

Otyły pacjent z nadciśnieniem tętniczym — analiza przypadku klinicznego

Obese patient with hypertension — clinical case

Marzena Chrostowska

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Abstract

Hypertension and obesity constitute essential factors for cardiovascular risk. Epidemiological records show that they often coexist and may significantly increase the risk of target organ damage and even premature death. In this paper it is presented how to manage the patient with clustering hypertension and obesity.

Key words: hypertension, obesity, obstructive sleep apnea

Kardiol Pol 2015; 73, supl. VII: 81–86



WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze i otyłość są jednymi z najbardziej rozpowszechnionych chorób cywilizacyjnych. W raporcie Światowej Organizacji Zdrowia nadciśnienie jest wymieniane jako główny czynnik ryzyka prowadzący do zgonów na świecie, a brak aktywności fizycznej i otyłość tuż za paleniem tytoniu i zaburzeniami go-

spodarki węglowodanowej. Wyniki badania NATPOL 2011 [1] wykazały, że na nadciśnienie tętnicze w Polsce choruje ok. 32% dorosłej populacji, czyli blisko 10 mln osób, a otyłość występuje u 22% dorosłych Polaków. Jeszcze kilka lat temu otyłość pozostawała poza kręgiem zainteresowań lekarzy zajmujących się chorobami układu sercowo-naczyniowego. Dziś wiadomo, że z populacyjnego punktu widzenia stanowi ona jeden z najważniejszych czynników predysponujących do wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Z kolei u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym znamiennej częściej stwierdza się nadwagę i otyłość. Szacuje się, że aż 80% przypadków nadciśnienia tętniczego w naszym kraju wiąże się ze wzrostem masy ciała. W przedstawionym poniżej przypadku klinicznym omówiono zasady terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z nieprawidłową masą ciała.

OPIS PRZYPADKU

Wywiad

Pacjent w wieku 49 lat zgłosił się do poradni z powodu złego samopoczucia utrzymującego się od kilku miesięcy (uczucie ciągłego zmęczenia, okresowe bóle głowy ustępujące po przyjęciu paracetamolu). Ostatnia wizyta lekarska odbyła się ok. 2 lata temu z powodu badań okresowych. Według pacjenta w wynikach laboratoryjnych nie odnotowano nieprawidłowości, a wartości ciśnienia tętniczego chory nie pamiętał. Negował obecność polidypsji i poliurii, nie zgłaszał dolegliwości zamostkowych, natomiast wieczorami obserwował niewielkie obrzęki wokół kostek; nykturia: 2–3 razy. Wydolność fizyczną określał jako dobrą (wchodził bez odpoczynku na drugie piętro). Nie zgłaszał dolegliwości z zakresu innych układów. W wywiadzie rodzinnym zanotowano, że ojciec pacjenta chorował na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę, był otyły, zmarł z powodu udaru mózgu w wieku 72 lat.

Pacjent pracuje zawodowo jako agent ubezpieczeniowy (wyształcenie średnie). Spożywa alkohol wieczorami do kolacji (1–2 piwa), nie pali tytoniu od 15 lat, przyznaje, że od tego czasu przytył ok. 15 kg. Aktywność fizyczną uprawia sporadycznie. Leki przyjmował ostatnio tylko doraźnie (paracetamol).

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marzena Chrostowska, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk, tel: +42 58 349 25 27, faks: +42 58 349 26 01, e-mail: marzena@gumed.edu.pl

Copyright © Via Medica

Badanie przedmiotowe

Masa ciała pacjenta wynosi 113 kg, wzrost — 177 cm, wskaźnik masy ciała (BMI) — 36,1 kg/m², obwód pasa — 124 cm (otyłość brzuszna), obwód ramienia — 34 cm (podczas pomiaru ciśnienia niezbędny jest duży mankiet). Ciśnienie tętnicze podczas wizyty wynosiło 169/90 mm Hg (średnia z trzech pomiarów), bez znamiennej różnicy ciśnień między kończyną górną lewą i prawą (< 10 mm Hg), bez cech hipotonii ortostatycznej.

W osłuchiwaniu płuc szmer pęcherzykowy był prawidłowy, akcja serca miarowa 84/min. W badaniu kończyn dolnych, w okolicy kostek stwierdzono śladowe obrzęki, poza tym w badaniu fizykalnym bez odchyłeń od stanu prawidłowego.

W celu potwierdzenia rozpoznania nadciśnienia tętniczego (ciśnienie > 140/90 mm Hg podczas dwóch odrębnych wizyt) pacjentowi wyznaczono wizytę za 2 tygodnie. Ponadto zlecono całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), badania laboratoryjne [badania podstawowe u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 r. [2] i doustny test tolerancji glukozy — glikemia przygodna podczas wizyty: 142 mg/dl], badania elektrokardiograficzne (EKG) oraz ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej.

Wizyta po 2 tygodniach

Badania laboratoryjne. Oznaczenia morfologii krwi obwodowej i wyniki badania ogólnego moczu były w normie. W badaniach biochemicznych zwracały jednak uwagę podwyższone wartości glikemii w drugiej godzinie doustnego testu tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy — nieprawidłowa tolerancja glukozy) oraz podwyższone wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) (tab. 1).

Średnie ciśnienie tętnicze podczas wizyty wynosiło 164/92 mm Hg, tętno — 80/min.

ABPM. Średnie ciśnienie w czasie aktywności wynosiło 157/89 mm Hg, tętno — 83/min, a średnie ciśnienie w okresie snu — 146/84 mm Hg, tętno — 78/min; spadek ciśnienia w nocy o ok. 7% (*non dipper*).

W **EKG** — rytm zatokowy (78/min), normogram, bez cech przeciążenia lewej komory oraz bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego.

W **USG jamy brzusznej** — cechy stłuszczenia wątroby, poza tym nie stwierdzono odchyłeń od normy.

Warto zatrzymać się w tym miejscu i zastanowić się nad wywiadem. Podczas pierwszej wizyty wiodącym objawem było utrzymujące się zmęczenie — podejrzewano wówczas, że ma to związek z nierozpoznaną dotychczas cukrzycą typu 2. Ale przypuszczenie to nie potwierdziło się — *vide* doustny test tolerancji glukozy. Skąd zatem pochodziło uczucie przewlekłego zmęczenia u pacjenta?

Po ponownej rozmowie z chorym i doprecyzowaniu wywiadu okazało się, że pacjent bardzo głośno chrapie, a w ciągu dnia często zasypia przed telewizorem. Łącząc uściślony wywiad z faktami, które już poznano (zmęczenie, nykturia, otyłość, brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego), można podejrzewać obturacyjny bezdech senny. Za tym rozpoznaniem przemawia współwystępowanie z nadciśnieniem tętniczym otyłości brzusznej oraz pozostałych składowych zespołu metabolicznego — dyslipidemii i upośledzonej tolerancji glukozy. Dlatego też słuszne wydaje się zalecenie pacjentowi badania polisomnograficznego w celu potwierdzenia diagnozy obturacyjnego bezdechu sennego.

Rozpoznanie wstępne

Całość obrazu klinicznego i wyniki badań dodatkowych pozwalają ustalić następujące **rozpoznanie**: nadciśnienie tętnicze drugiego stopnia, nieprawidłowa tolerancja glukozy, dyslipidemia, otyłość brzuszna — zespół metaboliczny, podejrzenie obturacyjnego bezdechu sennego.

Tabela 1. Badania laboratoryjne

Parametr	Wartości zbadane	Zakres normy
Glikemia na czczo [mg/dl]	98	Do 100
Glikemia po 120 min w doustnym teście tolerancji glukozy [mg/dl]	148	Do 140
Sód [mEq/l]	141	135–145
Potas [mEq/l]	4,5	3,5–5,1
Azot mocznika [mg/dl]	18	5–20
Kwas moczowy [mg/dl]	4,5	2,6–6,0
Kreatynina [mg/dl]	1,1	< 1,1
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	> 60	> 60
Cholesterol całkowity [mg/dl]	189	< 200
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	38	> 40
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	122	< 100
Triglicerydy [mg/dl]	145	< 150

Sytuacja kliniczna	Wartość RR [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe RR 130–139/85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia ≥ 180/110
Brak czynników ryzyka	Przeciętne*	Niskie	Umiarkowane	Wysokie
1–2 czynniki ryzyka	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane	Wysokie
≥ 3 czynniki ryzyka	Umiarkowane	Umiarkowane	Wysokie	Wysokie
Powikłania narządowe, cukrzyca, PChN 3	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Bardzo wysokie
Jawna choroba układu sercowo- -naczyniowego, PChN ≥ 4	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie

Rycina 1. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym; PChN 3 — przewlekła choroba nerek w 3. stadium (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²); PChN ≥ 4 — przewlekła choroba nerek od 4. stadium (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²); dotyczy opisywanego pacjenta; *oznacza ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji zdrowej, które w odpowiednich grupach wiekowych jest niższe niż „niskie” globalne ryzyko sercowo-naczyniowe; RR — ciśnienie tętnicze; zaadaptowano na podstawie: [2]

Strategia dalszego postępowania

Po pierwsze, należy w takiej sytuacji **oszacować globalne ryzyko sercowo-naczyniowe** na podstawie stopnia nadciśnienia tętniczego i współistniejących czynników ryzyka.

U opisanego pacjenta występuje 5 czynników ryzyka: płeć męska, dyslipidemia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, otyłość (BMI > 30 kg/m²) i obwód pasa powyżej 102 cm. W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono natomiast subklinicznych powikłań narządowych ani chorób współistniejących. Niemniej ryzyko sercowo-naczyniowe, oceniane zgodnie z wytycznymi PTNT 2015 [2], jest w tym przypadku wysokie (ryc. 1). Oznacza to, że ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (zawał serca, udar mózgu) w ciągu najbliższych 10 lat wynosi powyżej 20%. Ponadto u opisanego chorego w ABPM nie zaobserwowano fizjologicznego nocnego spadku ciśnienia tętniczego, co oznacza, że ryzyko to jest wyższe niż wynika z jego stratyfikacji [3].

Po drugie, konieczne jest określenie **celów terapii**. Elementarnym celem leczenia jest obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego, co powinno się osiągnąć poprzez dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego (< 140/90 mm Hg), poprawę w zakresie modyfikowalnych czynników ryzyka (dyslipidemii, hiperglikemii), zmniejszenie masy ciała oraz diagnostykę obturacyjnego bezdechu sennego.

Po trzecie, trzeba zalecić pacjentowi **terapię niefarmakologiczną i farmakologiczną**. Oprócz modyfikacji stylu życia choremu włączono walsartan (80 mg) z hydrochlorotiazylem (12,5 mg) w preparacie złożonym i rosuwastatinę (10 mg).

Na następną wizytę zlecono wykonanie badania echokardiograficznego, ABPM i lipidogramu; wydano też skierowanie do szpitala na polisomnografię.

Wizyta po 3 miesiącach

Badanie echokardiograficzne. Zaobserwowano poszerzony lewy przedsionek (41 mm) i graniczny przerost lewej komory (tylna ściana lewej komory i przegroda międzykomorowa 11 mm); frakcja wyrzutowa wynosiła ok. 60%, nie zanotowano cech hipo- i akinezy. Stwierdzono upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory.

Lipidogram. Stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 165 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL — 94 mg/dl, cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) — 40 mg/dl, a triglicerydów — 155 mg/dl.

Badanie polisomnograficzne. Stwierdzono postać ciężką obturacyjnego bezdechu sennego, niezależną od pozycji ciała (AHI 34/h).

ABPM. Średnie ciśnienie tętnicze w ciągu dnia wynosiło 144/92 mm Hg, a w nocy — 134/84 mm Hg; nocny spadek skurczowego ciśnienia tętniczego o ok. 6% (*non dipper*).

Zalecenia

W związku z niezadowalającą kontrolą ciśnienia tętniczego podwojono dawki leku hipotensyjnego — walsartan (160 mg) z hydrochlorotiazylem (25 mg) w preparacie złożonym oraz wdrożono terapię obturacyjnego bezdechu sennego za pomocą dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continous positive airway pressure*). Utrzymano rosuwastatinę (10 mg), a ponadto do terapii dołączono kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 75 mg/d.

DYSKUSJA

Terapia niefarmakologiczna

Leczenie niefarmakologiczne to podstawowy element każdej terapii prowadzącej do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego należy wdrożyć je u wszystkich pacjentów

z nadciśnieniem tętniczym. Powinno się skłonić pacjenta do jakościowej i, w miarę możliwości, ilościowej zmiany diety oraz regularnego wysiłku fizycznego (np. pływanie, jazda na rowerze, spacer 2–3 razy w tygodniu), zaproponować redukcję ilości spożywanego alkoholu (zwłaszcza wieczorami), a także ograniczenie soli w diecie. Zmniejszenie masy ciała na pewno ułatwi osiągnięcie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego i lipidów oraz oddali w czasie ujawnienie się cukrzycy typu 2.

Terapia farmakologiczna

Leczenie nadciśnienia tętniczego. Wybór walsartanu nie jest przypadkowy, należy on do antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II — grupy leków hipotensyjnych o najkorzystniejszym profilu metabolicznym, charakteryzujących się długim okresem działania (stosuje się je jeden raz na dobę) i najmniejszą liczbą działań niepożądanych.

Wśród dominujących mechanizmów predysponujących do rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań u osób otyłych należy wymienić nadmierną stymulację układu renina–angiotensyna, a w drugiej kolejności — retencję sodu i aktywację układu współczulnego. Wykazano, że wzrost aktywności układu renina–angiotensyna jest szczególnie nasilony u osób z otyłością brzuszna. Ma to bezpośredni związek z aktywnością hormonalną tkanki tłuszczowej zlokalizowanej w jamie brzusznej. Jej komórki (adipocyty) wydzielają szereg substancji, które charakteryzują się aktywnością biologiczną mającą cechy cytokin zapalnych, markerów zakrzepicy i zapalenia, hormonów, a także zawierają substancje naczynioaktywne [4].

Nadmiar lipidów wpływa na zahamowanie różnicowania preadypocytów. Powstają duże insulinooporne adipocyty, które są bezpośrednio zaangażowane w produkcję angiotensynogenu. Prowadzi to do zwiększenia ilości angiotensyny II w organizmie, która z kolei hamuje różnicowanie preadypocytów i zwiększa odkładanie lipidów [5]. Dlatego lekiem pierwszego wyboru u otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powinien być preparat, który blokuje układ renina–angiotensyna oraz charakteryzuje się korzystnym profilem metabolicznym.

Walsarstan jest jednym z najlepiej przebadanych antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II. Jego skuteczność i bezpieczeństwo u osób z nadciśnieniem tętniczym wykazano m.in. w badaniu *The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial* (VALUE) [6], działanie kardioprotekcyjne w badaniu *VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion* (VALIANT) [3], a nefroprotekcję (zmniejszenie białkomoczu w nefropatii na podłożu cukrzycowym i niecukrzycowym) m.in. w badaniach *MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan* (MARVAL) [7] oraz *The Diovan Reduction Of Proteinuria* (DROP) [8]. Natomiast korzystny wpływ walsartanu na gospodarkę węglowodanową zaobserwowano już w badaniu VALUE [6]. Celem tego badania była analiza wpływu terapii amlodipiną w porównaniu z walsartanem na chorobowość i śmiertelność

z powodu chorób serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Mimo że wyniki badania nie wykazały różnic między stosowanymi lekami w zakresie złożonego punktu końcowego (zawały serca, udary mózgu i niewydolność serca), to zwrócono uwagę na mniejszą liczbę nowo wykrytych przypadków cukrzycy w grupie walsartanu. Ta obserwacja potwierdziła się w badaniu *Nateglignide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR) [9].

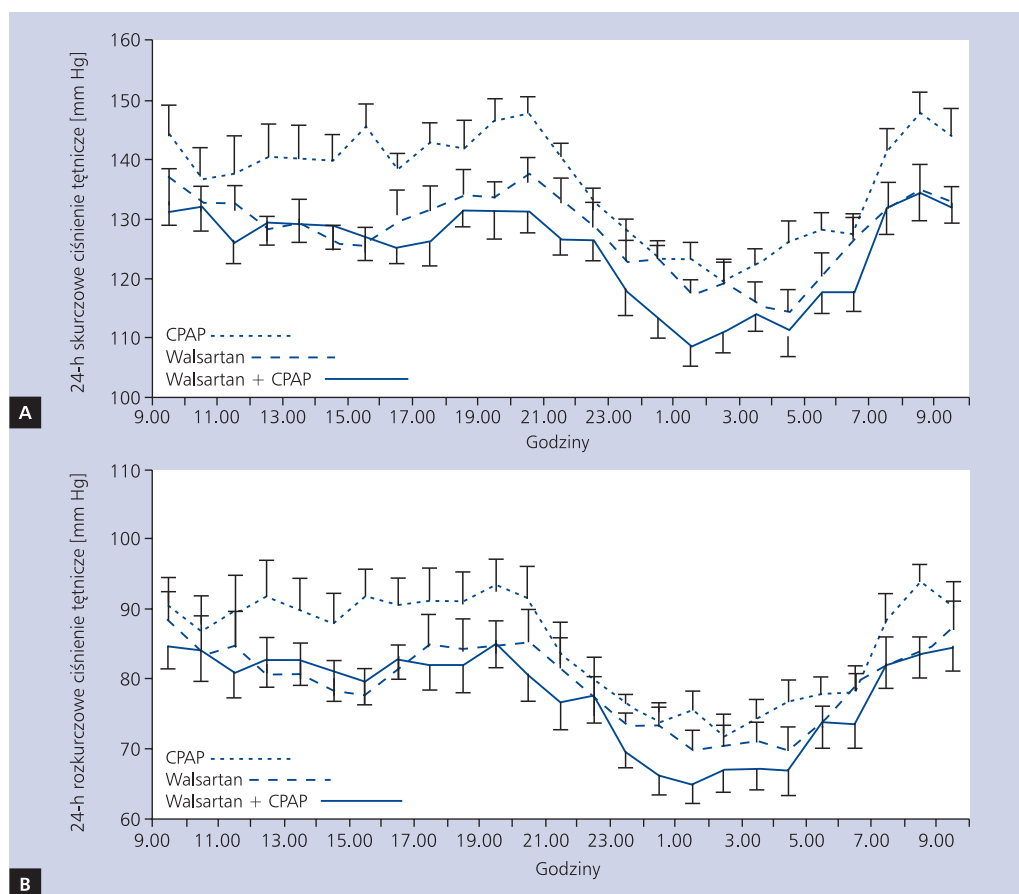
Skuteczność hipotensyjna monoterapii jest jednak ograniczona. Wyniki dużych prób klinicznych sugerują, że maksymalnie 50% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym pierwszego stopnia osiąga docelowe wartości ciśnienia, stosując jeden lek hipotensyjny. Odsetek ten jest jeszcze niższy u chorych z nadciśnieniem drugiego i trzeciego stopnia (umiarkowanym i ciężkim), zwłaszcza w przypadku występowania powikłań narządowych. Dlatego też w zaleceniach PTNT z 2015 r. [2] sugeruje się, aby u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym drugiego i trzeciego stopnia rozpoczynać farmakoterapię od leczenia skojarzonego, preferując preparaty złożone, natomiast terapię jednym lekiem hipotensyjnym ograniczyć do stosowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwszego stopnia i niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponadto liczba wykorzystywanych leków hipotensyjnych zależy nie tylko od wartości ciśnienia tętniczego, ale również od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego — im wyższe ryzyko, tym więcej preparatów hipotensyjnych trzeba zastosować, aby osiągnąć docelowe wartości ciśnienia tętniczego.

Optymalne skojarzenia leków hipotensyjnych uwzględniają wykorzystanie różnych mechanizmów działania, rezultatem czego jest wystąpienie efektu addycyjnego lub synergistycznego. Ponadto przy prawidłowym hipotensyjnym leczeniu skojarzonym obserwuje się mniej skutków ubocznych, ponieważ stosowane są niższe dawki poszczególnych preparatów, a bardziej zaznaczone jest działanie kardioprotekcyjne i nefroprotekcję.

Przykładem optymalnego połączenia jest skojarzenie leku blokującego układ renina–angiotensyna z diuretykiem. W omawianym przypadku zastosowano preparat złożony walsartanu z hydrochlorotiazidem. Skojarzenie tych leków wykorzystano we wspomnianym już badaniu VALUE, w którym lekiem drugiego wyboru dodawanym do walsartanu w przypadku nieskuteczności monoterapii był diuretyk tiazydowy [6].

W tym połączeniu walsartan zmniejsza ryzyko powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych, neutralizuje niekorzystny wpływ dodanego do terapii diuretyku na gospodarkę lipidową i metabolizm insuliny oraz zapobiega hiperkaliemii. Diuretyk zaś zmniejsza retencję sodu i wolemii oraz zwiększa siłę hipotensyjną walsartanu.

Warto podkreślić, że walsartan charakteryzuje się również udokumentowaną w badaniach klinicznych skutecznością



Rycina 2. Wpływ walsartanu i terapii przy użyciu dodatkowego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) na profil dobowy oraz wartości ciśnienia tętniczego skurczowego (A) i rozkurczowego (B); zaadaptowano na podstawie: [10]

w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącym obturacyjnym bezdechem sennym. Pepin i wsp. [10] udowodnili komplementarny wpływ leczenia walsartanem w skojarzeniu z terapią za pomocą CPAP w obniżeniu ciśnienia tętniczego oraz przywróceniu fizjologicznego profilu ciśnienia tętniczego w ciągu doby (ryc. 2).

Leczenie dyslipidemii

W polskich i europejskich wytycznych [2, 11] zaleca się, aby w prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego dążyć do uzyskania stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl. Pacjent, u którego ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie, a stężenie cholesterolu frakcji LDL w surowicy wynosi 122 mg/dl, wymaga włączenia statyny. Dlatego też u opisanego chorego dołączono do terapii rosuvastatynę (10 mg) z dobrym efektem hipolipemicznym (wartość cholesterolu frakcji LDL po 3 miesiącach — 94 mg/dl).

Leczenie przeciwplatek

W prewencji pierwotnej chorzy z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego powinni otrzy-

mywać ASA w dawce 75 mg/d., po wykluczeniu ryzyka wystąpienia poważnych krwawień oraz przy zastrzeżeniu, że skurczowe ciśnienie tętnicze nie jest wyższe niż 160 mm Hg [2]. U opisywanego pacjenta ryzyko poważnych krwawień jest niewielkie (brak choroby wrzodowej i innych chorób predysponujących do krwawień), a zatem zgodnie z wytycznymi po obniżeniu ciśnienia tętniczego do terapii dodano ASA w dawce 75 mg/d.

Wizyta po 6 miesiącach

W ABPM średnie ciśnienie tętnicze w dzień wynosiło 133/81 mm Hg, w nocy — 118/79 mm Hg. Stwierdzono nocny spadek skurczowego ciśnienia tętniczego o ok. 12% (*dipper*).

Utrzymano dotychczasowe leczenie przy zastosowaniu:

- walsartanu (160 mg) + hydrochlorotiazydu (25 mg) w preparacie złożonym;
- rosuvastatyny (10 mg);
- ASA (75 mg);
- terapii CPAP.

U pacjenta udało się osiągnąć podstawowy cel leczenia, jakim jest zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego,

poprzez wprowadzenie modyfikacji stylu życia i adekwatną farmakoterapię. Uzyskano właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego, stosując jeden złożony preparat hipotensyjny, co jest nie do przecenienia z punktu widzenia dobrej współpracy z chorym. Dzięki terapii za pomocą CPAP osiągnięto zdecydowaną poprawę samopoczucia pacjenta, ustąpienie permanentnego zmęczenia, bólów głowy i poprawę jakości snu (m.in. wyeliminowanie nykturii).

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia Polska*, 2013; 71: 381–392.
- Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*, 2015; 1: 1–70.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1893–1906.
- Chrostowska M, Szczech R, Narkiewicz K. Antihypertensive therapy in the obese hypertensive patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006; 15: 487–492.
- Chrostowska M, Narkiewicz K. Obesity and obstructive sleep apnea. In: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE eds. *Manual of hypertension of the European Society of Hypertension*. Informa Healthcare, London 2008: 24–35.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004; 363: 2022–2031.
- Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 2002; 106: 672–678.
- Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*, 2007; 25: 1921–1926.
- McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM et al.; NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1477–1490. Erratum in: *N Engl J Med*, 2010; 362:1748.
- Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 182: 954–960.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2013; 28: 1462–1536.