

# Nadciśnienie tętnicze u chorego z zespołem metabolicznym – proste rozwiązania w praktyce

Piotr Dobrowolski<sup>1,2</sup>, Andrzej Januszewicz<sup>1</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>Samodzielna Poradnia Lipidowa, Narodowy Instytut Kardiologii

## Wprowadzenie

W ostatnich latach odstąpiono od stosowania znanego wcześniej pojęcia „zespół metaboliczny”. Do koncepcji tej i jej nowego ujęcia w praktyce klinicznej powrócono jednak w stanowisku dziewięciu polskich towarzystw i sekcji towarzystw naukowych [1]. W pracy *Zespół metaboliczny – nowa definicja i postępowanie w praktyce* autorzy wysunęli wiele argumentów potwierdzających konieczność wyodrębnienia takiej jednostki [1].

Przedstawiono również nową definicję podkreślającą patofizjologiczny związek pomiędzy otyłością a jej następstwami:

- podstawowe kryterium rozpoznania stanowi stwierdzenie otyłości ocenianej za pomocą obwodu talii ( $\geq 88$  cm u kobiet lub  $\geq 102$  cm u mężczyzn) lub wskaźnika masy ciała (BMI, body mass index) ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) [1];
- jeżeli powyższe kryterium jest spełnione, do rozpoznania zespołu metabolicznego konieczne jest następnie stwierdzenie dwóch spośród trzech: 1) stan przedcukrzycowy lub cukrzyca; 2) aterogenna dyslipidemia i 3) wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie tętnicze [1].

W prezentowanym komentarzu autorzy odnieśli się do tych argumentów, zaproponowali również sposoby dobierania terapii hipotensyjnej u chorych z zespołem metabolicznym.

## Zespół metaboliczny – czy warto wracać do tej koncepcji?

Oponenci koncepcji zespołu metabolicznego podkreślali, że nie jest uzasadnione wyodrębnianie jeszcze jednej jednostki chorobowej, zwłaszcza że rozpoznanie zespołu metabolicznego nie wiązało się z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż ryzyko wynikające z wpływu jego poszczególnych składowych. Z tego powodu nowa koncepcja zespołu metabolicznego, przedstawiona w komentowanym stanowisku, zwraca uwagę na zespół metaboliczny nie jako na nową jednostkę chorobową, ale na fakt częstego współistnienia wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego będących następstwem otyłości. Autorzy zwracają też uwagę na fakt, że współistnienie tych silnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego pociąga za sobą klasyfikowanie chorego z zespołem metabolicznym do grupy co najmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [1]. Ponadto u pacjenta, u którego stwierdza się otyłość, konieczna jest ocena w kierunku pozostałych składowych zespołu metabolicznego, a postępowanie obejmuje modyfikację stylu życia i oddziaływanie farmakologiczne na cztery podstawowe składowe zespołu metabolicznego – otyłość, podwyższone ciśnienie tętnicze, stan przedcukrzycowy/cukrzycę oraz zaburzenia lipidowe (aterogenna dyslipidemia). Od-

działywanie na wszystkie składowe jednocześnie zapewnia bowiem maksymalne zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Powrót do koncepcji zespołu metabolicznego należy zatem traktować jako nową jego odsłonę — zwrócenie uwagi na częste współistnienie jego składowych i konieczność intensywnej terapii nefarmakologicznej i farmakologicznej.

## Czy otyłość jest przyczyną nadciśnienia tętniczego?

Centralne miejsce w definicji zespołu metabolicznego zajmuje otyłość, zwłaszcza otyłość brzuszna. Autorzy prezentowanego stanowiska definiują ją jako przyczynę nadciśnienia tętniczego. Czy tak jest w rzeczywistości? Czy jest to tylko koincydencja? W 1965 roku Sir Austin Bradford Hill, angielski epidemiolog, ustalił to, co obecnie znane jest jako kryteria przyczynowości Hilla [2, 3]. W celu stwierdzenia, czy otyłość jest przyczyną nadciśnienia tętniczego, należy prześledzić, czy związek ten spełnia kryteria Hilla:

- **siła związku** — w wielu badaniach wykazano silny związek zarówno pomiędzy otyłością ocenianą za pomocą wskaźnika masy ciała (BMI), a także za pomocą obwodu talii (otyłość brzuszna), a ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego [1, 4, 5];
- **powtarzalność obserwacji** — w większości badań wykazano konsekwentnie wzrost ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z otyłością [2, 4, 6];
- **swoistość** — kryterium specyficzności jest również spełnione na podstawie opublikowanych badań, ponieważ również populacja osób z nadciśnieniem tętniczym charakteryzuje się częstszym występowaniem zarówno otyłości (oceniającej za pomocą BMI), jak i otyłości brzusznej niż osoby bez nadciśnienia tętniczego [4, 7];
- **czas — sekwencja zdarzeń** (ekspozycja poprzedza efekt) — wykazano, że rozwój otyłości poprzedza rozwój nadciśnienia tętniczego. Ponadto masa ciała w wieku młodym determinuje wartości ciśnienia tętniczego w długoterminowej, wieloletniej obserwacji [6];
- **gradient biologiczny** (zależność dawka–odpowiedź) — zależność pomiędzy nasileniem otyłości — BMI i obwód talii — koreluje w sposób

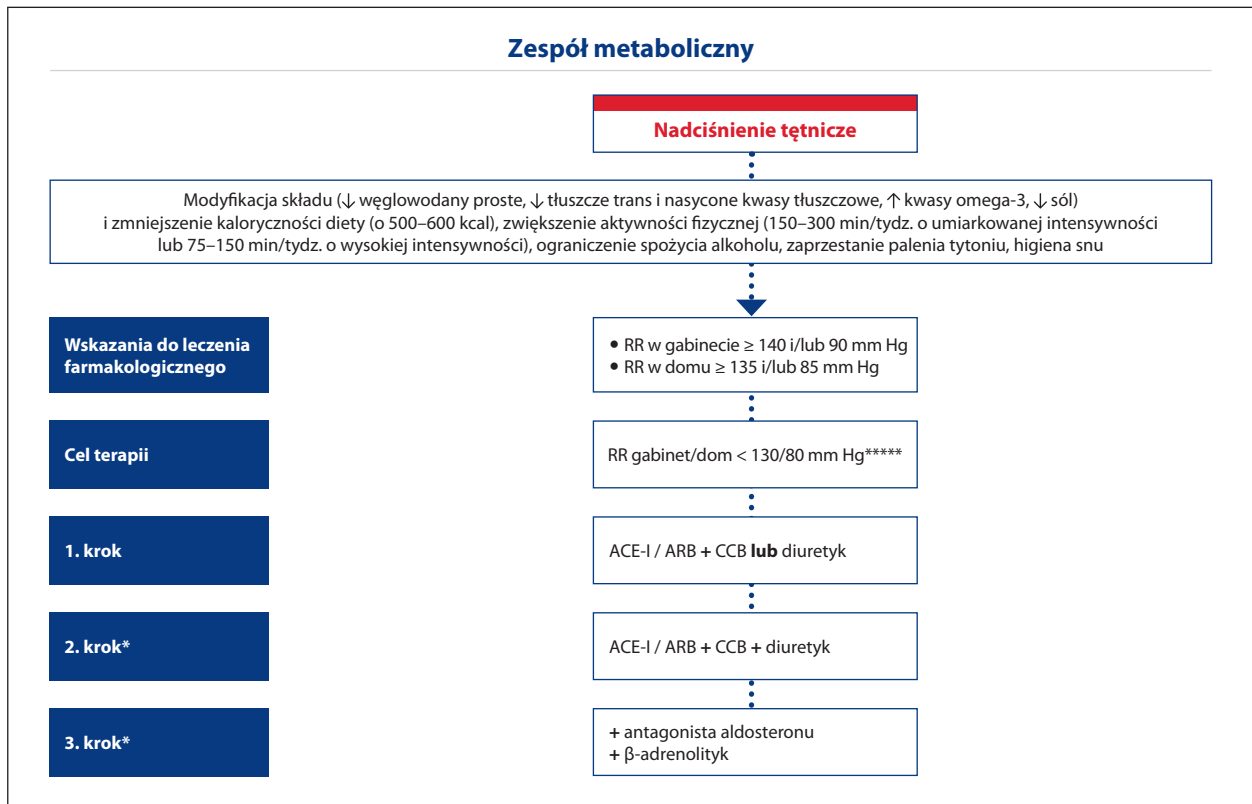
liniowy z wysokością ciśnienia tętniczego i ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego [8];

- **wyłumaczalność** — wykazano, że otyłość poprzez wiele mechanizmów może wpływać na podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego. Wymienić należy między innymi zwiększenie aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron, zwiększenie aktywności układu współczulnego, zwiększenie sodowrażliwości ciśnienia tętniczego, hiperwolemię i wiele innych [4];
- **spójność** — związek BMI/obwód talii — wysokość ciśnienia tętniczego, obserwowany jest zarówno w badaniach epidemiologicznych, eksperymentalnych, jak i klinicznych [4–8];
- **eksperyment** — wykazano, że zmniejszenie nasilenia otyłości (BMI, obwód talii) związane jest z obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego. U chorych, u których przeprowadza się operacje metaboliczne, zmniejszenie BMI o 10 kg/m<sup>2</sup> powoduje, że u części z nich dochodzi do całkowitego „wyleczenia” z nadciśnienia tętniczego — wartości ciśnienia tętniczego pozostają w zakresie prawidłowym bez leczenia hipotensyjnego [5, 9, 10];
- **analogia** z innymi związkami przyczynowymi — związek pomiędzy otyłością a rozwojem nadciśnienia tętniczego jest porównywalny ze związkiem pomiędzy endokrynologicznymi przyczynami, takimi jak guz nadnercza syntetyzujący aldosteron, a rozwojem nadciśnienia tętniczego [11].

## Jakie są podstawowe zasady leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z zespołem metabolicznym?

Warunkiem *sine qua non* rozpoznania zespołu metabolicznego jest obecność otyłości. Ponadto u chorego występują zaburzenia metaboliczne — zaburzenia gospodarki węglowodanowej i/lub gospodarki lipidowej. Determinuje to leczenie nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych [1]. Zgodnie z zaleceniami należy więc:

- wprowadzić zasady **modyfikacji stylu życia** (ryc. 1);
- położyć nacisk na **zmniejszenie masy ciała**, z uwzględnieniem leczenia farmakologicznego i chirurgicznego otyłości;



**Rycina 1.** Zespół metaboliczny — nowa definicja i postępowanie w praktyce. Schemat postępowania w nadciśnieniu tętniczym [1]. \*Kolejne kroki w przypadku nieuzyskania celu terapii w kroku poprzednim. \*\*\*\*U osób powyżej 70. rż.  $<$  140/90 mm Hg w pomiarach gabinetowych i  $<$  135/85 mm Hg w pomiarach domowych. ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — sartan; CCB (*calcium channel blocker*) — antagonistę wapnia; diuretyk — diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny; RR — ciśnienie tętnicze

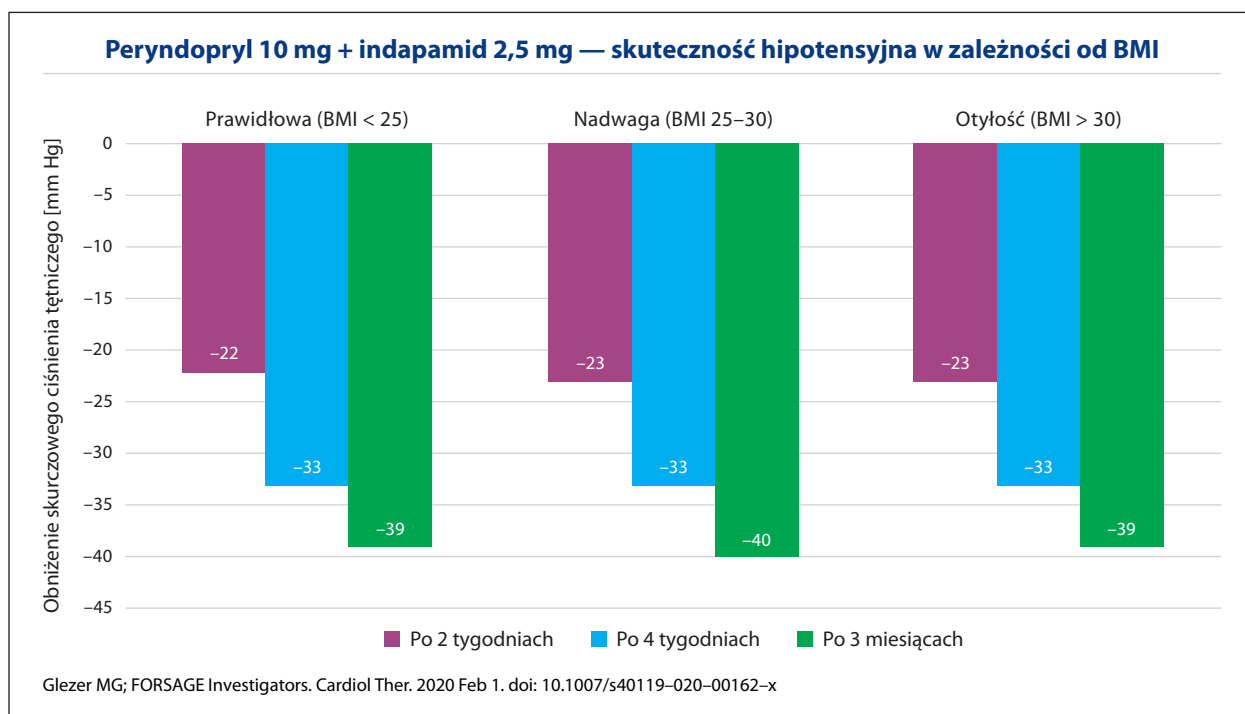
- prowadzić leczenie farmakologiczne, opierając się na **podstawowym schemacie terapii** (ryc. 1) z uwzględnieniem skuteczności poszczególnych preparatów u pacjentów z otyłością oraz wpływ stosowanych leków na metabolizm glukozy i lipidów.

## Leczenie nadciśnienia tętniczego w zespole metabolicznym — postępowanie oparte na prostych krokach

Poniżej na przykładzie skojarzeń opartych na peryndoprylu przedstawiono możliwości prostej terapii u pacjentów z zespołem metabolicznym, uwzględniającej nie tylko mechanizmy patofizjologiczne rozwoju nadciśnienia tętniczego, skuteczność stosowanych leków, ale również brak niekorzystnego wpływu na profil metaboliczny i korzystny oddziaływanie na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

### Krok 1. — leczenie skojarzone dwoma lekami

W stanowisku dotyczącym postępowania w zespole metabolicznym zalecono, by terapię nadciśnienia tętniczego rozpocząć od skojarzenia leku hamującego układ renina–angiotensyna i antagonisty wapnia lub diuretyku (preferowany jest preparat złożony) [1]. Wybór skojarzenia peryndoprylu i indapamidu nie tylko spełnia to zalecenie, ale także spełnia dodatkowe wymagania w odniesieniu do optymalnej terapii hipotensyjnej u pacjentów z zespołem metabolicznym. Ważne jest również, że takie skojarzenie wpisuje się w mechanizm patogenezy rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z otyłością i zespołem metabolicznym — zwiększona aktywność układu renina–angiotensyna hamowana jest przez inhibitor konwertazy angiotensyny (peryndopryl), natomiast diuretyk tiazydopodobny (indapamid) oddziałuje na zwiększoną w otyłości wolemię i sodowrażliwość ciśnienia tętniczego [1, 4, 5].



**Rycina 2.** Skuteczność hipotensyjna peryndoprylu (10 mg) i indapamidu (2,5 mg) w zależności od masy ciała (BMI, *body mass index*). Opracowano na podstawie [13]

### Skuteczność hipotensyjna u pacjentów z otyłością

W badaniach z zastosowaniem skojarzenia peryndoprylu i indapamidu wykazano istotny, proporcjonalny do wartości wyjściowych, efekt hipotensyjny — analiza czterech badań klinicznych obejmująca 16 763 chorych [12] — oraz skuteczność w różnych grupach chorych (w wieku podeszłym, u chorych z cukrzycą lub z chorobą otyłościową — ryc. 2) [13].

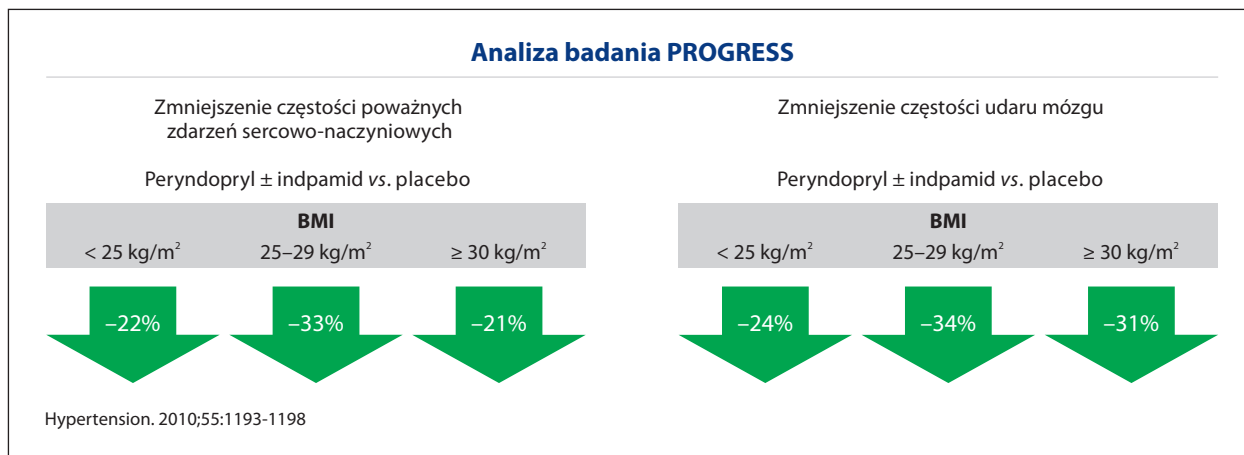
### Brak niekorzystnego wpływu na profil metaboliczny

Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne są zróżnicowana grupą leków nie tylko w odniesieniu do czasu działania i długości trwania efektu hipotensyjnego, ale również w odniesieniu do wpływu na metabolizm glukozy. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku podkreślono, że diuretyki tiazydopodobne (indapamid, chlortalidon) są preferowanymi preparatami wśród grupy diuretyków. Wynika to z większej liczby dowodów potwierdzających korzyści w zakresie zabiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz unikaniem nasilenia zaburzeń metabolicznych [14]. Dowodem są wyniki badania ADVANCE,

w którym zastosowanie skojarzenia peryndoprylu i indapamidu wiązało się nie tylko z brakiem niekorzystnego wpływu na parametry metabolizmu glukozy (badaniem objęto chorych z cukrzycą), ale również z istotnym zmniejszeniem powikłań sercowo-naczyniowych będących następstwem nie tylko podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego, ale także cukrzycy, — między innymi zdarzeń wieńcowych o 14%, zdarzeń nerkowych o 21% i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny o 14% [15]. W odniesieniu do profilu metabolicznego warto odnotować również interesującą analizę badań z zastosowaniem peryndoprylu i indapamidu, w której wykazano, że terapia z wykorzystaniem tego skojarzenia nie wpływa na stężenie potasu, kwasu moczowego i glukozy w osoczu, a także na parametry lipidogramu [16].

### Zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego

Jak wspomniano powyżej, pacjenci z zespołem metabolicznym klasyfikowani są jako osoby z co najmniej wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Z tego powodu w tej grupie chorych istotne jest odniesienie się do zaleceń PTNT z 2019 roku, które wskazują na fakt, że „że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-na-



**Rycina 3.** Analiza wyników badania PROGRESS. Korzyści z zastosowania skojarzenia peryndoprylu i indapamidu w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [19]

czyniowym, zwłaszcza z powodu współistniejących powikłań sercowych, inhibitory konwertazy angiotensyny powinny być preferowane względem sartanów”. W tym kontekście dodatkową przesłanką do terapii z zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny u pacjentów z otyłością jest fakt, że w porównaniu z innymi grupami leków im większa wartość BMI, tym większa korzyść z zastosowania tej grupy leków w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [17].

Omawiając wpływ skojarzenia inhibitora konwertazy angiotensyny i diuretyku tiazydopodobnego na przykładzie peryndoprylu i indapamidu na ryzyko sercowo-naczyniowe, warto przytoczyć wyniki badania PROGRESS. Do trwającego 4 lata badania włączono 6105 osób, zarówno chorych na nadciśnienie tętnicze, jak i pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi po przebytym udarze mózgu. Podstawowym lekiem był peryndopryl, u części pacjentów dołączano do niego indapamid. W grupie leczonej aktywnie stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości występowania ponownego udaru o 28%, które było podobne zarówno u osób z podwyższonym, jak i prawidłowym ciśnieniem krwi. W grupie leczonej aktywnie wykazano również istotne zmniejszenie częstości poważnych zdarzeń naczyniowych. Szczególnie korzystny efekt obserwowano u części chorych, u których uzyskano większe obniżenie ciśnienia tętniczego, czyli w grupie leczonej peryndoprylem i indapamidem. W grupie otrzymującej aktywne leczenie uzyskano również zmniejszenie częstości wystę-

powania demencji o 34% i poprawę funkcji poznawczych [18]. Warto odnotować, że korzyści z zastosowania peryndoprylu i indapamidu były porównywalne u osób z prawidłową masą ciała i otyłością — wskazuje to, że chorzy z zespołem metabolicznym odnoszą również korzyści z zastosowania tego połączenia w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego (ryc. 3) [19].

## Krok 2. – leczenie skojarzone trzema lekami

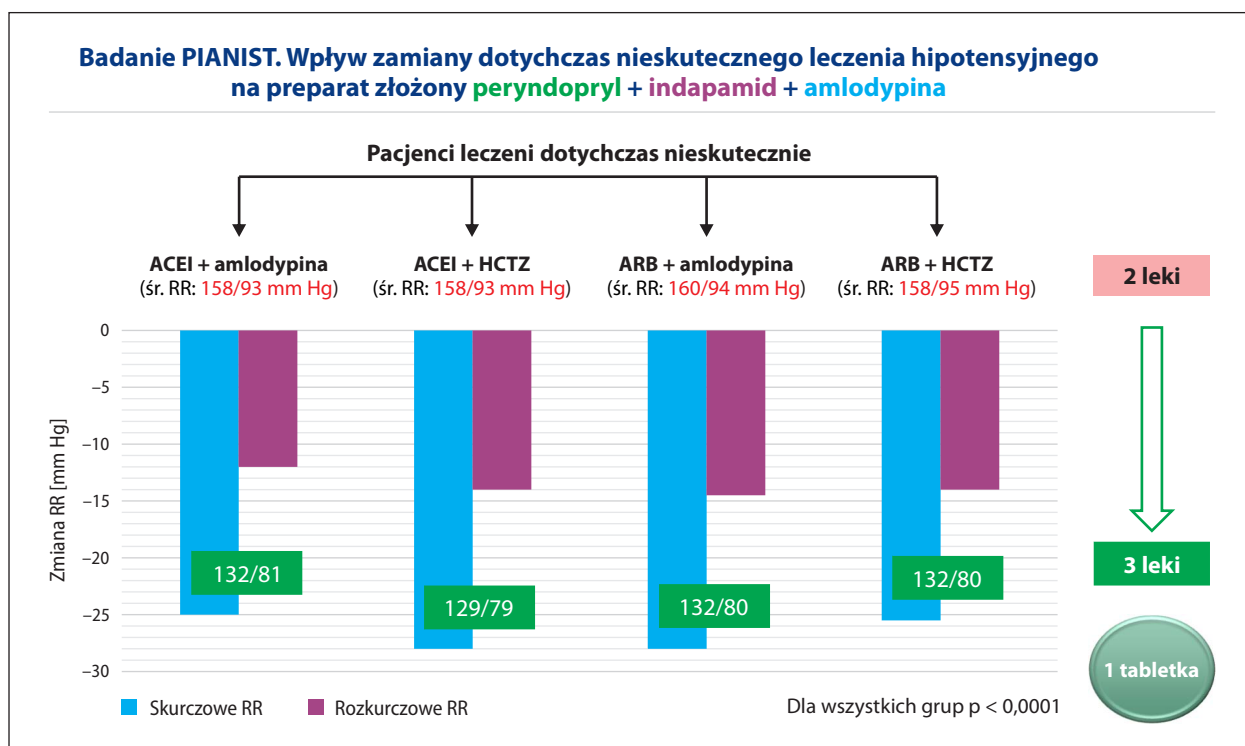
Autorzy stanowiska dotyczącego postępowania w zespole metabolicznym stwierdzili, że w sytuacji, gdy po 6–8 tygodniach od rozpoczęcia terapii nie uzyskuje się wartości docelowych ciśnienia tętniczego, należy dołączyć trzeci lek hipotensyjny i zastosować między innymi skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny z dihydropirydynowym antagonistą wapnia i diuretykiem tiazydopodobnym z preferencją preparatu złożonego. Biorąc pod uwagę to zalecenie, zastosowanie skojarzenia opartego na peryndoprylu, indapamidzie i amlodypinie może zostać wykorzystane w drugim kroku terapii w przypadku nieskuteczności kroku pierwszego (niezależnie od wybranych w tym kroku leków), zwłaszcza u chorych z zespołem metabolicznym i/lub otyłością. W obowiązujących wytycznych podkreśla się konieczność stosowania długodziałających leków, zapewniających 24-godzinną kontrolę ciśnienia tętniczego, w celu uzyskania nowych, niższych wartości docelowych ciśnienia (< 130/80 mm Hg u osób do 65. roku życia), co jest szczególnie ważne w populacji chorych z zespołem metabolicznym (cha-

rakteryzujących się co najmniej wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym).

Powyższe potwierdzają wyniki badania PIANIST, którym objęto 4731 chorych na nadciśnienie tętnicze, z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których dotychczas stosowane leczenie hipotensyjne było nieskuteczne. W badaniu tym wykazano, że zastosowanie preparatu złożonego (peryndopryl + indapamid + amlodypina) wiąże się z istotnym obniżeniem ciśnienia tętniczego w pomiarach klinicznych o 28/14 mm Hg (ryc. 4). Odnotowano, że obniżenie ciśnienia tętniczego było tym bardziej wyrażone, im wyższe były wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego. Wykazano również istotne obniżenie ciśnienia tętniczego niezależnie od typu wcześniej stosowanego schematu leczenia hipotensyjnego. Istotne obniżenie ciśnienia tętniczego w toku stosowania preparatu złożonego (peryndopryl + indapamid + amlodypina) potwierdzono w podgrupie, w której wykonano całonocową rejestrację ciśnienia tętniczego. Leczenie było na ogół bardzo dobrze tolerowane, a zdarzenia niepożądane wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych [20].

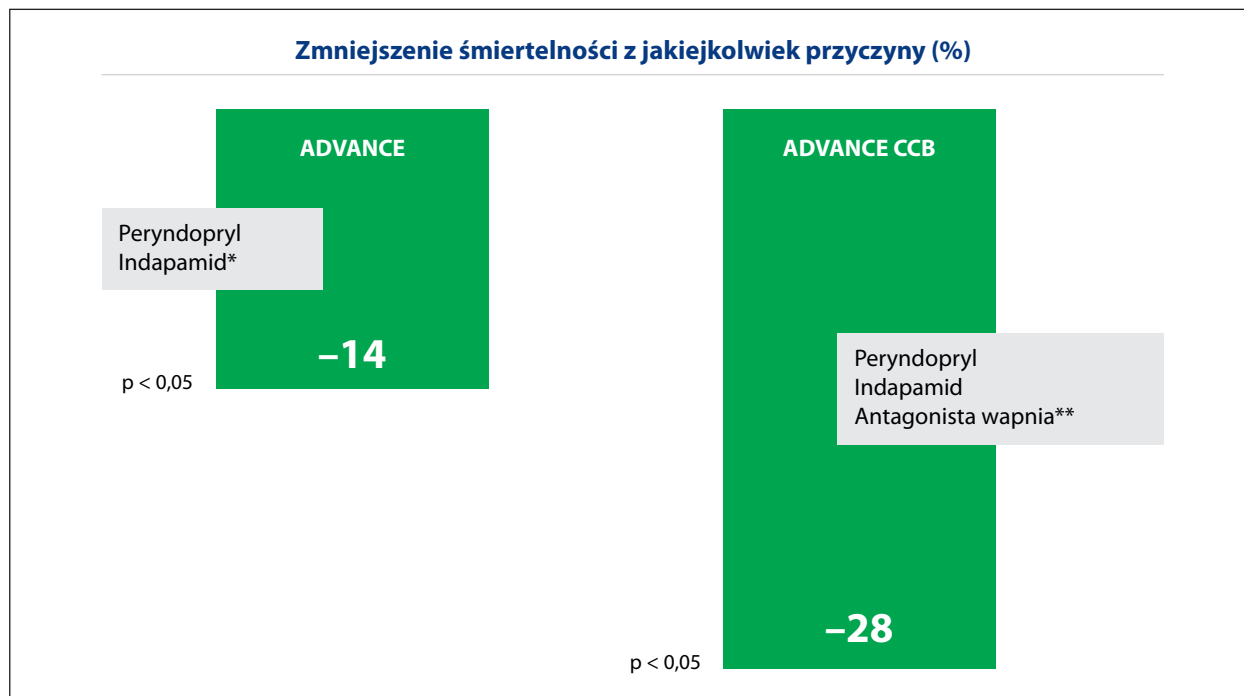
W badaniach klinicznych wykazano korzyści ze stosowania połączeń lekowych inhibitora konwertazy angiotensyny (peryndoprylu) i antagonisty wapnia (amlodypiny) oraz inhibitora konwertazy angiotensyny (peryndoprylu) i diuretyku tiazypodobnego (indapamidu). Docelowe zastosowanie połączenia tych trzech leków można zatem uznać za optymalne i zgodne z wytycznymi zarówno w odniesieniu do skuteczności hipotensyjnej, jak i w odniesieniu do wpływu na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego [21, 22].

Należy odnotować analizę wyników badania ADVANCE, którą objęto chorych stosujących w trakcie badania antagonistę wapnia. Pozwoliło to na wyodrębnienie dwóch grup chorych: stosujących oceniane leczenie (peryndopryl + indapamid) i antagonistę wapnia oraz przyjmujących placebo i antagonistę wapnia. W ten sposób możliwe było porównanie wpływu terapii skojarzonej składającej się z trzech leków hipotensyjnych ze stosowaniem samego antagonisty wapnia u chorych na cukrzycę. Stwierdzono, że stosowanie peryndoprylu, indapamidu i antagonisty wapnia w porównaniu ze



**Rycina 4.** Badanie PIANIST. Zastosowanie preparatu złożonego — peryndopryl + indapamid + amlodypina — u chorych na nadciśnienie tętnicze dotychczas nieskutecznie leczonych. Wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego w 4-miesięcznej obserwacji. Opracowano na podstawie [20]. ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — sartan; HCTZ — hydrochlorotiazyd; RR — ciśnienie tętnicze





**Rycina 5.** Analiza badania ADVANCE. Porównanie wpływu stosowania leczenia aktywnego (peryndopryl i indapamid) i antagonisty wapnia ze stosowaniem placebo z antagonistą wapnia na śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn. Opracowano na podstawie [23]. \*vs. placebo; \*\*vs. placebo + antagonistą wapnia

leczeniem wyłącznie antagonistą wapnia wiąże się ze zmniejszeniem częstości:

- poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (o 12%);
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 24%);
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (o 28%) (ryc. 5) [23].

### Krok 3. — dołączenie kolejnych leków

Autorzy stanowiska podkreślają, że u chorych leczonych z zastosowaniem opisanego powyżej skojarzenia trzech leków hipotensyjnych, w przypadku konieczności dalszej intensyfikacji leczenia, należy rozważyć dołączanie między innymi:

- „antagonisty aldosteronu (hamowanie nadmiernej stymulacji receptora mineralokortykoidowego odgrywa rolę w ograniczaniu niekorzystnego wpływu otyłości i nadciśnienia tętniczego na uszkodzenie nerek);  
lub
- beta-adrenolityku (hamowanie nadmiernej aktywności układu współczulnego u chorych na otyłość, z uwagi na profil metaboliczny preferowane są nebiwolol lub bisoprolol) [1].

### Podsumowanie

U osób z zespołem metabolicznym, jak przedstawiono powyżej, otyłość jest jedną z głównych przyczyn rozwoju nadciśnienia tętniczego, a także trudności w jego kontroli. Autorzy komentowanego stanowiska podkreślają, że „jakkolwiek otyłość stanowi jeden z najważniejszych czynników predykcyjnych rozwoju opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego, to w wielu badaniach wykazano, że leki hipotensyjne obniżają ciśnienie tętnicze w porównywalnym stopniu u chorujących i niechorujących na otyłość (tak jak w prezentowanym powyżej badaniu z zastosowaniem skojarzenia peryndoprylu i indapamidu — komentarz autorów). Trudności w terapii nadciśnienia tętniczego mogą wynikać ze złożonej patogenezy rozwoju nadciśnienia tętniczego i konieczności oddziaływania na jej wiele ogniw, stąd konieczność w niektórych sytuacjach stosowania w tej grupie schematów opartych na 4, 5 i większej liczbie leków hipotensyjnych.”

Niemniej jednak ważne jest budowanie terapii na solidnych fundamentach — skojarzeniach nie tylko skutecznych hipotensyjnie, ale także nieoddziałujących niekorzystnie na profil metaboliczny,

o wykazanym wpływie na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Przedstawione powyżej argumenty wskazują, że zastosowanie u osób z zespołem metabolicznym w pierwszym kroku docelowo skojarzenia peryndoprylu i indapamidu (preparat złożony), a w drugim kroku docelowo skojarzenia peryndoprylu, indapamidu i amlodypiny (preparat złożony) spełnia powyższe wymogi.

## Piśmiennictwo

- Dobrowolski P, Prejzbis A, Kuryłowicz A, et al. Metabolic syndrome — a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci.* 2022; 18(5): 1133–1156, doi: 10.5114/aoms/152921, indexed in Pubmed: 36160355.
- Messerli FH, Burnier M. Cardiovascular disease and uric acid: is the not-so-innocent bystander becoming a true culprit and does the US black box warning for febuxostat indicate that not all uric acid lowering is beneficial? *Eur Heart J.* 2019; 40(22): 1787–1789, doi: 10.1093/eurheartj/ehz199, indexed in Pubmed: 31173091.
- Hill A. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* 2016; 58(5): 295–300, doi: 10.1177/003591576505800503.
- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015; 116(6): 991–1006, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697, indexed in Pubmed: 25767285.
- Hall ME, Cohen JB, Ard JD, et al. American Heart Association Council on Hypertension; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Stroke Council. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2021; 78(5): e38–e50, doi: 10.1161/HYP.000000000000202, indexed in Pubmed: 34538096.
- Sundström J, Lind L, Lampa E, et al. Weight gain and blood pressure. *J Hypertens.* 2020; 38(3): 387–394, doi: 10.1097/HJH.0000000000002298, indexed in Pubmed: 31764589.
- Lambert EA, Esler MD, Schlaich MP, et al. Obesity-Associated Organ Damage and Sympathetic Nervous Activity. *Hypertension.* 2019; 73(6): 1150–1159, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11676, indexed in Pubmed: 31067200.
- Witteaman JC, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation.* 1989; 80(5): 1320–1327, doi: 10.1161/01.cir.80.5.1320, indexed in Pubmed: 2805268.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021; 384(11): 989–1002, doi: 10.1056/NEJMoa2032183, indexed in Pubmed: 33567185.
- Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation.* 2018; 137(11): 1132–1142, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130, indexed in Pubmed: 29133606.
- Januszewicz A, Mulatero P, Dobrowolski P, et al. Cardiac Phenotypes in Secondary Hypertension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 80(15): 1480–1497, doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.714, indexed in Pubmed: 36202538.
- Dézi CA, Glezer M, Karpov Y, et al. Effectiveness of Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Uncontrolled Patients with Hypertension: A Pooled Analysis of the FORTISSIMO, FOR-SAGE, ACES and PICASSO Observational Studies. *Adv Ther.* 2021; 38(1): 479–494, doi: 10.1007/s12325-020-01527-3, indexed in Pubmed: 33150570.
- Glezer MG. FOR-SAGE Investigators. Antihypertensive Effectiveness of Perindopril Arginine and Indapamide Single-Pill Combination According to Body Mass Index: Findings from the FOR-SAGE Study. *Cardiol Ther.* 2020; 9(1): 139–152, doi: 10.1007/s40119-020-00162-x, indexed in Pubmed: 32008207.
- 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.
- Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370(9590): 829–840, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8, indexed in Pubmed: 17765963.
- Dézi CA, Glezer M, Karpov Y, et al. Effectiveness of Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Uncontrolled Patients with Hypertension: A Pooled Analysis of the FORTISSIMO, FOR-SAGE, ACES and PICASSO Observational Studies. *Adv Ther.* 2021; 38(1): 479–494, doi: 10.1007/s12325-020-01527-3, indexed in Pubmed: 33150570.
- Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet.* 2013; 381(9866): 537–545, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61343-9, indexed in Pubmed: 23219284.
- Rezaiefar P, Pottie K. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001; 358(9287): 1033–1041, doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5, indexed in Pubmed: 11589932.
- Czernichow S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals: the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study trial. *Hypertension.* 2010; 55(5): 1193–1198, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140624, indexed in Pubmed: 20212271.
- Tóth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014; 14(2): 137–145, doi: 10.1007/s40256-014-0067-2, indexed in Pubmed: 24590580.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013; 31(7): 1281–1357, doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014; 16(1): 14–26, doi: 10.1111/jch.12237, indexed in Pubmed: 24341872.
- Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension.* 2014; 63(2): 259–264, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252, indexed in Pubmed: 24324048.