

Skuteczne skojarzenie leków na różne oblicza nadciśnienia

Effective drugs combination for different faces of hypertension

dr hab. n. med. Jacek Lewandowski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: p.o. dr hab. n. med. Jacek Lewandowski

WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze, obok hipercholesterolemii i otyłości, pozostaje jednym z najszerzej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Ocenia się, że na świecie, uwzględniając kraje uprzemysłowione i te mniej rozwinięte gospodarczo, choruje 1/3 dorosłej populacji. W Polsce, zgodnie z badaniami NATPOL 2011, nadciśnienie tętnicze jest rozpoznawane u 32% dorosłych, co stanowi ponad 10,5 mln Polaków. Istotnym problemem pozostają niska świadomość choroby oraz jej mało skuteczne leczenie. Ocenia się, że ok. 30% dorosłych Polaków jest nieświadomych, że ma nieprawidłowe wartości ciśnienia. Z kolei wśród pacjentów aż 36% jest leczonych nieskutecznie i zaledwie 26% osiąga zalecane wartości ciśnienia tętniczego [1].

Przyczyn tego zjawiska jest wiele. Ważną przyczynę stanowi sam charakter choroby, która u znakomitej większości osób przebiega bezobjawowo i nie motywuje do szukania pomocy lekarskiej. Jednocześnie problemem pozostaje dostęp do lekarzy rodzinnych i specjalistów, zwłaszcza w okresie pandemii. Wielu pacjentów, którzy wykupią leki i rozpoczną ich stosowanie, zaprzestaje leczenia. Już po roku terapii rezygnuje z niej ok. 30% leczonych. Rezygnacja z terapii może wynikać z gorszego samopoczucia towarzyszącego obniżeniu ciśnienia, z obawy o wystąpienie działań niepożądanych czy

z braku pogorszenia stanu po odstawieniu leków. Wielu chorych, zwłaszcza młodych, niechętnie rozpoczyna farmakoterapię i nie pamięta o konieczności regularnego przyjmowania leków. Na poprawę wyników leczenia mogą wpłynąć lepsza edukacja i kontrola terapii. Innym czynnikiem, który również może istotnie poprawiać współpracę chorych i efekty leczenia, jest stosowanie leków złożonych.

FARMAKOTERAPIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Aktualne zalecenia dotyczące terapii nadciśnienia tętniczego rekomendują ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego w oparciu o wysokość ciśnienia, współistniejące czynniki ryzyka, powikłania narządowe i przebyte epizody sercowo-naczyniowe [2, 3]. Każdy chory powinien stosować modyfikację stylu życia, a pacjenci z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem niezależnie od stopnia nadciśnienia – koniecznie farmakoterapię. Wśród leków, jakie można stosować u chorych, wymienia się pięć podstawowych grup. Należą do nich: diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, β -adrenolityki (BB), antagoniści wapnia (AC), inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) oraz antagoniści receptora dla angiotensyny II, czyli sartany (ARB,

angiotensin receptor blockers) [2, 3]. Wykazano, że leki te u chorych na nadciśnienie tętnicze zmniejszają ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu krążenia, redukują ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego oraz śmiertelność całkowitą. Stąd to właśnie te grupy leków powinny być stosowane w pierwszym rzucie leczenia nadciśnienia tętniczego. Leki z innych grup, np. α -adrenolityki czy leki hipotensyjne działające ośrodkowo, należy stosować w dalszej kolejności.

Co do zasady rekomendacje europejskie zalecają rozpoczęcie terapii nadciśnienia tętniczego od leków złożonych, czyli dwóch lub trzech preparatów konfekcjonowanych w jednej tabletkie [2, 3]. Istnieją jednak grupy chorych, u których jest wskazana monoterapia. Można ją rozważyć u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia (ciśnienie 140–159/90–99 mmHg) i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ze skurczowym ciśnieniem < 150 mmHg). Monoterapia jest zalecana również u osób ≥ 80 . r.ż., wtedy gdy przed leczeniem ciśnienie tętnicze $\geq 160/90$ mmHg oraz u pacjentów z towarzyszącym zespołem kruchości [2].

Wybór leku do monoterapii zależy od sytuacji klinicznej danego pacjenta i w dalszej kolejności od preferencji lekarza. Wybór musi być dokonany w oparciu o wspomniane wcześniej podstawowe grupy leków hipotensyjnych. Wielu lekarzy rozpoczyna leczenie od leków hamujących układ renina–angiotensyna, czyli ACE-I lub ARB. Obie grupy leków hamują aktywność układu renina–angiotensyna w inny sposób. ACE-I, hamując enzym konwertujący, wpływają na zmniejszenie przekształcania angiotensyny I w angiotensynę II. Drugi z polipeptydów, pobudzając receptory AT typu 1, powoduje wzrost ciśnienia tętniczego, głównie przez skurcz naczyń krwionośnych. Angiotensyna II zwiększa również wydzielanie aldosteronu, aktywuje zwrotne wchłanianie sodu w nerkach i pobudza pragnienie. Należy pamiętać, że wywołuje ona wzrost aktywności układu współczulnego. W badaniach nad ACE-I wykazano jednak, iż angiotensyna II powstaje również na drodze alternatywnej i jej stężenie po kilku dniach powraca do wartości wyjściowych. Stąd narodził się pomysł stworzenia leków blokujących bezpośrednio receptor AT typu 1 i w ten sposób hamują-

cych skutki działania angiotensyny II. Co więcej, zablokowanie receptora AT typu 1 powoduje łączenie się angiotensyny II z receptorem AT typu 2. Ten zaś po pobudzeniu wywiera działania przeciwne do pobudzenia AT typu 1, czyli powoduje rozkurcz naczyń, ma działanie antyproliferacyjne, zwiększa wytwarzanie bradykininy i tlenu azotu.

Odmienne mechanizmy działania obu grup leków nie wpływają istotnie na różnice w skuteczności hipotensyjnej. Wykazano, że ARB wykazują podobny do innych leków efekt hipotensyjny. Jedyne bezpośrednie porównanie ARB i ACE-I, czyli badanie ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), nie wykazało różnic między porównywanymi lekami, jeśli chodzi o wpływ na ciśnienie tętnicze oraz kliniczne punkty końcowe [4].

ROLA WALSARTANU

Do ARB ocenionych w największej liczbie badań należy walsartan. Za skuteczne hipotensyjnie uważa się dawki 80 mg, 160 mg i 320 mg leku. Zapewniają one całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego i chronią przed jego porannym wzrostem. W jednym z badań 16-tygodniowe leczenie spowodowało większą średnią redukcję ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupie otrzymującej 160 mg walsartanu w porównaniu z chorymi leczonymi 20 mg enalaprylu. Zastosowanie 160 mg walsartanu wiązało się z obniżeniem ciśnienia skurczowego o 18,6 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o 13,7 mmHg [5]. Należy podkreślić, że walsartan jest stosowany raz dziennie i po przyjęciu w godzinach porannych obniża ciśnienie tętnicze w ciągu całej doby. Całodobowy efekt hipotensyjny jest bardzo ważny. Wiadomo bowiem, że brak obniżenia ciśnienia w nocy wiąże się ze wzrostem ryzyka powikłań nadciśnienia, takich jak np. przerost mięśnia sercowego. Dodatkowo poranny wzrost ciśnienia jest związany z większym ryzykiem wystąpienia powikłań naczyniowych, takich jak udar oraz zawał serca. Skuteczność hipotensyjna walsartanu idzie w parze z redukcją powikłań narządowych nadciśnienia. ARB tworzą grupę leków skuteczniej zmniejszających np. przerost mięśnia lewej komory niż β -adrenolityki. Walsartan zba-

dano w kilku dużych badaniach z randomizacją. Najczęściej jest przytaczane badanie VALUE (*Valsartan Anti-hypertensive Long-term Use Evaluation*) [6]. Włączono do niego 15 245 pacjentów w wieku ≥ 50 lat z nadciśnieniem, obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Chorych przydzielano do dwóch równoległych ramion: grupy otrzymującej walsartan (80–160 mg/24 h) lub amlodypinę (5–10 mg/24 h). Okres obserwacji był zależny od wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i trwał średnio 4,2 roku. W celu osiągnięcia wartości ciśnienia tętniczego $< 140/90$ mmHg na kolejnych etapach zwiększano dawki leków, a następnie dodawano lek moczopędny. W obu ocenianych grupach stwierdzono obniżenie ciśnienia tętniczego, choć efekt był nieznacznie silniej wyrażony w grupie otrzymującej amlodypinę. Mimo to pierwotny złożony punkt końcowy wystąpił w obu grupach z podobną częstością. W badaniu zwracano uwagę, że stosowanie walsartanu z porównaniem z obojętną metabolicznie amlodypiną wiązało się z 23-procentową redukcją ryzyka wystąpienia cukrzycy, choć stwierdzono nieco mniejszą skuteczność leku w zapobieganiu zawałowi serca. W badaniach u chorych na cukrzycę walsartan skutecznie zmniejszał albuminurię, a u chorych z niewydolnością nerek hamował ich uszkodzenie i wydłużał czas do leczenia nerkozaścępczego. Warto też wspomnieć, że w dwóch badaniach: VALIANT (*the Valsartan in Acute Myocardial Infarction*) i ValHEFT (*the Valsartan Heart Failure Trial*), lek okazał się skuteczny u chorych po zawale serca i z niewydolnością mięśnia sercowego [4]. Warto również zwrócić uwagę, że sartany należą do leków wykazujących wysoką skuteczność w prewencji udaru mózgu oraz zapobieganiu pogorszenia funkcji poznawczych i demencji [7]. A zatem walsartan może być dobrym wyborem u chorych na nadciśnienie tętnicze i ww. choroby współistniejące. Wiele wskazań pozahipotensyjnych sartanów pokrywa się z ACE-I. Jedną z podkreślanych zalet ARB, w tym walsartanu, jest bardzo dobra tolerancja leku i mała liczba działań niepożądanych. W tym względzie ARB przewyższają pozostałe leki hipotensyjne. Ta cecha leków jest szczególnie ważna, zważywszy na wysoki odsetek chorych, zwłaszcza młodych, którzy m.in. z powodu nietolerancji odstawiają leki we wczesnym okresie leczenia.

BEZPIECZEŃSTWO ACE-I I ARB A PANDEMIA COVID-19

W okresie pandemii COVID-19 ukazały się publikacje wskazujące, że stosowanie ACE-I i ARB może u chorych na nadciśnienie tętnicze zwiększać ryzyko zakażenia wirusem i pogarszać przebieg infekcji. Główny udział w infekcji miałby brać enzym konwertujący 2 (ACE2), który transformuje angiotensynę I do angiotensyny 1–7, a ta wywiera działanie wazodylatacyjne [8]. Twierdzono, że podawanie ACE-I i ARB może zwiększać ekspresję ACE2, a wirus SARS-CoV-2 po połączeniu się z białkiem może łatwiej internalizować do komórek nabłonka płuc. Dalsze badania, a zwłaszcza obserwacje kliniczne, pokazały, że u osób zakażonych otrzymujących ACE-I i ARB przebieg choroby jest łagodniejszy, a ryzyko zgonu w krótkim okresie mniejsze niż u osób, które leków tych nie brały. Wkrótce ukazały się stanowiska towarzystw naukowych, które przestrzegają przed odstawieniem leków hamujących układ renina–angiotensyna. Stosowanie leków nie zwiększa ryzyka choroby, ale chroni przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi i przedwczesnym zgonem w czasie infekcji.

JAKIE DIURETYKI W TERAPII HIPOTENSYJNEJ?

Jedną z najstarszych grup leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym są diuretyki. Zwykle w pierwszym rzucie podaje się leki tiazydowe lub tiazydopodobne, dopiero na dalszych etapach terapii lub przy współistnieniu innych chorób stosuje się diuretyki pętlowe. W przeszłości do często podawanych leków należał hydrochlorotiazyd. Skuteczność leku, choć w dawkach wyższych niż obecnie stosowanych, potwierdzono w kilku dużych badaniach z randomizacją. Obecnie hydrochlorotiazyd stosowany jest w dawkach 12,5 mg lub 25 mg, głównie w lekach złożonych. Skuteczność hipotensyjna wymienionych dawek leku jest niższa niż innych leków hipotensyjnych.

W obecnych zaleceniach PTNT-2019 podtrzymano stanowisko z wcześniejszych zaleceń, że w leczeniu hipotensyjnym należy preferować diuretyki tiazydopodobne (indapamid, chlortalidon) [3]. Autorzy zaleceń napisali: „Mimo braku niemożliwych już do przeprowadzenia ba-

dań *head-to-head* diuretyki tiazydopodobne w stosunku do klasycznych diuretyków tiazydowych mają znacznie więcej dowodów na korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego w dużych badaniach klinicznych. Ponadto diuretyki tiazydopodobne dają silniejszy i dłuższy efekt hipotensyjny oraz mają korzystniejszy profil metaboliczny, a przydatność w monoterapii dotyczy jedynie indapamidu”.

Przedstawione stanowisko jest oparte na badaniach. Indapamid w przeciwieństwie do hydrochlorotiazydu wywiera nie tylko silniejsze, ale też dłuższe, bo 24-godzinne, działanie hipotensyjne.

Omawiając tiazydy, podkreśla się często niekorzystne działanie metaboliczne tych leków, polegające na pogarszaniu profilu lipidowego i węglowodanowego. Hydrochlorotiazyd zwiększa również insulinooporność, a w porównaniu z pozostałymi grupami leków hipotensyjnych ryzyko zachorowania na cukrzycę. Dodatkowo lek ma działanie fotouczulające, a w jednym z rejestrów opisano, że podczas stosowania hydrochlorotiazydu nieznacznie wzrasta ryzyko zachorowania na raka skóry. Obserwacje te wymagają jednak weryfikacji. Należy pamiętać, że zarówno tiazydy, jak i inne leki moczopędne wywołują hipokaliemię, hiponatremię oraz zwiększają stężenie kwasu moczowego we krwi.

Alternatywą dla leków tiazydowych są leki tiazydopodobne. Należą do nich m.in. wspomniane indapamid i chlortalidon. W Polsce stosuje się przede wszystkim pierwszy z wymienionych preparatów. Skuteczność kliniczna leku jest dobrze udokumentowana w licznych badaniach. W bezpośrednich porównaniach z hydrochlorotiazydem lek charakteryzuje się lepszym efektem hipotensyjnym. Na jego działanie hipotensyjne może dodatkowo wpływać efekt naczyniorozszerzający. Co ważne, indapamid obniża ciśnienie tętnicze w ciągu całej doby, także w godzinach nocnych [9]. Może to mieć korzystny wpływ u chorych, którzy nie mają nocnego spadku ciśnienia. Całodobowego działania obniżającego ciśnienie tętnicze nie wywołuje hydrochlorotiazyd. Warto tu przywołać obecność leku w postaci wolno uwalnianej (SR, *slow release*). W badaniu X-CELLENT (*The Natri-*

liX SR versus CandEsartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) najlepiej spośród innych leków obniżał skurczowe ciśnienie tętnicze [4]. W badaniu LIVE (*Left Ventricular Hypertrophy Indapamide versus Enalapril*) indapamid wywierał podobny wpływ hipotensyjny do enalaprylu, ale skuteczniej niż on zmniejszał przerost lewej komory [4]. Warto w tym miejscu zauważyć, że indapamid był także dwukrotnie bardziej skuteczny w zmniejszaniu przerostu mięśnia lewej komory niż hydrochlorotiazyd [9]. Dodatkowo indapamid w skojarzeniu z losartanem u chorych z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym skuteczniej niż połączony z losartanem hydrochlorotiazyd zmniejszał uszkodzenie nerek i hemodynamikę przepływu nerkowego [10]. Skuteczny wpływ indapamidu na nerki potwierdzono również w badaniu NESTOR (*Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetics hypertensives with microalbuminuria*), w którym lek podobnie do enalaprylu zmniejszał mikroalbuminurię [4]. W kilku programach, w tym w PATS (*Post-stroke Antihypertensive Treatment Study*) i PROGRESS (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*), wykazano skuteczność indapamidu w prewencji wtórnej udaru mózgu [4]. Należy również wspomnieć, że indapamid w badaniu HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) u chorych po 80. r.ż. i z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym względem placebo obniżał ryzyko wystąpienia udaru mózgu o 30% i zgonu z tego powodu o 39%, niewydolności serca aż o 64% i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 21% [4].

Tylko u niewielkiego odsetka chorych do kontroli ciśnienia tętniczego jest wystarczająca monoterapia. Chorzy zazwyczaj w celu dobrej kontroli ciśnienia tętniczego muszą stosować dwa lub trzy leki hipotensyjne. Chętnie stosuje się połączenie leku hamującego układ renina-angiotensyna oraz leku moczopędnego. Za przykład takiego połączenia mogłoby uchościć zestawienie walsartanu z indapamidem. Warto wskazać, że mechanizm działania obu leków dobrze się uzupełnia. Walsartan, hamując efekt działania angiotensyny II, wywiera działanie antyaldosteronowe i wazodylatacyjne. Rozszerzenie naczyń może w pierwszym okresie powodować dysproporcje pojemności łożyska naczyniowego (rozszerze-

nie naczyń) i objętości wewnątrznacyniowej płynu (jej zmniejszenie). Wtórnie mogłoby zatem dochodzić do zatrzymania płynów w celu ich uzupełnienia. Przeciwdziała temu lek moczopędny – indapamid. Dodatkowo w dłuższym okresie stosowania lek ten również będzie wywierał działania wazodylatacyjne. Trzeba wspomnieć, że oba leki nawzajem znoszą swoje działania uboczne. Za przykład ponownie może posłużyć łączne stosowanie walsartanu z indapamidem. Podawanie diuretyku powoduje hipokaliemię, a dodanie walsartanu ją znosi. Jak wspomniano, zalecane są leki złożone, ale w przypadku walsartanu i indapamidu jak dotychczas brak takiego skojarzenia.

PODSUMOWANIE

Należy stwierdzić, że połączenia leków hamujących układ renina–angiotensyna oraz diuretyków są często wykorzystywane w terapii hipotensyjnej. U jakich chorych można stosować walsartan i indapamid? Oba leki są skuteczne hipotensyjnie i wywierają 24-godzinny efekt hipotensyjny. A zatem u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym, a zwłaszcza z wahaniami dobo-

wymi ciśnienia. Także można pomyśleć o tych lekach w przypadku chorych z zaburzeniami metabolicznymi. Walsartan zmniejsza ryzyko zachorowania na cukrzycę. Indapamid jest pod tym względem neutralny, ale wykazuje wysoką skuteczność w hamowaniu diabetogennych powikłań makro- i mikroangiopatycznych. Beneficjentami terapii mogą być również osoby starsze, jeśli zwróci się uwagę na hamowanie demencji przez sartany i poprawę przeżycia u 80-latków podczas terapii opartej na indapamidzie.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Jacek Lewandowski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze należy do najszerzej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Ocenia się, że dotyka ono co trzeciego dorosłego na świecie. W Polsce na chorobę tę cierpi ponad 10 mln dorosłych Polaków i częstość jej występowania rośnie. Nielezione nadciśnienie tętnicze prowadzi do licznych powikłań, w tym nasilenia miażdżycy, niewydolności serca, udarów oraz niewydolności nerek. Świadomość i leczenie choroby są niewystarczające. Prawie połowa Polaków nie wie, że choruje na nadciśnienie tętnicze. Wśród osób leczonych tylko 1/3 osiąga docelowe wartości ciśnienia. Za złą kontrolę ciśnienia odpowiada wiele przyczyn, wśród nich wymienia się brak współpracy z chorym, niewłaściwy dobór leków oraz brak stosowania leków złożonych. Obecnie większość pacjentów do prawidłowej kontroli ciśnienia wymaga co najmniej dwóch leków. Politerapia często zawiera lek hamujący układ renina–angiotensyna i diuretyk. Przykładem takiego leczenia jest stosowanie walsartanu i indapamidu. Udowodniono skuteczność hipotensyjną obu leków i ich korzystny wpływ na rokowanie.

Słowa kluczowe: walsartan, indapamid, nadciśnienie tętnicze

ABSTRACT

Hypertension is one of the most common risk factors for cardiovascular disease. It is estimated that every third adult suffers from hypertension all over the world. Hypertension occurs in over 10 million adult Poles and its frequency is increasing. Untreated arterial hypertension leads to numerous complications, including worsening of atherosclerosis, heart and kidney failure, and stroke. Awareness and treatment of hypertension is insufficient. Almost half of Poles do not know that they suffer from arterial hypertension. Of those treated, only 1/3 reach the target blood pressure values. Many factors influence poor blood pressure control, including low patients compliance, inappropriate drugs' choice and underuse of single pills combinations. Currently, most patients need two or more drugs to control their blood pressure properly. Polytherapy often includes a drug that inhibits the renin-angiotensin system, and a diuretic. An example of such therapy is the use of valsartan and indapamide. Both drugs have proven antihypertensive efficacy and beneficial effects on prognosis.

Key words: walsartan, indapamide, arterial hypertension

Piśmiennictwo

1. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P et al. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol Pol.* 2004; 61(suppl IV): 15-7.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018). *Kardiol Pol.* 2019; 77(2): 71-159.
3. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019; 5(1): 1-86.
4. Liebson PR, Amsterdam EA. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET): implications for reduced cardiovascular risk. *Prev Cardiol* 2009; 12(1): 43-50.
5. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 59(12): 863-8.
6. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. for the VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet.* 2004; 363: 2022-203.
7. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013; 31(6): 1073-82.
8. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(10): 1666-87.
9. Roush GC, Abdelfattah R, Song S et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20(10): 1507-15.
10. Wang S, Li J, Zhou X et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens.* 2017; 31(12): 848-54.