyjnego na ryzyko rozwoju demencji. Na podstawie: [74]

U części chorych objętych tych badaniami oceniano również wpływ leczenia hipotensyjnego na zdolności poznawcze chorych z nadciśnieniem tętniczym (badanie HYVET-COG) [74]. Zaobserwowano nieistotnie statystycznie zmniejszenie częstości otępienia o 14%. Z dużym prawdopodobieństwem można przypuszczać, że dłuższe badanie obejmujące większą liczbę chorych wykazałoby istotne zahamowanie rozwoju upośledzenia funkcji poznawczych. Gdy wyniki badania HYVET-COG połączono z wynikami trzech innych badań, w których porównywano leczenie farmakologiczne ze stosowaniem placebo u chorych w wieku podeszłym i bardzo podeszłym, stwierdzono, że leczenie hipotensyjne wiąże się z istotnym, 13-procentowym zmniejszeniem ryzyka rozwoju demencji [74] (ryc. 5). W badaniu Grodzickiego i wsp. w populacji pacjentów wieku podeszłym, powyżej 65 r.ż., indapamid o powolnym uwalnianiu istotnie redukowało ciśnienie tętna, co jak omówiono wcześniej korzystnie wpływa na ryzyko wystąpienia otępienia (ryc. 6).

W wytycznych PTNT z 2019 r. i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z 2018 r. podkreślono, że u pacjentów w wieku podeszłym w monoterapii należy zastosować diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy lub dihydropirydynowego antagonistę wapnia, albo ich połączenie [71, 75]. Czy we współczesnej farmakoterapii nadciśnienia faktycznie jest miejsce dla diuretyków tiazydowych (hydrochlorotiazyd) i czy nie powinno się preferować diuretyki tiazydopodobne (indapamid)? Odpowiedź na to pytanie można znaleźć między innymi w metaanalizie Chen



Rycina 6. Wpływ leczenia indapamidem SR na wartości ciśnienia tętna u pacjentów w wieku podeszłym. Na podstawie: [77]; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

i wsp. [76]. Na podstawie 19 randomizowanych badań klinicznych, w których wzięło udział 112 113 pacjentów, wykazano, że tylko diuretyki tiazydopodobne (w tym indapamid) istotnie redukują o 18% ryzyko udarów, o 22% zmniejszają liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych i o 43% redukują ryzyko zaostrzenia niewydolności serca. Jednocześnie wykazano, że klasyczne diuretyki tiazydowe (w tym hydrochlorotiazyd) o 3% zwiększały ryzyko udarów (wartość nieznamienna statystycznie) oraz w sposób nieistotny wpływały na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych (o 8%) i epizodów niewydolności serca (o 29%) (ryc. 7).

Dodatkowo w subanalizie badania INVEST wykazano, że każde 6 miesięcy leczenia hydrochlorotiazydem zwiększało ryzyko rozwoju cukrzycy o 16% [78].

		Indapamid Diuretyk tiazydopodobny	HCTZ Diuretyk tiazydowy
Skuteczność hipotensyjna		↑ 54%	vs. HCTZ
Czas działania		24 h	8 h
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Udar mózgu	-18%	+3% (NS)
	Zdarzenia sercowe	-22%	-8% (NS)
	Niewydolność serca	-43%	-29% (NS)
Neutralność metaboliczna		TAK	NIE

Rycina 7. Porównanie działania indapamid i hydrochlorotiazidu (HCTZ). Na podstawie: [67, 77]. NS (*non significant*) — nieznamienne statystycznie

Należy podkreślić, że diuretyków pętlowych nie powinno się stosować jako leki pierwszego wyboru u pacjentów w wieku podeszłym z uwagi na ich gwałtowne i krótkotrwałe działanie hipotensyjne.

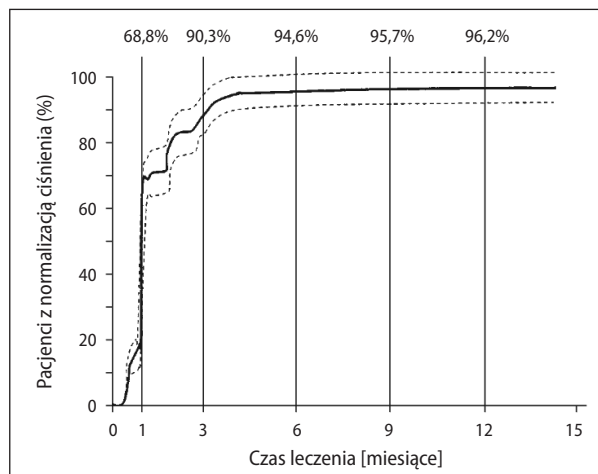
Połączenie diuretyku z blokerem układu RAA

W cytowanych wcześniej badaniach z udziałem indapamid zgodnie z protokołem rozszerzano terapię o połączenie z peryndoprylem. Jest to dobra opcja terapeutyczna także w grupie chorych w wieku podeszłym. Taki wybór potwierdzają liczne badania kliniczne. Na przykład celem metaanalizy, która ukazała się w 2019 r. na łamach „Journal of Hypertension”, była ocena wpływu leczenia indapamidem (w monoterapii lub w połączeniu z peryndoprylem) w porównaniu z placebo na śmiertelność całkowitą, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udary mózgu zakończone zgonem. Włączono do niej cztery duże badania kliniczne: badanie PATS (dwuletnie chińskie badanie, w którym podawano indapamid w dawce 2,5 mg jeden raz dziennie), badanie PROGRESS (czteroletnie międzynarodowe badanie, w którym podawano indapamid w dawce 2,5 mg oraz peryndopryl w dawce 4 mg pacjentom po udarze niedokrwiennym lub przemijającym niedokrwienu mózgu), badanie HYVET (dwuletnie międzynarodowe badanie z udziałem osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem, w którym podawano indapamid SR w dawce 1,5 mg opcjonalnie z peryndoprylem w dawce 2–4 mg) oraz badanie ADVANCE (czteroletnie międzynarodowe badanie z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, w którym podawano peryndopryl w dawce 4 mg i indapamid w dawce 1,25 mg). W stosunkowo zróżnicowanych

populacjach pacjentów leczenie indapamidem prowadziło do zmniejszenia ryzyka śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny o 15% (HR: 0,85; 95% CI: 0,77–0,94; $p = 0,0012$), zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej o 21% (HR: 0,79; 95% CI: 0,70–0,90, $p < 0,001$) i zmniejszenia częstości udaru mózgu zakończonego zgonem o 37% (HR: 0,63; 95% CI: 0,51–0,78, $p < 0,001$) [77].

Od jakiej dawki indapamid w połączeniu z peryndoprylem należy rozpocząć leczenie u osób w wieku podeszłym? Z uwagi na ryzyko hipotonii u osób w wieku podeszłym (opisane powyżej) należy rozważyć zastosowanie dawki zredukowanej o połowę. Taki schemat leczenia został przebadany przez Chalmers'a i wsp. W swoim badaniu ocenili oni długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego zawierającego zredukowane dawki peryndoprylu (2 mg) i indapamid (0,625 mg) jako leczenie pierwszego rzutu u osób w podeszłym wieku (pacjenci w wieku 65–85 lat, z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem pierwotnym lub izolowanym nadciśnieniem skurczowym). Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia krwi między 0. a 60. tygodniem leczenia. Po roku leczenia (*intent-to-treat*) skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej zostało obniżone o $23,0 \pm 15,3$ mm Hg i $13,3 \pm 9,4$ mm Hg. Średnie spadki ciśnienia skurczowego krwi były podobne w grupie pacjentów z nadciśnieniem samoistnym i izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Po jednym miesiącu leczenia uzyskano normalizację ciśnienia u 68,8% chorych, a po 3, 6, 9, 12 miesiącach u odpowiednio 90,3%, 94,6%, 95,7%, 96,2% pacjentów [79] (ryc. 8).

Skuteczność i bezpieczeństwo takiej terapii były podobne w podgrupach pacjentów poniżej i powy-



Rycina 8. Skuteczność leczenia hipertensyjnego opartego na zredukowanej dawce perindoprilu (2 mg) i indapamidu (0,625 mg) u pacjentów w wieku podeszłym. Na podstawie: [80]

żej 75. rż. Wyniki tego badania sugerują potrzebę wydłużenia nawet do 3 miesięcy odstępu między eskalacją intensywności leczenia farmakologicznego w populacji osób starszych [79].

Dodatkowo w cytowanym już badaniu PROGRESS, którym objęto około 6000 chorych w średnim wieku powyżej 60. rż., wykazano korzyści leczenia peryndoprylem z indapamidem, wynikające z istotnego zmniejszenia częstości pogorszenia funkcji poznawczych [80]. Z kolei w badaniu SCOPE (obejmującym chorych w wieku 70–89 lat) nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości rozwoju otępienia między grupami leczonymi kandesartanem a przyjmującymi placebo. Odnotowano jedynie korzystny wpływ leczenia kandesartanem tylko u pacjentów z wyjściowo obniżonym wynikiem oceny funkcji poznawczych (*Mini-Mental State Examination* ≤ 28) [81]. Można zatem zaproponować tezę, że inhibitory konwertazy angiotensyny różnią się od sartanów także wpływem na funkcje poznawcze.

Antagoniści wapnia

U chorych z nadciśnieniem tętniczym oprócz diuretyków bardzo często stosuje się leki z grupy antagonistów wapnia, zwłaszcza ich pochodne dihydropirydynowe. Ich skuteczność potwierdzono w badaniu *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) [82]. Wykazano w nim, że leczenie z zastosowaniem nitrendypiny powodowało zmniejszenie o ponad 50% ryzyka zawałów serca i o 42% udarów mózgu u chorych z nadciśnieniem tętniczym w wieku po-

wyżej 60 lat. Leczenie nitrendypiną oprócz redukcji częstości udarów pozwoliło uzyskać także spadek ryzyka wystąpienia objawów otępiennych o 55%. W szczegółowej analizie wykazano, że istotnie statystycznie zmniejszyła się nie tylko liczba chorych z otępieniem wywołanym zmianami naczyniowymi typowymi dla nadciśnienia tętniczego, lecz spadła także liczba osób z rozpoznaną ChA. Tak korzystne wyniki tego badania skłoniły do jego przedłużenia. Ze względów etycznych wszystkim (także chorym z grupy otrzymującej placebo) podawano nitrendypinę. W kolejnych latach obserwacji zwiększyła się jeszcze różnica ryzyka rozwoju zmian otępiennych na korzyść osób od początku leczonych nitrendypiną. Te korzystne wyniki wiązały się ze stosowaniem dihydropirydynowej pochodnej antagonisty wapnia i nie mogły być wytłumaczone tylko odnotowaną różnicą ciśnienia między grupą leczoną aktywnie a grupą przyjmującą placebo.

Z kolei Wang i wsp. przeanalizowali 12 badań klinicznych, w których 94 338 pacjentów przyjmowało amlodypinę. Leczenie amlodypiną pozwalało uzyskać lepszą protekcję przeciw udarom mózgu — w porównaniu z placebo o -37% ($p = 0,06$), w porównaniu z sartanami o -16% ($p = 0,02$), a w porównaniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny o -18% ($p = 0,004$) [83].

Wykazano również, że amlodypina w monoterapii korzystnie wpływa także na zmniejszenie zmienności ciśnienia tętniczego [84]. Zmienność ta według analizy Howard i wsp. jest tym większa, im więcej preparatów przyjmuje chory [85]. Jest to więc kolejny argument za ograniczaniem liczby przyjmowanych tabletek i stosowaniu preparatów złożonych, by nie tylko pozytywnie wpływać na kontrolę wartości ciśnienia tętniczego, ale także na jego zmienność.

Połączenie diuretyku z amlodypiną

Jak już wspomniano, w wytycznych PTNT z 2019 r. u chorych w wieku podeszłym z nadciśnieniem tętniczym I stopnia zaleca diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe i dihydropirydynowych antagonistów wapnia jako leki pierwszego rzutu. Te grupy leków można stosować także w monoterapii. Według tychże wytycznych w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, w omawianej grupie wiekowej preferowanym preparatem złożonym powinien być lek stanowiący połączenie diuretyku tiazydopodobnego i dihydropirydynowego

antagonisty wapnia [71]. Warto zaznaczyć, że również w wytycznych towarzystw europejskich ESH i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2018 r. rekomendowano stosowanie połączenia diuretyku tiazydopodobnego i dihydropirydynowego antagonisty wapnia u chorych w wieku podeszłym, zwłaszcza w przypadku występowania izolowanego nadciśnienia skurczowego [75]. Na taki kształt wytycznych wpłynęły wyniki między innymi badania *Effects of a Fixed Combination of Indapamide sustained-release with amlodipine on blood pressure in hypertension* (EFFICIENT), do którego włączono 196 chorych w średnim wieku 52,3 roku ze świeżo rozpoznany nadciśnieniem II lub III stopnia (65%) lub chorych leczonych wcześniej antagonistą wapnia, u których nie osiągnięto spadku ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg. To wieloośrodkowe, prospektywne, porównawcze, niekontrolowane placebo badanie IV fazy trwało 45 dni. Uzyskano zmniejszenie ciśnienia skurczowego o $28,5 \pm 2,1$ mm Hg (95% CI: 26.4–30.6) i rozkurczowego o $15,6 \pm 1,1$ mm Hg (95% CI: 14.5–16.7). Zaobserwowano dobrą kontrolę ciśnienia ($< 140/90$ mm Hg) u 85% pacjentów w całej grupie, u 87% w grupie wcześniej nieleczonej i u 82% w grupie leczonej wcześniej antagonistą wapnia [86] (ryc. 9).

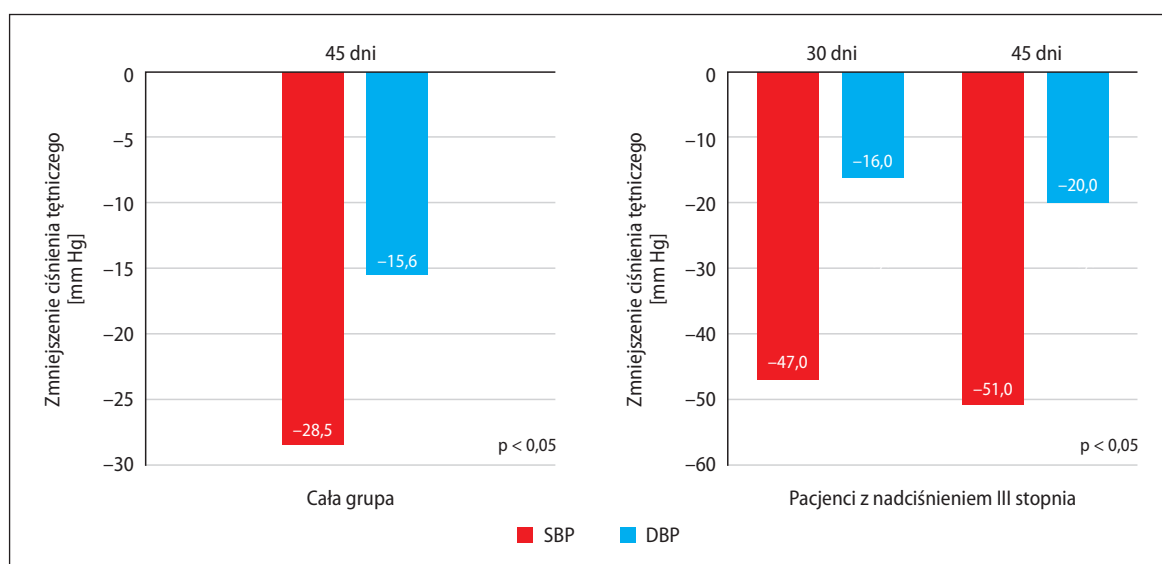
W badaniu EFFICIENT, w obserwacji 45-dniowej, u chorych leczonych z zastosowaniem połączenia in-

dapamidu i amlodypiny wykazano istotne obniżenie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza skurczowego. Z kolei w badaniu NESTOR w grupie pacjentów leczonych indapamidem i amlodypiną w dawce 5 mg uzyskano istotny spadek ciśnienia o 20,1/10,1 mm Hg ($p < 0,001$), a w porównaniu z monoterapią indapamidem — spadek o 10,0/6,0 mm Hg ($p < 0,001$). Po zwiększeniu dawki amlodypiny do 10 mg uzyskano zmniejszenie ciśnienia o 26,1/12,5 mm Hg. Kontrola ciśnienia była lepsza w grupie chorych leczonych indapamidem i amlodypiną niż pacjentów przyjmujących enalapryl z amlodypiną i wynosiła odpowiednio 86% i 78%. W badaniu tym udowodniono także korzystny wpływ tego połączenia na zmniejszenie ciśnienia tętna, związane (jak już opisano wcześniej) z istotnym z ryzykiem wystąpienia otępienia [86].

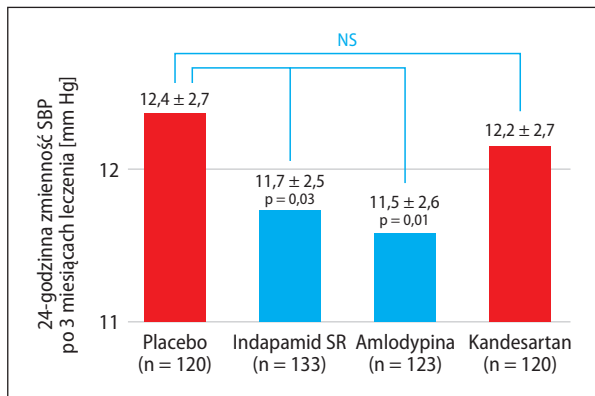
Połączenie indapamidu i amlodypiny — dwóch długodziałających leków hipotensyjnych korzystnie wpływa także na zmniejszenie zmienności ciśnienia tętniczego [87]. To pozytywne działanie tych leków udowodniono między innymi w badaniu X-Cellent (ryc. 10).

Podsumowanie

Zaburzenia pamięci są jedną z częstszych nieprawidłowości stwierdzanych u osób w wieku podeszłym. Dominującą przyczyną zaburzeń jest demencja typu alzheimerowskiego (ok. 60%), demencja naczynio-



Rycina 9. Zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego u chorych leczonych preparatem złożonym z indapamidem i amlodypiną w badaniu EFFICIENT. Na podstawie: [86]. SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze



Rycina 10. Wpływ leczenia różnymi lekami hipotensyjnymi na zmienność ciśnienia tętniczego (BPV) w badaniu X-Cellent. Na podstawie: [87]. NS (*non significant*) — nieznamienne statystycznie; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

pochodna odpowiada za 15–20% przypadków, pozostałe to postaci mieszane. Jednym z podstawowych objawów jest osłabienie zdolności zapamiętywania. Z upływem czasu stan otępienia ulega nasileniu, a zaburzeniom poznawczym i psychicznym towarzyszy postępujące zniedołężnienie somatyczne, prowadzące w fazie końcowej do unieruchomienia chorego w łóżku i zdania go na całkowitą opiekę otoczenia. Leczenie otępienia naczyniopochodnego sprowadza się do przeciwdziałania czynnikom ryzyka udaru mózgu i leczenia nadciśnienia tętniczego, a także cukrzycy oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano jednoznacznie, że leki hipotensyjne mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia otępienia. Wybierając terapię dla pacjentów w wieku podeszłym, należy pamiętać także o wpływie na ciśnienie tętna i zmienność ciśnienia tętniczego, gdyż udowodniono, że ich podwyższone wartości wiążą się z wyższym ryzykiem wystąpienia otępienia. W wytycznych wskazuje się na korzyści stosowania połączenia diuretyku tiazydopodobnego (indapamidu) oraz antagonisty wapnia (amlodypiny) w tej grupie wiekowej. W populacji osób w podeszłym wieku szczególne korzyści przynosi także leczenie skojarzone inhibitorem konwertazy angiotensyny (perindoprylem) i diuretykiem tiazydopodobnym (indapamidem), zwłaszcza u pacjentów z zespołem metabolicznym.

Podziękowanie

Artykuł powstał we współpracy z firmą Servier Polska sp. z o.o.

Piśmiennictwo

1. Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia practice guidelines. *Age Ageing*. 2014; 44(1): 25–33, doi: [10.1093/ageing/afu143](https://doi.org/10.1093/ageing/afu143), indexed in Pubmed: 25341676.
2. Józwiak A. Otępienie u osób w wieku starszym. *Geriatrics*. 2008; 2: 237–46.
3. Główny Urząd Statystyczny. Ludność w wieku 60 lat i więcej. http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/24/1/1/ludnosc_w_wieku_60_struktura_demograficzna_i_zdrowie.pdf.
4. Główny Urząd Statystyczny. Sytuacja demograficzna osób starszych i konsekwencje starzenia się ludności Polski w świetle prognozy na lata 2014–2050. stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/18/1/1/ludnosc_w_wieku_60_starszym_wieku.pdf.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349): 1903–1913, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8), indexed in Pubmed: 12493255.
6. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000; 355(9207): 865–872, doi: [10.1016/S0140-6736\(99\)07330-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07330-4), indexed in Pubmed: 10752701.
7. Beckett N, Peters R, Fletcher A, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New Engl J Med*. 2008; 358(18): 1887–1898, doi: [10.1056/nejmoa0801369](https://doi.org/10.1056/nejmoa0801369), indexed in Pubmed: 18378519.
8. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010; 28(7): 1366–1372, doi: [10.1097/HJH.0b013e328339f9c5](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328339f9c5), indexed in Pubmed: 20574244.
9. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A, et al. WOBASZ II investigators. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population — Multi-center National Population Health Examination Surveys - WOBASZ studies. *Arch Med Sci*. 2018; 14(5): 951–961, doi: [10.5114/aoms.2017.72423](https://doi.org/10.5114/aoms.2017.72423), indexed in Pubmed: 30154875.
10. Niklas AA, Flotyńska A, Zdrojewski T, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control among Polish adults 75 years and older during 2007–2014. *Cardiol J*. 2018; 25(3): 333–344, doi: [10.5603/CJ.a2018.0043](https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0043), indexed in Pubmed: 29671863.
11. Grabiec U, Skalska A. Zespoły psycho-geriatryczne. In: Kocemba J, Grodzicki T. ed. *Zarys gerontologii klinicznej*. MCKPUJ, Kraków 2000: 84–101.
12. Klich-Rączka A, Piotrowicz K, Skalska A i et al. Zaburzenia funkcji poznawczych u osób starszych w Polsce. [W:] Materiały z Konferencji podsumowującej projekt PolSenior. <https://gerontologia.org.pl/konferencje-szkolenia/konferencja-podsumowujaca-projekt-polsenior>.
13. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013; 29(4): 753–772, doi: [10.1016/j.cger.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003), indexed in Pubmed: 24094295.
14. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020; 396(10248): 413–446, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6), indexed in Pubmed: 32738937.
15. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56(3): 303–308, doi: [10.1001/archneur.56.3.303](https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303), indexed in Pubmed: 10190820.
16. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001; 58(3): 397–405, doi: [10.1001/archneur.58.3.397](https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.397), indexed in Pubmed: 11255443.
17. Gabryelewicz T. Łagodne zaburzenia poznawcze — postępowanie terapeutyczne. *Aktualności Neurologiczne*. 2004; 4: 167–170.
18. Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78(10): 1290–1308, doi: [10.4065/78.10.1290](https://doi.org/10.4065/78.10.1290), indexed in Pubmed: 14531488.
19. Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet*. 2000; 355(9199):

- 225–228, doi: [10.1016/S0140-6736\(99\)06155-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06155-3), indexed in Pubmed: [10675135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10675135/).
20. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004; 256(3): 183–194, doi: [10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x), indexed in Pubmed: [15324362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15324362/).
 21. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol.* 2009; 66(9): 1151–1157, doi: [10.1001/archneurol.2009.106](https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.106), indexed in Pubmed: [19752306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19752306/).
 22. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85(10): 1694–1704.
 23. Ganguli M, Fu Bo, Snitz BE, et al. Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology.* 2013; 80(23): 2112–2120, doi: [10.1212/WNL.0b013e318295d776](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318295d776), indexed in Pubmed: [23658380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23658380/).
 24. Jankowska K, Głuszek J. Zmiany otępienne wywołane nadciśnieniem tętniczym. *Choroby Serca i Naczyń.* 2005; 2(3): 125–130.
 25. Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M, et al. Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. *Pol Arch Intern Med.* 2019; 129(12): 864–873, doi: [10.20452/pamw.15013](https://doi.org/10.20452/pamw.15013), indexed in Pubmed: [31596271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596271/).
 26. Burke GL, Hughes TM. Arterial Changes Connecting Hypertension to Alzheimer's Disease and Related Dementias. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021; 14(1): 186–188, doi: [10.1016/j.jcmg.2020.10.018](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.10.018), indexed in Pubmed: [33413885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413885/).
 27. Amier RP, Marcks N, Hooghiemstra AM, et al. Heart-Brain Connection Consortium. Hypertensive Exposure Markers by MRI in Relation to Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Impairment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021; 14(1): 176–185, doi: [10.1016/j.jcmg.2020.06.040](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.040), indexed in Pubmed: [33011127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011127/).
 28. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain.* 2002; 125(Pt 4): 765–772, doi: [10.1093/brain/awf077](https://doi.org/10.1093/brain/awf077), indexed in Pubmed: [11912110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912110/).
 29. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1996; 27(8): 1274–1282, doi: [10.1161/01.str.27.8.1274](https://doi.org/10.1161/01.str.27.8.1274), indexed in Pubmed: [8711786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8711786/).
 30. Vermeer S, Longstreth W, Koudstaal P. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007; 6(7): 611–619, doi: [10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9), indexed in Pubmed: [17582361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582361/).
 31. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA.* 2002; 288(1): 67–74, doi: [10.1001/jama.288.1.67](https://doi.org/10.1001/jama.288.1.67), indexed in Pubmed: [12090864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12090864/).
 32. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke.* 2009; 40(7): 2327–2331, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.548222](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.548222), indexed in Pubmed: [19443799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19443799/).
 33. Mulvany MJ. Small aortic remodeling and significance in the development of hypertension. *New Physiol Sci.* 2002; 17: 105–109.
 34. Peters R, Beckett N, Fagard R, et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial - HYVET. *J Hypertens.* 2013; 31(9): 1868–1875, doi: [10.1097/HJH.0b013e3283622cc6](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283622cc6), indexed in Pubmed: [23743809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23743809/).
 35. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology.* 2005; 64(2): 277–281, doi: [10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2), indexed in Pubmed: [15668425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668425/).
 36. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014; 13(8): 788–794, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X), indexed in Pubmed: [25030513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25030513/).
 37. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996; 347(9009): 1141–1145, doi: [10.1016/S0140-6736\(96\)90608-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90608-x), indexed in Pubmed: [8609748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8609748/).
 38. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res.* 2006; 28(6): 605–611, doi: [10.1179/016164106X130506](https://doi.org/10.1179/016164106X130506), indexed in Pubmed: [16945211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945211/).
 39. Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging.* 2000; 21(1): 57–62, doi: [10.1016/S0197-4580\(00\)00106-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00106-8), indexed in Pubmed: [10794849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10794849/).
 40. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol.* 2006; 63(5): 686–692, doi: [10.1001/archneur.63.5.noc60013](https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.noc60013), indexed in Pubmed: [16533956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16533956/).
 41. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol.* 1999; 56(8): 991–996, doi: [10.1001/archneur.56.8.991](https://doi.org/10.1001/archneur.56.8.991), indexed in Pubmed: [10448805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10448805/).
 42. Rozzini L, Vicini Chilovi B, Bellelli G, et al. Effects of cholinesterase inhibitors appear greater in patients on established antihypertensive therapy. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005; 20(6): 547–551, doi: [10.1002/gps.1312](https://doi.org/10.1002/gps.1312), indexed in Pubmed: [15920713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15920713/).
 43. Hanon O, Pequignot R, Seux ML, et al. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J Hypertens.* 2006; 24(10): 2101–2107, doi: [10.1097/01.hjh.0000244961.69985.05](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000244961.69985.05), indexed in Pubmed: [16957572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16957572/).
 44. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging.* 2000; 21(1): 49–55, doi: [10.1016/S0197-4580\(00\)00096-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00096-8), indexed in Pubmed: [10794848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10794848/).
 45. Mahinrad S, Kurian S, Garner CR, et al. Cumulative Blood Pressure Exposure During Young Adulthood and Mobility and Cognitive Function in Midlife. *Circulation.* 2020; 141(9): 712–724, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042502](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042502), indexed in Pubmed: [31747780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747780/).
 46. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension.* 2011; 58(1): 22–28, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055), indexed in Pubmed: [21555680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555680/).
 47. Piotrowicz K, Prejbisz A, Klocek M, et al. Subclinical Mood and Cognition Impairments and Blood Pressure Control in a Large Cohort of Elderly Hypertensives. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17(9): 864.e17–864.e22, doi: [10.1016/j.jamda.2016.06.021](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.021), indexed in Pubmed: [27502451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502451/).
 48. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3119–3125, doi: [10.1093/eurheartj/ehy288](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy288), indexed in Pubmed: [29901708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29901708/).
 49. Maillard P, Seshadri S, Beiser A, et al. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2012; 11(12): 1039–1047, doi: [10.1016/S1474-4422\(12\)70241-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70241-7), indexed in Pubmed: [23122892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122892/).
 50. Williamson J, Pawajski N, Auchus A, et al. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia. *JAMA.* 2019; 321(6): 553, doi: [10.1001/jama.2018.21442](https://doi.org/10.1001/jama.2018.21442), indexed in Pubmed: [30688979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688979/).
 51. Bosch J, O'Donnell M, Swaminathan B, et al. HOPE-3 Investigators. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition: Results from the HOPE-3 study. *Neurology.* 2019; 92(13): e1435–e1446, doi: [10.1212/WNL.0000000000007174](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007174), indexed in Pubmed: [30814321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814321/).
 52. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020; 323(19): 1934–1944, doi: [10.1001/jama.2020.4249](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4249), indexed in Pubmed: [32427305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427305/).
 53. Messerli FH, Streit S, Grodzicki T. The oldest old: does hypertension become essential again? *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3144–3146, doi: [10.1093/eurheartj/ehy525](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy525), indexed in Pubmed: [30990875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990875/).
 54. Peters R, Anstey KJ, Booth A, et al. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3135–3143, doi: [10.1093/eurheartj/ehy418](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy418), indexed in Pubmed: [30052878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30052878/).
 55. Maule S, Papotti G, Naso D, et al. Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2007;

- 7(1): 63–70, doi: [10.2174/187152907780059029](https://doi.org/10.2174/187152907780059029), indexed in Pubmed: [17346129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17346129/).
56. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, et al. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension*. 1992; 19(6 Pt 1): 508–519, doi: [10.1161/01.hyp.19.6.508](https://doi.org/10.1161/01.hyp.19.6.508), indexed in Pubmed: [1592445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1592445/).
 57. Ooi WL, Barrett S, Hossain M, et al. Patterns of orthostatic blood pressure change and their clinical correlates in a frail, elderly population. *JAMA*. 1997; 277(16): 1299–1304, doi: [10.1001/jama.277.16.1299](https://doi.org/10.1001/jama.277.16.1299), indexed in Pubmed: [9109468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9109468/).
 58. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1998; 98(21): 2290–2295, doi: [10.1161/01.cir.98.21.2290](https://doi.org/10.1161/01.cir.98.21.2290), indexed in Pubmed: [9826316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9826316/).
 59. Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, et al. Heart-Brain Connection Collaborative Research Group. Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia: A Population-Based Study. *Circulation*. 2017; 136(8): 719–728, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027448](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027448), indexed in Pubmed: [28588075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28588075/).
 60. Hofman A, Ott A, Breteler MM, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997; 349(9046): 151–154, doi: [10.1016/S0140-6736\(96\)09328-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09328-2), indexed in Pubmed: [9111537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111537/).
 61. Oishi E, Ohara T, Sakata S, et al. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. *Circulation*. 2017; 136(6): 516–525, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025667](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025667), indexed in Pubmed: [28784822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28784822/).
 62. Zhou TL, Kroon AA, van Sloten TT, et al. Greater Blood Pressure Variability Is Associated With Lower Cognitive Performance. *Hypertension*. 2019; 73(4): 803–811, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12305](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12305), indexed in Pubmed: [30739535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739535/).
 63. Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H, et al. Exaggerated blood pressure variability is associated with memory impairment in very elderly patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20(4): 637–644, doi: [10.1111/jch.13231](https://doi.org/10.1111/jch.13231), indexed in Pubmed: [29466618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466618/).
 64. Briggs R, Carey D, Kennelly SP, et al. Longitudinal Association Between Orthostatic Hypotension at 30 Seconds Post-Standing and Late-Life Depression. *Hypertension*. 2018; 71(5): 946–954, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10542](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10542), indexed in Pubmed: [29632103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632103/).
 65. Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, et al. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015; 115(3): 418–426, doi: [10.1093/bja/aeu458](https://doi.org/10.1093/bja/aeu458), indexed in Pubmed: [25616677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616677/).
 66. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med*. 2012; 172(22): 1739–1744, doi: [10.1001/2013.jamainternmed.469](https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.469), indexed in Pubmed: [23165923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23165923/).
 67. Roush GC, Zubair A, Singh K, et al. Does the benefit from treating to lower blood pressure targets vary with age? A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2019; 37(8): 1558–1566, doi: [10.1097/HJH.0000000000002079](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002079), indexed in Pubmed: [30870246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30870246/).
 68. Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Treatment on Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Individual Participant-based Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2021; 174(1): 58–68, doi: [10.7326/M20-4298](https://doi.org/10.7326/M20-4298), indexed in Pubmed: [32909814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32909814/).
 69. Williamson J, Pajewski N, Auchus A, et al. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia. *JAMA*. 2019; 321(6): 553–561, doi: [10.1001/jama.2018.21442](https://doi.org/10.1001/jama.2018.21442), indexed in Pubmed: [30688979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688979/).
 70. Vaduganathan M, Claggett BL, Juraschek SP, et al. Assessment of Long-term Benefit of Intensive Blood Pressure Control on Residual Life Span: Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(5): 576–581, doi: [10.1001/jamacardio.2019.6192](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.6192), indexed in Pubmed: [32101262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101262/).
 71. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1–86.
 72. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet*. 1999; 353(9155): 793–796, doi: [10.1016/S0140-6736\(98\)08127-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08127-6), indexed in Pubmed: [10459960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10459960/).
 73. Beckett N, Peters R, Leonetti G, et al. HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2014; 32(7): 1478–87; discussion 1487, doi: [10.1097/HJH.000000000000195](https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000195), indexed in Pubmed: [24984177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24984177/).
 74. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(8): 683–689, doi: [10.1016/S1474-4422\(08\)70143-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70143-1), indexed in Pubmed: [18614402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18614402/).
 75. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Authors/Task Force Members; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: [30165516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/).
 76. Chen P, Chaugai S, Zhao F, et al. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2015; 28(12): 1453–1463, doi: [10.1093/ajh/hpv050](https://doi.org/10.1093/ajh/hpv050), indexed in Pubmed: [25926533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926533/).
 77. Grodzicki T. Indapamid o przedłużonym działaniu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku. *Gerontologia Polska*. 1999; 7(2): 1–7.
 78. Karnes JH, McDonough CW, Gong Y, et al. Association of KCNJ1 variation with change in fasting glucose and new onset diabetes during HCTZ treatment. *Pharmacogenomics J*. 2013; 13(5): 430–436, doi: [10.1038/tpj.2012.34](https://doi.org/10.1038/tpj.2012.34), indexed in Pubmed: [22907731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907731/).
 79. Chalmers J, Mourad JJ, Champvallins MDe, et al. Benefit of indapamid-based treatment on mortality — a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2019; 37: e57, doi: [10.1097/01.hjh.0000570928.33807.a8](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000570928.33807.a8).
 80. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, et al. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertens*. 2000; 18(3): 327–337, doi: [10.1097/00004872-200018030-00013](https://doi.org/10.1097/00004872-200018030-00013), indexed in Pubmed: [10726720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10726720/).
 81. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003; 21(5): 875–886, doi: [10.1097/00004872-200305000-00011](https://doi.org/10.1097/00004872-200305000-00011), indexed in Pubmed: [12714861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714861/).
 82. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997; 350(9080): 757–764, doi: [10.1016/S0140-6736\(97\)05381-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)05381-6), indexed in Pubmed: [9297994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9297994/).
 83. Wang JG, Li Y, Franklin SS, et al. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and Angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension*. 2007; 50(1): 181–188, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089763](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089763), indexed in Pubmed: [17502490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502490/).
 84. Kollias A, Stergiou GS, Kyriakoulis KG, et al. Treating Visit-to-Visit Blood Pressure Variability to Improve Prognosis: Is Amlodipine the Drug of Choice? *Hypertension*. 2017; 70(5): 862–866, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10087](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10087), indexed in Pubmed: [28947617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947617/).
 85. Howard JP, Patel H, Shun-Shin MJ, et al. Impact of number of prescribed medications on visit-to-visit variability of blood pressure: implications for design of future trials of renal denervation. *J Hypertens*. 2015; 33(11): 2359–2367, doi: [10.1097/HJH.0000000000000708](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000708), indexed in Pubmed: [26372316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372316/).
 86. Jadhav U, Hiremath J, Namjoshi DJ, et al. Blood pressure control with a single-pill combination of indapamide sustained-release and amlodipine in patients with hypertension: the EFFICIENT study. *PLoS One*. 2014; 9(4): e92955, doi: [10.1371/journal.pone.0092955](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092955), indexed in Pubmed: [24714044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24714044/).
 87. Zhang Yi, Agnoletti D, Safar ME, et al. 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(2): 155–160, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383), indexed in Pubmed: [21747047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21747047/).