

# Porównanie skuteczności eprosartanu i nitrendipiny w prewencji wtórnej udaru mózgu — badanie MOSES

Ludwina Szczepaniak-Chichel

Opracowano na podstawie:

Schrader J., Lüders S., Kulschewski A., Hammersen F. i wsp. *Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendypine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke* 2005; 36: 1218–1226.

Związek nadciśnienia tętniczego ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu i innych chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zgonu w ich następstwie jest od dawna znany i niewątpliwy. Podstawą jest leczenie nadciśnienia tętniczego — równie istotne w pierwotnej, jak i we wtórnej profilaktyce udaru. Mimo to w większości dotychczas przeprowadzonych badań skupiano się na ocenie farmakoterapii nadciśnienia w profilaktyce pierwotnej udaru, pomijając istotną kwestię leczenia osób z już przeżytym epizodem niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego. Pierwszym dużym, randomizowanym badaniem dotyczącym prewencji wtórnej udaru było badanie *Perindopril protection against recurrent stroke study* (PROGRESS), w którym wykazano przewagę stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny nad placebo. Brakuje badań porównujących skuteczność poszczególnych grup leków hipotensyjnych między sobą w tej sytuacji klinicznej.

Celem badania *Morbidity and mortality after Stroke — Eprosartan compared with nitrendypine for Secondary prevention* (MOSES) było porównanie skuteczności eprosartanu i nitrendipiny u pacjentów z przeżytym udarem mózgu w redukcji częstości incydentów mózgowo- i sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności, przy braku różnic między badanymi

grupami w zakresie uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

Wybór leków był podyktowany doniesieniami o protekcyjnym działaniu sartanów na krążenie mózgowe oraz wynikami badania *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur), w którym nitrendipina okazała się zmniejszać częstość pierwszego epizodu udaru mózgu i demencji.

### Materiał i metody

Badanie MOSES zaprojektowano jako prospektywne, randomizowane badanie wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na terenie Niemiec i Austrii.

Kryteria włączenia do badania były następujące:

- nadciśnienie tętnicze wymagające leczenia;
- incydent sercowo-naczyniowy w wywiadzie (przemijający epizod niedokrwienności [TIA, *transient ischemic attack*], w którym objawy ogniskowe ustępują w ciągu 24 godzin, udar niedokrwienności, udar krwotoczny) w ciągu ostatnich 24 miesięcy, udokumentowany w badaniach obrazowych, tj. tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym głowy.

**Kryteria wyłączenia z badania były następujące:**

- zamknięcie lub zwężenie  $\geq 70\%$  światła tętnicy szyjnej wewnętrznej;
- objawowa niewydolność serca III lub IV klasy według *New York Heart Association* (NYHA);
- wiek powyżej 85 lat w chwili wystąpienia incydentu mózgowo-naczyniowego;
- leczenie antykoagulacyjne z powodu zaburzeń rytmu serca;
- stenoza aortalna lub mitralna dużego stopnia;
- niestabilna dławica piersiowa.

Rekrutacja pacjentów do badania trwała od października 1998 roku do lutego 2002 roku i objęła 1405 osób. Zakładany czas obserwacji populacji badanej wynosił 2 lata lub więcej, maksymalnie — 4 lata.

W momencie włączenia do badania MOSES dotychczasową terapię pacjenta zastępowano badanym lekiem (w zależności od randomizacji — 600 mg eprosartanu/d. albo 10 mg nitrendipiny/d.). Jeśli po 3 tygodniach leczenia nie uzyskano docelowych wartości ciśnienia tętniczego (skurczowe ciśnienie tętnicze [SBP, *systolic blood pressure*]  $< 140$  mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze [DBP, *diastolic blood pressure*]  $< 90$  mm Hg), dawka leku badanego mogła być zwiększona lub można było dołączyć lek z innej grupy. Zalecane, ale nieobowiązkowe, było stosowanie w pierwszej kolejności diuretyku jako drugiego leku w terapii skojarzonej, następnie leku  $\beta$ -adrenolitycznego, leku  $\alpha$ -adrenolitycznego lub leku z grupy działających na ośrodkowy układ nerwowy. W terapii skojarzonej nie stosowano leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), antagonistów receptora angiotensyny II typu AT<sub>1</sub> (ARB, *angiotensin receptor blocker*) ani antagonistów wapnia (A-Ca, *antagonists calcium*), chyba że wymagały tego bardzo istotne względy kliniczne.

W założeniach badania docelowe wartości ciśnienia tętniczego po 3 miesiącach leczenia według powyższego schematu miało uzyskać przynajmniej 2/3 pacjentów.

Przy włączeniu do badania odnotowywano dane dotyczące czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, wywiadu rodzinnego, przebytych chorób, rodzaj i datę wystąpienia incydentu mózgowo-naczyniowego, częstość tętna, wartość ciśnienia tętniczego, masę ciała i wzrost oraz objawy neurologiczne. Oceniano stan pacjenta za pomocą skali Rankina (punktacja 0–5; najlepszy wynik = 0) i wskaźnika Barthela (punktacja 0–100; najlepszy wynik = 100) oraz zdolności poznawcze za pomocą skali *Mini-Mental* (MMSE, *Mini-Mental Status Exam*). Badania kontrolne wykonywano po 3, 6 i 9 tygodniach, a następnie po 3, 6, 12, 18, 24, 36 i 48 miesiącach od randomizacji. Podczas każdej z wizyt kontrolowano wartość ciśnie-

nia tętniczego, po 12, 24 i 48 miesiącach badania oceniano dobowy profil wartości ciśnienia metodą całodobowej kontroli ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) oraz ocenę stanu pacjenta w skali *Mini-Mental*, natomiast wartość wskaźnika Barthela i punktację według skali Rankina oceniano ponownie po 24 i 48 miesiącach.

Na pierwotny punkt końcowy badania składały się: wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego, wystąpienie incydentu mózgowo-naczyniowego lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Poszczególne składowe tego złożonego pierwotnego punktu końcowego stanowiły drugorzędowe punkty końcowe, oceniane w badaniu. Odnotowywano również częstość działań niepożądanych stosowanej terapii.

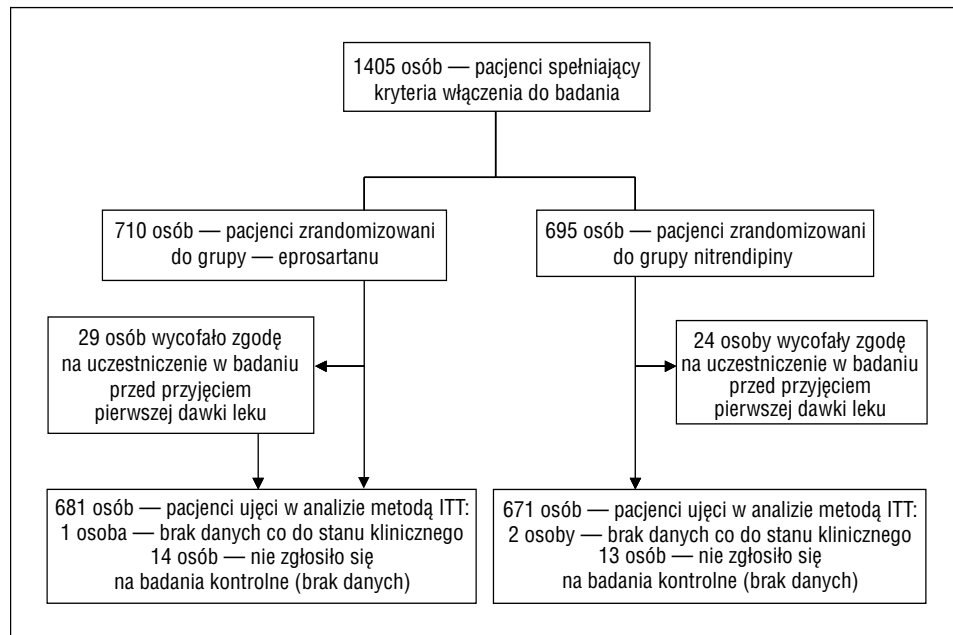
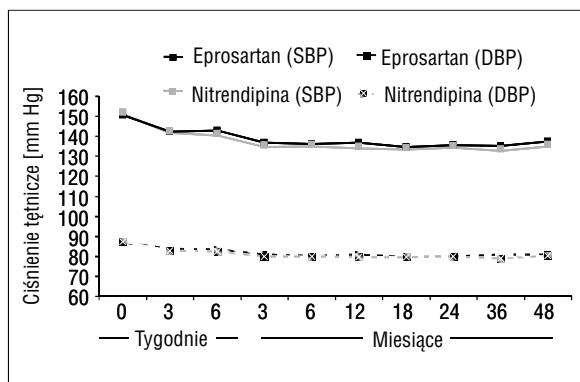
Wyniki badania zanalizowano zgonie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat analysis*). Częstość ocenianych w badaniu punktów końcowych przedstawiono dla każdej grupy w przeliczeniu na 100 osobolat (ID, *incidence density*). Dla porównania dwóch zastosowanych w badaniu schematów leczenia określono wartość wskaźnika częstości występowania (IDR, *incidence density ratio*) z 95-procentowym przedziałem ufności. Wykonano odrębne obliczenia dla częstości incydentów pierwszorazowych (dla danego pacjenta) każdego z ocenianych w obserwacji drugorzędowych punktów końcowych. Do obliczeń statystycznych wykorzystano testy *log-rank* i *Fisher exact* oraz model regresji Coxa.

---

## Wyniki

Spośród 1405 osób spełniających kryteria włączenia do badania 53 pacjentów zrezygnowało z udziału w nim przed przyjęciem pierwszej dawki leku. W analizie uwzględniono dane 1352 osób (681 z grupy przyjmującej eprosartan, 671 z grupy leczonej nitrendipiną). Średni czas obserwacji wyniósł 2,5 roku (ryc. 1). Charakterystykę wyjściową badanej populacji przedstawiono w tabeli I. Różnice między porównywanymi grupami pod względem danych demograficznych, wartości ciśnienia tętniczego, rodzaju i częstości wcześniej stosowanego leczenia hipotensyjnego oraz współistniejących schorzeń były nieistotne statystycznie.

Redukcja wartości ciśnienia tętniczego uzyskiwana na poszczególnych etapach badania była podobna w obu grupach (ryc. 2). Już po 3 miesiącach osiągnięto normalizację wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u 75,5% pacjentów z grupy leczonej eprosartanem i 77,7% z grupy przyjmującej nitrendipinę, jak również normalizację średnich wartości ciśnienia tętniczego w obu grupach (136,7/80,8 mm Hg *vs.* 135/79,9 mm Hg). Przez cały okres badania ciśnienie tętnicze utrzymywa-

**Rycina 1.** Profil badania MOSES**Figure 1.** MOSES Study profile**Rycina 2.** Porównanie wartości skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego w obu badanych grupach**Figure 2.** Systolic and diastolic blood pressure among patients assigned eprosartan or nitrendipine

ło się poniżej wartości 140/90 mm Hg średnio u 76% pacjentów z grupy stosującej eprosartan i u 78% pacjentów z grupy otrzymującej nitrendipinę. Średnia wartość ciśnienia tętniczego na ostatniej wizycie kontrolnej wynosiła odpowiednio 137,5/80,8 mm Hg (SD 16,7/8,9) i 136,0/80,2 mm Hg (SD 15,6/8,8).

U 34,4% pacjentów z grupy stosującej eprosartan i u 33,1% pacjentów z grupy przyjmującej nitrendipinę monoterapia była wystarczająca. Dołączenie leków z innych grup w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego było konieczne u 65,6% osób leczonych eprosartanem i u 66,9% leczonych nitrendipiną. Częstość stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych w politerapii przedstawiono w tabeli II.

Poza częstszym stosowaniem antagonistów wapnia w połączeniu z eprosartanem i inhibitorów ACE z nitrendipiną nie stwierdzono istotnych różnic w rozkładzie częstości stosowania leków w terapii skojarzonej. Średnie dawki eprosartanu i nitrendipiny dla chorych poddanych terapii tymi lekami przez cały okres badania wyniosły odpowiednio  $623 \pm 129,3$  mg i  $16,2 \pm 7,9$  mg.

Częstość występowania pierwotnego i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabelach III–V.

Analiza wszystkich incydentów (również nawrotowych) wykazała, że częstość pierwotnego, złożonego punktu końcowego, jak również ujętych osobno epizodów sercowo-naczyniowych oraz epizodów mózgowo-naczyniowych była istotnie niższa w grupie otrzymującej eprosartan niż w grupie przyjmującej nitrendipinę. Krzywe Kaplana-Meiera dla złożonego, pierwotnego punktu końcowego oraz dla całkowitej liczby naczyniopochodnych incydentów mózgowych, które zdarzyły się w czasie badania, przedstawiono na rycinach 3 i 4.

Natomiast w analizie uwzględniającej tylko pierwszorazowe incydenty sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe, które zdarzyły się podczas obserwacji populacji badanej, wykazano, że u pacjentów z grupy przyjmującej nitrendipinę wzrasta ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego ( $p = 0,03$ ). Nie stwierdzono takiej różnicy między grupami, gdy oceniono częstość pierwszorazowych, w czasie obserwacji, incydentów mózgowo-naczyniowych ( $p = 0,42$ ).

W czasie badania zmarło 109 pacjentów; nie wykazano różnic między grupami pod względem przyczyny zgonu.

**Tabela I.** Charakterystyka wyjściowa badanych grup  
**Table I.** Baseline characteristics of the studied population

	Eprosartan (n = 681)	Nitrendipina (n = 671)
Płeć (% mężczyzn)	365 (53,6%)	368 (54,8%)
Wiek	67,7 ± 10,4	68,1 ± 9,5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,7 ± 4,2	27,4 ± 4,4
SBP (mm Hg)	150,7 ± 18,5	152,0 ± 18,2
DBP (mm Hg)	87,0 ± 10,8	87,2 ± 9,6
Częstość tętna (ud./min)	74,7 ± 10,2	75,7 ± 10,5
Średnie SBP w ABPM	139,7 ± 16,9	140,0 ± 16,9
— za dnia	143,1 ± 17,6	143,9 ± 19,0
— w nocy	132,1 ± 20,1	132,1 ± 19,8
Średnie DBP w ABPM	81,7 ± 10,9	81,5 ± 10,9
— za dnia	84,0 ± 12,0	84,3 ± 12,6
— w nocy	75,8 ± 11,9	75,6 ± 12,0
<b>Incydent kwalifikujący do badania</b>		
Udar mózgu	418 (61,4%)	407 (60,7%)
TIA	186 (27,3%)	184 (27,4%)
PRIND	36 (5,3%)	47 (7,0%)
Udar krwotoczny	41 (6,0%)	33 (4,9%)
<b>Ocena stanu psychofizycznego pacjenta</b>		
MMSE (pkt.)	25,8 ± 5,2	25,8 ± 5,1
Wskaźnik Barthela (pkt.)	90,6 ± 18,1	90,2 ± 18,6
≥ 90 pkt.; n (%)	515 (75,6%)	505 (75,3%)
Skala Rankina (pkt.)	1,5 ± 1,5	1,5 ± 1,5
— 0–2 pkt.0	475 (70,4%)	476 (71,4%)
— 3 pkt.	121 (17,9%)	106 (15,9%)
— 4–5 pkt.	80 (11,7%)	84 (12,7%)
<b>Choroby współistniejące</b>		
Cukrzyca	245 (36,0%)	253 (37,7%)
Hiperlipidemia	370 (54,3%)	348 (51,9%)
Dławica piersiowa	185 (27,2%)	170 (25,3%)
Przebyty zawal serca	58 (8,5%)	52 (7,7%)
Niewydolność nerek	32 (4,7%)	40 (6,0%)
Hiperurykemia	120 (17,6%)	124 (18,5)
COPD	30 (4,4%)	24 (3,6%)
Pacjenci bez ww. schorzeń	146 (24,4%)	155 (23,0%)
<b>Leczenie hipotensyjne stosowane przed włączeniem do badania</b>		
Wcześniejsze leczenie hipotensyjne	564 (82,8%)	571 (85,1%)
Inhibitor ACE	312 (55,3%)	320 (56,0%)
Lek β-adrenolityczny	209 (37,1%)	191 (35,2%)
A-Ca	162 (28,7%)	181 (31,7%)
Diuretyk	80 (14,2%)	78 (13,7%)
ARB	78 (13,8%)	81 (14,2%)
Inny lek hipotensyjny	47 (8,3%)	49 (8,6%)

Wyniki przedstawiono w postaci liczby pacjentów (%) lub średniej ± SD; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) — całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego; TIA (*transient ischemic attack*) — przemijający epizod niedokrwienności; PRIND (*prolonged reversible ischemic neurologic deficit*) — częściowo odwracalny deficyt neurologiczny; MMSE — *Mini-Mental Status Exam*; COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) — przewlekła obturacyjna choroba płuc; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; A-Ca (*antagonist calcium*) — antagonist wapnia; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — lek blokujący receptory angiotensyny

**Tabela II.** Leki stosowane w politerapii  
**Table II.** Medication in the study

	Eprosartan (%)	Nitrendipina (%)
Monoterapia	234 (34,4%)	222 (33,1%)
2 leki	214 (31,4%)	199 (29,7%)
3 leki	127 (18,6%)	158 (23,5%)
> 3 leków	106 (15,6%)	92 (13,7%)
<b>Leki dołączone do eprosartanu lub nitrendipiny w toku badania</b>		
Diuretyk	317 (46,5%)	308 (45,9%)
Lek β-adrenolityczny	226 (33,2%)	216 (32,2%)
Inhibitor ACE	77 (11,3%)	141 (21,0%)
ARB	17 (2,5%)	32 (4,8%)
A-Ca	98 (14,4%)	50 (7,5%)
Inny lek hipotensyjny	98 (14,4%)	87 (13,0%)
Leki przeciwplatekcyjne	518 (76,1%)	537 (80,8%)
Statyny (% pacjentów z hiperlipidemią)	119 (32,2%)	106 (30,5%)

ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — lek blokujący receptory angiotensyny; A-Ca (*antagonist calcium*) — antagonist wapnia

Częstość działań niepożądanych, tj. zawrotów głowy/hipotonii (1,9% vs. 10,6%), zapalenia płuc (10,8% vs. 11,4%) i zaburzeń metabolicznych (5,5% vs. 5,9%), była podobna w obu grupach. Nie zaobserwowano również różnic w zakresie stanu neurologicznego i funkcji poznawczych pacjentów z obu grup.

## Dyskusja

Celem badania MOSES było sprawdzenie hipotezy autorów, że leczenie eprosartanem w większym stopniu redukuje śmiertelność i chorobowość sercowo- i mózgowo-naczyniową populacji po przebytych udarach mózgu niż leczenie nitrendipiną i że efekt ten nie zależy od samego działania hipotensyjnego. Istotny wpływ nawet niewielkiego obniżenia ciśnienia tętniczego na częstość udaru mózgu udowodniono już wcześniej w badaniu *Valsartan Antihypertensive long-term use evaluation* (VALUE).

O korzystnym wpływie sartanów na krążenie mózgowo w podobnej grupie pacjentów donoszono wcześniej na podstawie badań *Losartan Intervention For Endpoint* (LIFE) i *Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors* (ACCESS).

W badaniu MOSES osiągnięto warunek szybkiej i porównywalnej w obu grupach redukcji ciśnienia tętniczego. Ciśnienie to szybko znormalizowano (u > 75% pacjentów w ciągu pierwszych 3 mies.) w podobnym stopniu i odsetku w obu ramionach badania; utrzymywało się ono na tym samym poziomie przez cały okres jego trwania. Średnie wartości SBP i DBP w trakcie ostatniej wizyty kontrolnej w obu grupach wynosiły

**Tabela III.** Analiza całkowitej częstości występowania punktów końcowych (z uwzględnieniem nawrotów) w badanej w populacji  
**Table III.** End-point analysis (total occurrence in each category, including recurrent events)

	Liczba incydentów	Eprosartan		Nitrendipina		IDR	95% CI	Wartość p
		n	ID	n	ID			
Pierwotny, złożony punkt końcowy	461	206	13,25	255	16,71	0,79	0,66–0,96	0,014
Incydenty sercowo-naczyniowe zakończone i niezakończone zgonem	178	77	4,95	101	6,62	0,75	0,55–1,02	0,061
Incydenty mózgowo-naczyniowe zakończone i niezakończone zgonem	236	102	6,56	134	8,78	0,75	0,58–0,97	0,026

Całkowita liczba osobolat — eprosartan = 1554,69; nitrendipina = 1515,27; ID (*incidence density*) — częstość na 100 osobolat; IDR (*incidence density ratio*) =  $ID_{\text{eprosartan}}/ID_{\text{nitrendipina}}$ ; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

**Tabela IV.** Liczba i rodzaj incydentów sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych w badanej populacji

**Table IV.** Cardiovascular and cerebrovascular incidents in studied population

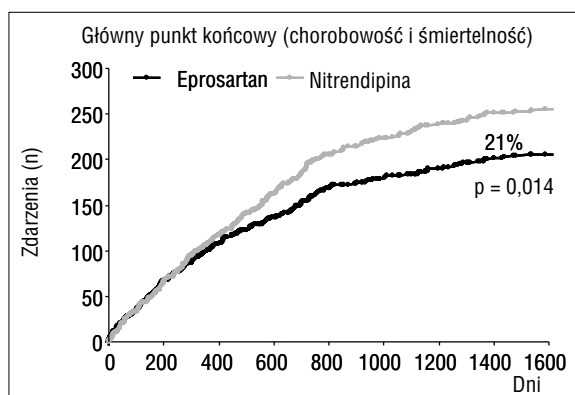
	Eprosartan	Nitrendipina
<b>Incydent mózgowo-naczyniowy</b>	<b>102</b>	<b>134</b>
Udar niedokrwienny	31	39
TIA	66	92
Udar krwotoczny	5	3
<b>Incydent sercowo-naczyniowy</b>	<b>77</b>	<b>101</b>
Ostry zespół wieńcowy	39	48
Niewydolność serca	30	46
Zaburzenia rytmu zagrażające życiu	7	11
Zatorowość płucna	1	3

TIA (*transient ischemic attack*) — przemijający epizod niedokrwienny

133,2/80,4 mm Hg w grupie leczonej eprosartanem i 132,7/80,2 mm Hg w grupie przyjmującej nitrendipinę.

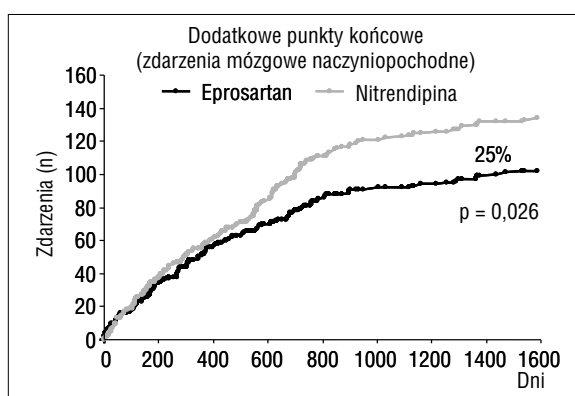
W badaniu MOSES większy odsetek pacjentów uzyskał normalizację ciśnienia niż we wcześniejszych badaniach, tj. VALUE (58% i 64%) czy LIFE (49% i 64%). Autorzy tłumaczą ten fakt dwójako — z jednej strony lepszą indywidualizacją leczenia dzięki większej swobodzie lekarza prowadzącego w wyborze drugiego i kolejnych leków w terapii skojarzonej, a z drugiej strony — większą mobilizacją pacjentów i ich rodzin do przestrzegania zaleceń ze względu na już przebyty incydent mózgowy w przeszłości. Różnice dotyczyły również odsetka chorych poddanych monoterapii w badaniu MOSES względem badań LIFE (11% i 12%) i VALUE (27% i 25%).

Wyniki przedstawione przez autorów dowodzą, że stosowanie eprosartanu spowodowało istotną redukcję częstości pierwotnego punktu końcowego względem leczenia nitrendipiną. Jako pierwotny punkt końcowy w protokole badania MOSES ustalono łączną częstość występowania zgonów, incydentów sercowo-naczyniowych



**Rycina 3.** Krzywe Kaplana-Meiera dla pierwotnego punktu końcowego badania MOSES

**Figure 3.** Kaplan-Meier curves for primary end-point analysis in MOSES Study



**Rycina 4.** Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitej liczby zdarzeń mózgowych naczyniopochodnych mających miejsce podczas trwania badania

**Figure 4.** Kaplan-Meier curves for total occurrence of cerebrovascular incidents

i incydentów mózgowo-naczyniowych, z uwzględnieniem ich nawrotów u poszczególnych pacjentów. Według autorów badania celem profilaktyki wtórnej udaru jest prewencja wszystkich incydentów, ponieważ każdy kolejny nasila demencję i pogarsza stan pacjenta.

**Tabela V.** Analiza częstości pierwszorazowego występowania incydentów sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych podczas obserwacji w badanej populacji

**Table V.** End-point analysis (first-time occurrence in each category) and cumulative event rates

	Liczba incydentów	Eprosartan	Nitrendipina	HR	95% CI	Wartość p
Incydenty sercowo-naczyniowe	144	60	84	0,69	0,50–0,97	0,031
Incydenty mózgowo-naczyniowe	169	80	89	0,88	0,65–1,20	0,425
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	109	57	52	1,07	0,73–1,56	0,725

CI (confidence interval) — przedział ufności; HR (hazard ratio) — ryzyko względne

Istotną przewagą eprosartanu nad nitrendipiną używano również w zakresie drugorzędowych punktów końcowych: częstości całkowitej liczby incydentów sercowo-naczyniowych oraz całkowitej liczby incydentów mózgowo-naczyniowych, jak również pierwszorazowych incydentów sercowo-naczyniowych. Nie stwierdzono różnicy między grupami w zakresie częstości pierwszego nawrotu niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego u osób w badanej populacji.

## Wnioski

W opinii Schradera i wsp. wyniki badania MOSES dowodzą przewagi eprosartanu nad nitrendipiną w profilaktyce incydentów sercowo-naczyniowych i profilaktyce wtórnej udaru mózgu u osób

z grupy wysokiego ryzyka, jakimi są pacjenci z już przeżytym epizodem niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie.

W badaniu MOSES względnie wysoki odsetek pacjentów otrzymywał wyłącznie leki badane — eprosartan lub nitrendipinę — u znacznej większości pacjentów udało się uzyskać normalizację wartości ciśnienia tętniczego, zaś wartości ciśnienia były porównywalne między grupami. Takie warunki badania pozwoliły na wyeliminowanie wpływu wartości ciśnienia tętniczego na wyniki terapii.

Adres do korespondencji: lek. Ludwina Szczepaniak-Chichel  
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
tel.: (061) 854–90–90, faks: (061) 854–90–86