

Lek. Anna Kowalczyk, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała
I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

Terapia preparatem łączonym peryndoprylu i indapamidu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych problemów społecznych i epidemiologicznych w Polsce. Według danych pochodzących z badania NATPOL 2011, prawie 33% populacji ogólnej jest obciążone nadciśnieniem tętniczym, przy czym u chorych w wieku podeszłym odsetek ten może sięgać nawet 75%^[1].

Nadciśnienie tętnicze przez wiele lat może przebiegać bezobjawowo, a nielezione często prowadzi do wystąpienia powikłań, przede wszystkim ze strony układu sercowo-naczyniowego, które znacząco zwiększają ryzyko zgonu (Rycina 1). Ponadto należy pamiętać, że nadciśnienie tętnicze często współistnieje z innymi schorzeniami szeroko rozpowszechnionymi w polskiej populacji. W badaniu NATPOL PLUS wykazano, że są to najczęściej: dyslipidemia, nadwaga, otyłość, nikotynizm, cukrzyca^[2] (Tabela 1). Pomimo że wachlarz dostępnych leków hipotensyjnych jest bardzo szeroki, skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w naszym kraju jest nadal niewystarczająca^[1]. Znaczny odsetek niepowodzeń terapeutycznych wynika m.in. z trudności w stosowaniu się do zaleceń

lekarskich. Niestety, chorzy z nadciśnieniem tętniczym, obciążeni także innymi schorzeniami towarzyszącymi, często wymagają zastosowania politerapii. W wielu badaniach wykazano, że wraz ze zwiększeniem ilości przyjmowanych preparatów zmniejsza się prawdopodobieństwo ich regularnego i właściwego stosowania. Jednym z czynników, które wpływają korzystnie na poprawę współpracy lekarza z pacjentem, a tym samym zwiększenie skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego, jest stosowanie preparatów złożonych.

Kilka słów o zespole metabolicznym

Nadciśnienie tętnicze często towarzyszy zespołowi metabolicznemu, który składa się z kilku współistniejących ze sobą czynników ryzyka. W rozpoznaniu zespołu najczęściej stosuje się kryteria IDF z 2005 r. oraz ATP III (Tabela 2). Rozpowszechnienie zespołu w polskiej populacji jest znaczne, sięgające w zależności od przyjętej definicji 20-25%^[3]. U chorych z zespołem metabolicznym należy wdrożyć odpowiednie leczenie poszczególnych składowych oraz zastosować niefarmakologiczną profilaktykę chorób sercowo-naczyniowych, obejmującą zwiększenie aktywności fizycznej oraz zmianę nawyków żywieniowych (dieta DASH, śródziemnomorska). W leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z zespołem metabolicznym należy pamiętać o możliwości stosowania leków o profilu neutralnym metabolicznie, zwłaszcza u chorych z hiperglykemią.

Ryc. 1. Najczęstsze powikłania nadciśnienia tętniczego^[2]



Tabela 1. Częstość występowania czynników ryzyka chorób układu krążenia w populacji badania NATPOL PLUS^[2]

Czynniki ryzyka	Częstość występowania
Nadciśnienie tętnicze	29%
Wykrywalność nadciśnienia tętniczego	67%
Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego	12%
Nadwaga i otyłość	53,7%
Hipercholesterolemia	60,7%
Hipertriglicydemia	30,1%
Cukrzyca	5,6%

Leki złożone w nadciśnieniu tętniczym i zespole metabolicznym – dlaczego warto je stosować?

Na przestrzeni ostatnich lat można zauważyć wyraźną poprawę skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego, niemniej jednak wciąż nie jest ona satysfakcjonująca. Odsetek pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym wciąż sięga ponad 50%^[1]. Ze względu na konieczność leczenia kilku schorzeń jednocześnie, mając na uwadze efektywność wdrożonej terapii, warto pamiętać o możliwości zastosowania leków złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z zespołem metabolicznym. Zmniejszenie ilości przyjmowanych leków może znacząco poprawić compliance i adherence, a więc przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorego. Ponadto stosowanie leków złożonych umożliwia zmniejszenie ich całkowitej dawki przy zwiększeniu skuteczności leczenia, co wpływa na redukcję ryzyka działań niepożądanych. Większą skuteczność leczenia złożonego niż monoterapii potwierdzono w wielu badaniach. Jednym z pierwszych badań poświęconych temu zagadnieniu było STRATHE (STRAtegies of Treatment in Hypertension: Evaluation), w którym porównywano skuteczność trzech strategii postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego, tj. monoterapii sekwencyjnej, monoterapii stopniowanej oraz stosowania preparatu złożonego (peryndopryl z indapamidem). W okresie 6- i 9-miesięcznej obserwacji wyka-

zano, iż terapia preparatem złożonym przyniosła najwięcej korzyści. Wśród chorych leczonych peryndoprylem/indapamidem ciśnienie tętnicze było najskuteczniej kontrolowane, a odsetek działań niepożądanych najniższy^[4]. Podobnych obserwacji dokonali autorzy badania STITCH (Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension), w którym zastosowano początkowo terapię skojarzoną inhibitorem konwertazy angiotensyny/antagonistą receptora dla angiotensyny (ACEI/ARB) z diuretykiem, a następnie, przy braku optymalnej skuteczności hipotensyjnej, dołączono antagonistę wapnia lub inny lek. W obserwacji 6-miesięcznej potwierdzono skuteczność terapii skojarzonej, przeprowadzonej według powyższego schematu^[5]. Wyższą skuteczność leczenia preparatami złożonymi (ACEI skojarzony z antagonistą wapnia lub diuretykiem) nad monoterapią potwierdzono także w badaniu ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through COMBination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)^[6]. Wybór sposobu leczenia (monoterapia czy politerapia) oraz rodzaju stosowanego preparatu zależy od stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego, obecności czynników ryzyka, subklinicznych powikłań narządowych i chorób współistniejących (Rycina 2). W grupie tzw. leków podstawowych znajdują się: diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne), β -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), sartany (ARB) i antagoniści wapnia. W leczeniu skojarzonym najczęściej stosuje się następujące połączenia: ACEI/ARB+antagonista wapnia, ACEI/ARB+diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, ACEI+ β -adrenolityk (występuje w postaci preparatu złożonego peryndopryl+bisoprolol), antagonistą wapnia+diuretyk tiazydowy. W terapii trójlekowej preferowanym połączeniem jest ACEI/ARB+antagonista wapnia+diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny. Większość z wymienionych połączeń jest dostępna w postaci gotowych preparatów złożonych o określonych dawkach.

Wśród chorych z zespołem metabolicznym obciążonych nadciśnieniem tętniczym preferowane są ACEI lub ARB (I rzut) oraz dihidropirydynowe i niedihidropirydy-

Tabela 2. Kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego według IDF i ATP III

Kryteria rozpoznania według IDF z 2005 r.	Kryteria rozpoznania według ATP III
<p>Otyłość brzuszna – obwód w pasie: mężczyźni >94 cm, kobiety >80 cm oraz 2 poniższe cechy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> stężenie triglicerydów we krwi >150 mg/dl <input type="checkbox"/> stężenie frakcji HDL cholesterolu we krwi: mężczyźni <40 mg/dl, kobiety <50 mg <input type="checkbox"/> ciśnienie tętnicze >130/85 mmHg <input type="checkbox"/> stężenie glukozy we krwi na czczo 100 mg/dl lub cukrzyca typu 2 	<p>Współistnienie 3 spośród 5 poniższych cech:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> otyłość brzuszna – obwód w pasie: mężczyźni >102 cm, kobiety >88 cm <input type="checkbox"/> stężenie triglicerydów we krwi 150 mg/dl <input type="checkbox"/> stężenie frakcji HDL cholesterolu we krwi: mężczyźni <40 mg/dl, kobiety <50 mg/dl <input type="checkbox"/> ciśnienie tętnicze 130/85 mmHg <input type="checkbox"/> stężenie glukozy we krwi na czczo 100 mg/dl lub cukrzyca typu 2

nowe pochodne antagonistów wapnia w leczeniu skojarzonym II rzutu^[2]. U chorych z cukrzycą i powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego wskazane są także diuretyki tiazydopodobne, wśród których preferowany jest indapamid^[2]. Roush GC i wsp. w metaanalizie 9765 publikacji wykazali, że indapamid jest potencjalnie skuteczniejszym lekiem hipotensyjnym od hydrochlorotiazydu, zachowującym jednocześnie neutralność metaboliczną^[7]. Niezwykle interesujących wyników dostarczyła metaanaliza przeprowadzona przez Chen P i wsp., obejmująca 19 randomizowanych badań dotyczących diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych z uwzględnieniem ich skuteczności hipotensyjnej i wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe. Do badania włączono 112113 chorych (56802 leczonych diuretykami tiazydowymi; 55311 stanowiło grupę kontrolną). W grupie leczonej diuretykami tiazydowymi stwierdzono istotną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego (OR: 0,86, P=0,007), niewydolności serca (OR: 0,62, P<0,001), lecz nie udaru mózgu (OR: 0,92, P=0,438) czy choroby wieńcowej (OR: 0,95, P=0,378) w porównaniu z grupą kontrolną. W dodatkowych analizach wykazano, że obserwowane korzyści były związane z leczeniem diuretykami tiazydopodobnymi, które wpływały na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego (OR: 0,78, P<0,001), niewydolności serca (OR: 0,57,

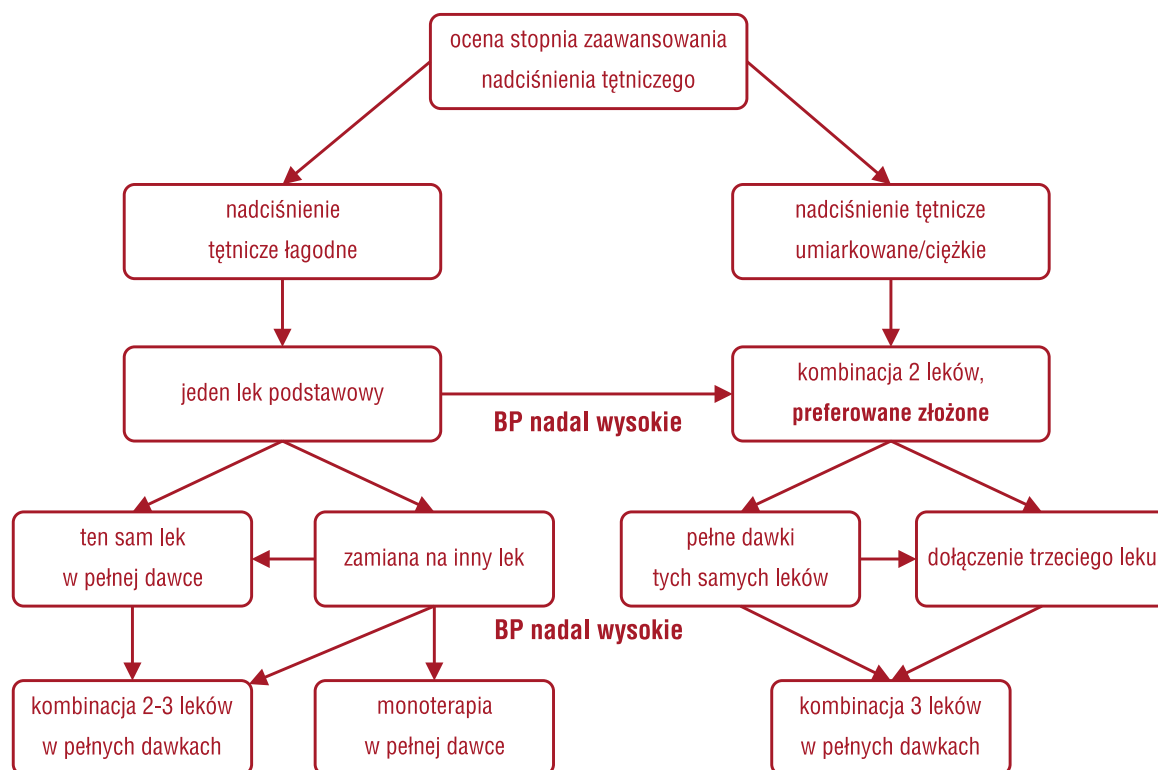
P<0,001) oraz udaru mózgu (OR: 0,82, P=0,016). Podsumowując, diuretyki tiazydopodobne okazały się skuteczne w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym^[8]. Jednym z najczęściej stosowanych, skutecznych i bezpiecznych połączeń u chorych z licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego jest preparat złożony z peryndoprylu i indapamidu.

Możliwości zastosowania preparatu złożonego – peryndopryl/indapamid

Nadciśnienie tętnicze w cukrzycy i zespole metabolicznym

Preparaty złożone są często stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza powstałe z połączenia ACEI i diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych. Mechanizmy działania obu leków znakomicie się uzupełniają, potęgując swój wpływ hipotensyjny i jednocześnie niwelując potencjalne wzajemne działania niepożądane. Wśród nich najlepiej przebadanym lekiem złożonym jest peryndopryl/indapamid. Preparat jest dostępny w różnych formach dawkowania, jednymi z najczęściej stosowanych są dwie postaci: peryndopryl/indapamid 10/2,5 mg oraz 5/1,25 mg. W przeciwieństwie do innych połączeń leków z tych grup, peryndopryl/indapamid wykazuje dużą neutralność metaboliczną, co jest niezwykle istotne u chorych obciążonych ze-

Ryc. 2. Algorytm rozpoczynania leczenia nadciśnienia tętniczego (zmodyfikowano na podstawie wytycznych PTNT)



społem metabolicznym, zwłaszcza cukrzycą. Ponadto preparat peryndopryl/indapamid jest preferowany także u chorych z powikłanym nadciśnieniem tętniczym, u chorych w wieku starszym (po 80. roku życia), a także po udarze mózgu. Jednym z najważniejszych badań nad skutecznością leczenia hipotensyjnego preparatem złożonym peryndopryl/indapamid u chorych na cukrzycę było wieloosrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), w którym wzięło udział 11140 chorych, a średni okres obserwacji wyniósł ok. 5 lat. Badanie zostało skonstruowane dwukierunkowo celem oceny wpływu kontroli glikemii oraz terapii hipotensyjnej preparatem złożonym na pierwszorzędowy punkt końcowy, na który składały się: zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, nowe lub ulegające pogorszeniu przypadki nefropatii i retinopatii oceniane w analizie łącznej i indywidualnie. W pierwszym ramieniu badania chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej preparatem złożonym peryndoprylem/indapamidem lub grupy kontrolnej z placebo. W drugim ramieniu badania chorych zakwalifikowano losowo do grupy intensywnej kontroli glikemii lub standardowej. Chorzy włączeni do badania zostali poddani wstępnemu leczeniu w tzw. fazie przedrandomizacyjnej, w trakcie której otrzymywali peryndopryl/indapamid w dawce 2 mg/0,625 mg. Wszystkich, którzy dobrze tolerowali terapię początkową, randomizowano do grupy otrzymującej wspomniany lek złożony w dawce 2 mg/0,625 mg lub placebo. Po upływie 3 miesięcy u chorych dobrze tolerujących lek dawkę zwiększano dwukrotnie (do 4 mg/1,25 mg). W grupie leczonej preparatem złożonym zaobserwowano 14% redukcję zgonu (wynikającą przede wszystkim z obniżenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, niezależnie od wieku, płci, wywiadu nadciśnieniowego, stopnia kontroli cukrzycy i stosowania innych leków hipotensyjnych^[9]. W badaniu FALCO FORTE potwierdzono także skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wyższych dawek preparatu złożonego peryndopryl/indapamid (5/1,25 mg i 10/2,5 mg) w leczeniu niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego w codziennej praktyce klinicznej. W trakcie 3-miesięcznej terapii u większości chorych osiągnięto cel terapeutyczny (87%), zarówno w całej grupie, jak i wśród chorych z cukrzycą, zespołem metabolicznym oraz przerostem lewej komory^[10]. W 2011 r. opublikowano interesujące wyniki badania

PICASSO, w którym potwierdzono skuteczność hipotensyjną 3-miesięcznej terapii peryndoprylem/indapamidem w dawce 10 mg/2,5 mg przy jednoczesnym korzystnym wpływie na gospodarkę węglowodanową i lipidową. Do badania zrekrutowano 9257 pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Po upływie 3 miesięcy leczenia preparatem peryndopryl/indapamid (10/2,5 mg) zaobserwowano nie tylko istotną redukcję wartości ciśnienia tętniczego krwi (z 159/93 mmHg do 132/80 mmHg, $p < 0,001$), ale także korzystne zmiany poziomu glikemii, jak również obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, triglicerydów oraz kwasu moczowego. Nie stwierdzono istotnych zmian poziomu HDL oraz elektrolitów. Według autorów badania korzystne zmiany metaboliczne były wynikiem nie tylko odstawienia hydrochlorotiazydu i β -blokerów, które uprzednio stosowali chorzy włączeni do badania, ale również właściwości badanego leku złożonego. Wyniki badania PICASSO mają szczególne znaczenie w wyborze terapii u chorych z licznymi czynnikami ryzyka, zwłaszcza zespołem metabolicznym^[11]. Przez wiele lat niekorzystny wpływ diuretyków tiazydowych na gospodarkę węglowodanową łączono przede wszystkim ze stosowaniem tych leków w dużych dawkach. Niestety w jednej z subanaliz badania INVEST wykazano, że nawet małe dawki tiazydów (25 mg i niższe) mogą wywierać niekorzystny wpływ na metabolizm glukozy, zwiększając istotnie ryzyko rozwoju cukrzycy (o ponad 30% na każdy rok leczenia). Zaobserwowano, że 3 polimorfizmy pojedynczego nukleotydu w TCF7L2 (transcription Factor 7-Like 2 gene) są związane z częstszym występowaniem cukrzycy, przede wszystkim rs7917983 oraz rs4506565. Autorzy subanalizy wykazali, że rs7917983 wiąże się ze wzrostem częstości występowania nowych przypadków cukrzycy u chorych leczonych hydrochlorotiazydem (OR 1,53 [1,04–2,25], $p = 0,03$) oraz mniejszą częstością ich występowania u pacjentów nieleczonych tym preparatem (OR 0,48 [0,27–0,86], $p = 0,02$). Podobny związek potwierdzono w przypadku rs4506565. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy zasugerowali, że stosowanie hydrochlorotiazydu jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy^[12]. W badaniu FORTISSIMO potwierdzono efektywność preparatu złożonego peryndopryl/indapamid stosowanego w dużej dawce, tj. 10/2,5 mg w leczeniu trudno kontrolowanego nadciśnienia tętniczego, również u chorych z cukrzycą. Do badania włączono 2120 chorych, w tym 307 z cukrzycą oraz nieskutecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 160 –200 mmHg

oraz rozkurczowe <110 mmHg), którzy byli uprzednio leczeni ACEI lub ARB w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym. Zmodyfikowano leczenie włączając peryndopryl/indapamid w maksymalnej dawce zamiast dotychczasowych leków hipotensyjnych. Po 12 tygodniach obserwacji stwierdzono znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w całej badanej grupie o 42/19 mmHg oraz w podgrupie chorych obciążonych cukrzycą o 41/18 mmHg. U większości badanych osiągnięto docelową wartość ciśnienia tętniczego, tj. <140/80 mmHg (84% całej grupy oraz u 77% chorych z cukrzycą)^[13]. W prospektywnym badaniu OPTIMAX także potwierdzono dużą skuteczność leku złożonego z peryndoprylu/indapamidu w terapii hipotensyjnej u chorych z cukrzycą, zespołem metabolicznym i powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego^[14]. Ważnym badaniem dotyczącym leczenia hipotensyjnego u chorych z cukrzycą i albuminurią było randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie PREMIER (Preterax un albuminuria regression), w którym porównywano wpływ preparatu złożonego peryndopryl/indapamid (2 mg/0,625 mg) z enalaprylem (10 mg) na redukcję ciśnienia tętniczego oraz albuminurii u chorych z cukrzycą. W zależności od wartości ciśnienia tętniczego zwiększano dawki leków hipotensyjnych do maksymalnie 8/2,5 mg (peryndopryl/indapamid) i 40 mg (enalapryl). Wykazano wyższą skuteczność preparatu złożonego, zarówno w redukcji ciśnienia tętniczego, ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, jak i stopnia nasilenia albuminurii^[15]. Lek złożony z peryndoprylu/indapamidu jest także skuteczny w zapobieganiu innym powikłaniom narządowym, a zwłaszcza przerostowi mięśnia lewej komory, co potwierdzono badaniami REASON czy PICXEL^[16,17].

Nadciśnienie tętnicze u chorych w wieku podeszłym

Kolejnym ważnym badaniem, które ugruntowało pozycję połączenia peryndoprylu z indapamidem w leczeniu hipotensyjnym u chorych w wieku starszym (powyżej 80. roku życia), było badanie HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial), w którym uczestniczyło 3845 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Badanie przerwano przed planowanym zakończeniem 5-letniego okresu obserwacji z powodu zaobserwowanych korzyści płynących z zastosowanego leczenia. Autorzy badania wykazali, że terapia indapamidem o przedłużonym działaniu (SR) lub leczenie skojarzone indapamidem SR i peryndoprylem spowodowała 21% redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, 39% redukcję ryzyka zgonu z powodu udaru mózgu oraz obniżenie ryzyka rozwoju niewydolności serca de no-

vo o 64%, a także incydentów sercowo-naczyniowych o 33%. W grupie leczonej ACEI/diuretykiem tiazydopodobnym nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych w porównaniu z placebo^[18].

Nadciśnienie tętnicze a profilaktyka wtórna incydentów naczyniowo-mózgowych

W 2001 r. w „The Lancet” opublikowano wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania PROGRESS, w którym oceniano skuteczność leczenia ACEI w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym z indapamidem w profilaktyce wtórnej udaru mózgu u chorych po przebytych udarze mózgu/incydencie mózgowym. Do badania włączono zarówno chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i osoby z prawidłowym ciśnieniem krwi, ok. 13% chorych było leczonych z powodu cukrzycy. We wstępnej fazie badania wszyscy pacjenci otrzymywali peryndopryl w dawce 2 mg/d przez 2 tygodnie, a przez następne 2 tygodnie – 4 mg/d. Chorzy dobrze tolerujący leczenie peryndoprylem zostali przydzieleni losowo do dwóch grup, w których otrzymywali odpowiednio: peryndopryl 4 mg/d lub placebo przez ok. 4 lata. W grupie osób otrzymujących peryndopryl i indapamid ciśnienie tętnicze obniżyło się średnio o 12,3/5,0 mmHg, a w grupie stosującej peryndopryl o 4,9/ 2,8 mmHg. Wśród badanych chorych stwierdzono istotną redukcję częstości ponownego udaru mózgu o 28% oraz incydentów sercowo-naczyniowych o 26% i to zarówno u chorych z podwyższonym, jak i prawidłowym ciśnieniem krwi. Wykazano, że leczenie skojarzone preparatem złożonym (peryndopryl/indapamid) może być skuteczne i bezpieczne w prewencji wtórnej incydentów naczyniowo-mózgowych u tych chorych^[19].

Podsumowanie

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w naszej populacji. Współistnienie innych schorzeń towarzyszących nie rzadko czyni terapię hipotensyjną trudną i wymagającą indywidualnego, interdyscyplinarnego podejścia. Celem poprawy skuteczności leczenia należy rozważyć wdrożenie terapii preparatami złożonymi. Jednym z najlepiej przebadanych połączeń jest peryndopryl/indapamid, który zapewnia nie tylko skuteczność, ale również bezpieczeństwo terapii hipotensyjnej, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku, z cukrzycą, zespołem metabolicznym czy powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego.

Piśmiennictwo:

1. Zdrojewski T, Bandosz P, Rutkowski M et al. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciśnienie tętnicze*, 2014; 18:116–117.
2. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciąg Z et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Arterial Hypertension*, 2015; 19: 53–58.
3. Zdrojewski T, Wyrzykowski B, Szczęch R et al. Steering Committees of the Programmes NATPOL PLUS; SMS; Polish 400-Cities Project. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press Suppl* 2005; 2: 10–16.
4. Mourad J-J, Waeber B, Zannad F i wsp. on behalf of the investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped care approach. *J Hypertens* 2004; 22:2379–2386.
5. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, i wsp. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 598–999.
6. Kenneth A. Jamerson I wsp. Rationale and Design of the Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIVING with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) Trial. *AJH* 2004; 17: 793–801.
7. Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension. A review and update. *American Journal of Hypertension* 2016.
8. Chen P, Chaugai S, Zhao F. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *American Journal of Hypertension* 2015; 28:1453–1463.
9. ADVANCE Collaborative Group: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 829–840.
10. Pella D. Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination perindopril/indapamide up to 10/2,5 mg: results of the FALCO FORTE programme. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2011; 18:107–113.
11. Farsang C. Antihypertensive and metabolic effects and safety of high-dose perindopril/indapamide in hypertensives: Perindopril/Indapamide Combination Blood Pressure Reduction (Picasso) Study. *J. Hypertens.* 2011; 29: e268.
12. Karnes JH, Gong Y, Pacanowski MA. Impact of TCF7L2 single nucleotide polymorphisms on hydrochlorothiazide-induced diabetes. *Pharmacogenet Genomics.* 2013 December; 23: 697–705.
13. Karpov Iu A. The FORTISSIMO Program: Advantages of Fixed Full Dose Combination of Perindopril Arginine and Indapamide in the Treatment of Poorly Controlled Arterial Hypertension. *Kardiologia* 2013; 53(3): 37–43.
14. Mourad JJ, Nguyen V, Lopez-Sublet M i wsp. Blood pressure normalization in a large population of hypertensive patients treated with perindopril/indapamide combination: results of the OPTIMAX trial. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(1): 173–80.
15. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S. i wsp. Effect of lowdose peryndopryl/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–1071.
16. de Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF. i wsp. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with peryndopryl/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 660–667.
17. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P. i wsp. Peryndopryl/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2063–2070.
18. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98.
19. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group *The Lancet*, 2001; 358: 1033–1041.