

Czy melatonina bierze udział w regulacji dobowego rytmu ciśnienia tętniczego krwi?

Does melatonin play a role in regulation of 24-hour blood pressure rhythm?

Agnieszka Kaźmierczak, Jacek Lewandowski, Mariusz Łapiński

Summary

Hypertension is one of the most common cardiovascular risk factors. Recent data suggest that not only mean blood pressure values but also short-term blood pressure variability and diurnal blood pressure changes are important. Lack of nocturnal blood pressure decline results in accelerated development of hypertensive end-organ damage and poor cardiovascular prognosis. There are equivocal data regarding potential factors influencing diurnal blood pressure profile. Among other hormonal systems, melatonin was shown to play a role in blood pressure regulation. Its synthesis and release correlate with the day and night cycle. Melatonin has a regulatory effect on many physiological processes including regulation of cardiovascular system and blood pressure. Reduced plasma melatonin levels were found in patients with hypertension, coronary artery disease and acute myocardial infarction. Studies suggest that melatonin therapy may improve blood pressure control and reduce plasma catecholamine levels. The effect of melatonin on circadian blood pressure rhythm is unclear. A relationship between diurnal blood pressure profile and melatonin levels was found in some patients with essential hypertension. Melatonin may influence blood pressure control by various mechanisms, including inhibition of sympathetic activity, improvement of endothelial function, and direct vasodilatation.

key words: hypertension, 24-hour blood pressure rhythm, melatonin, sympathetic activity

Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 1, pages 69–77.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze należy do szeroko rozpozszechnionych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Obecnie wiadomo, że prawidłowe leczenie hipotensyjne powinno prowadzić nie tylko do obniżenia ciśnienia do wartości zalecanych. Wprowadzenie do praktyki klinicznej automatycznego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) umożliwiło szerszą charakterystykę ciśnienia u osób badanych. Oprócz wartości średnich pomiar automatyczny opisuje chwilowe wahania ciśnienia, jego zmiany w okresie dnia i nocy oraz odsetek pomiarów powyżej przyjętych wartości prawidłowych. Zarówno nasilenie chwilowej zmienności ciśnienia tętniczego, jak i nieprawidłowy rytm dobowy ciśnienia mogą sprzyjać przyspieszonemu rozwojowi powikłań narządowych i chorób układu krążenia. Zatem z terapeutycznego punktu widzenia ważne staje się poznanie przyczyn wpływających na krótko- i długoterminowe wahania ciśnienia tętniczego. Spośród przyczyn dobowej zmienności ciśnienia wymienia się odmienną aktywność psychiczną i fizyczną w okresie snu i w okresie czuwania. Wiadomo również, że zmienność ciśnienia tętniczego warunkują biologiczne rytmy dobowe związane z określonymi układami neurohormonalnymi. Za hormon o ważnym znaczeniu w regulacji rytmów okołodobowych uważa się melatoninę, jednak jej wpływ na czynność układu krążenia pozostaje niejasny.

Profil dobowy ciśnienia tętniczego i jego wahania chwilowe

Badania przeprowadzone jeszcze z użyciem przygodnych pomiarów ciśnienia tętniczego wskazują na

obecność dobowych wahań ciśnienia. Fakt ten potwierdzono, stosując całodobową, automatyczną kontrolę ciśnienia tętniczego u osób prowadzących zwykłą aktywność dobową. Ciśnienie tętnicze jest zazwyczaj wyższe w okresie dnia i obniża się podczas godzin nocnych [1]. Obecność nocnego obniżenia ciśnienia uważa się za zjawisko fizjologiczne, chociaż jest ono często definiowane w różny sposób [2]. Najczęściej przyjmuje się, że wartości ciśnienia tętniczego w nocy powinny być niższe o co najmniej 10% wartości pomiarów z okresu dnia. Okres nocy obejmuje godziny od 22.00 do 06.00. Częstość zaburzeń rytmu dobowego ciśnienia ocenia się w zdrowej populacji na kilka do ponad 10%. W populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym odsetek ten wynosi 20–30%. Osoby, u których nie stwierdza się nocnego spadku ciśnienia, określa się terminem *non-dippers*, natomiast te z zachowanym rytmem dobowym ciśnienia terminem *dippers* [3].

Wyniki wielu badań wskazują, że wartości ciśnienia tętniczego uzyskane podczas ABPM lepiej korelują z obecnością i nasileniem powikłań narządowych nadciśnienia niż wartości uzyskane za pomocą pomiarów tradycyjnych [4, 5]. Ponadto obecność lub brak nocnego obniżenia ciśnienia przekłada się na różne ryzyko rozwoju powikłań narządowych i epizodów sercowo-naczyniowych. U pacjentów z nadciśnieniem określanym mianem *non-dippers*, istotnie częściej stwierdza się takie powikłania narządowe, jak: przerost lewej komory, uszkodzenie nerek, przebudowę naczyń i rozwój zmian miażdżycowych [6–8]. W wielu doniesieniach zwraca się również uwagę na zwiększoną częstość epizodów sercowo-naczyniowych w omawianej grupie chorych. U osób z zaburzonym rytmem dobowym częściej powstają ogniska mikrozawałowe w centralnym układzie nerwowym oraz udary mózgu [9].

Obecność zaburzeń dobowego rytmu ciśnienia ma wartość prognostyczną. Przynajmniej w kilku prospektywnych badaniach obserwacyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe u osób z grupy *non-dippers* w porównaniu z chorymi z grupy *dippers* [10, 11]. W badaniu *Systolic Hypertension in Europeans Study* (Syst-Eur) stosunek nocnych i dziennych wartości skurczowego ciśnienia był niezależnym czynnikiem rokowniczym incydentów sercowo-naczyniowych [12].

Zjawisko porannego wzrostu ciśnienia tętniczego wiąże się z dobowym profilem ciśnienia. W godzinach rannych obserwuje się zwiększoną częstość takich epizodów sercowo-naczyniowych, jak udary mózgu czy zawały serca [13]. Za zwiększoną częstość tych zdarzeń oprócz porannego wzrostu ciśnienia tętniczego odpowiadają również inne zjawiska. Zalicza

się do nich między innymi: skłonność do skurczu tętnic wieńcowych, większą gotowość prozakrzepową osocza czy wzrost aktywności współczulnej [13].

Przedstawione dane wskazują, że zaburzony rytm dobowy ciśnienia tętniczego z brakiem nocnej redukcji ciśnienia oraz jego nadmierny wzrost w godzinach porannych mogą mieć istotne znaczenie kliniczne. Z tego względu należy uwzględnić powyższe zjawiska zarówno w diagnostyce, jak i w terapii nadciśnienia tętniczego.

Czynniki regulujące profil dobowy ciśnienia tętniczego

Mimo wielu badań mechanizmy kontrolujące dobowe rytmy ciśnienia tętniczego pozostają niejasne. Jedną z teorii zakłada istnienie dwóch stałych punktów odniesienia (*set points*), czyli wartości ciśnienia tętniczego w okresie czuwania oraz w okresie snu, wokół których występują fazowe wahania ciśnienia tętniczego. Wahania te byłyby zależne od aktywności życiowej osób badanych. Stąd wyższa aktywność psychiczna i fizyczna w ciągu dnia wiązałyby się z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego w tym okresie. Obserwacje wskazują, że w pewnych warunkach rytm dobowy mógłby się odwrócić. Dzieje się tak na przykład u pracowników zmianowych. W okresie nocnej aktywności stwierdza się u nich wyższe wartości ciśnienia tętniczego niż w czasie dziennego odpoczynku. Inna hipoteza zakłada istnienie wewnętrznego mechanizmu neurohumoralnego wyznaczającego dobowe zmiany procesów fizjologicznych. Mechanizm ten, zależny od pory doby i naświetlenia, przez wpływ na różne układy hormonalne i układ nerwowy mógłby kształtować zmiany ciśnienia. Chociaż wiele danych wskazuje na zależność dobowych zmian ciśnienia od aktywności osób badanych, to uwagę zwraca częste „zatarcie” dobowego rytmu ciśnienia tętniczego w niektórych stanach chorobowych. „Zatarcie” dobowego rytmu ciśnienia obserwuje się między innymi u chorych po przeszczepieniu serca i nerek lub u chorych z niektórymi wtórnymi postaciami nadciśnienia [14–16]. W tym ostatnim przypadku zmiany dobowego profilu ciśnienia mogą się wiązać z zaburzeniem aktywności odpowiednich układów hormonalnych.

Dotychczas przeprowadzone badania wskazują, że wiele układów hormonalnych zachowuje dobowy rytm aktywności. Wśród nich wymienia się najczęściej układ autonomiczny, oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową oraz układ renina-angiotensyna. O roli tych układów hormonalnych w regulacji dobowego profilu ciśnienia tętniczego mogą świad-

czyć przykłady kliniczne. I tak nieprawidłowe dobowe wydzielanie katecholamin może stanowić tło dla zaburzonego profilu ciśnienia u chorych z guzem chromochłonnym, zespołem obturacyjnego bezdechu sennego oraz cukrzycą [14, 15, 17]. Na udział układu renina-angiotensyna w regulacji dobowych wahań ciśnienia mogą wskazywać zaburzenia profilu ciśnienia u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem i zwężeniem tętnic nerkowych [18]. Natomiast o znaczeniu układu podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowego w regulacji dobowych zmian ciśnienia może świadczyć pojawienie się zaburzeń rytmu ciśnienia u osób z chorobą Cushinga [16]. W ostatnim czasie duże zainteresowanie budzi melatonina związana z układem podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowym.

Melatonina — biosynteza i fizjologia

Kartezjusz określał szyszynkę jako „siedzibę duszy”, ale dopiero pod koniec lat 50. XX wieku zidentyfikowano uwalniany przez nią hormon — melatoninę. Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest syntetyzowana w szyszynce przez pinealocyty. Hormon powstaje z aminokwasowego prekursora L-tryptofanu w wyniku 4-etapowego procesu. Produktem pośrednim syntezy melatoniny jest serotonina. Reakcją decydującą o natężeniu biosyntezy melatoniny jest etap acetylacji serotoniny katalizowany przez N-acetylotransferazę (NAT, *N-acetyltransferase*). Podwyższona aktywność tego enzymu pojawia się tylko przy braku oświetlenia i występuje wyłącznie w narządach wytwarzających melatoninę [19]. Melatonina zsyntetyzowana w szyszynce jest uwalniana do krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, skąd dociera do tkanek obwodowych, gdzie wywiera swoje działanie biologiczne. Stężenie melatoniny i aktywność NAT, niezależnie od aktywności dobowej, są zawsze największe w nocy lub w fazie ciemnej sztucznego cyklu oświetleniowego [19]. U człowieka stężenie melatoniny we krwi zwykle zaczyna wzrastać późnym wieczorem, osiąga największą wartość między godziną 24.00 a 3.00 w nocy, po czym łagodnie zmniejsza się, uzyskując przed świtem niskie wartości podobne do obserwowanych w ciągu dnia [20]. Światło jest najważniejszym bodźcem regulującym biosyntezę melatoniny. Informacja o warunkach oświetlenia dociera do szyszynki wieloma drogami. Odbierane przez siatkówkę bodźce świetlne są przekazywane wzdłuż nerwów wzrokowych do jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza (SCN, *suprachiasmatic nucleus*), a następnie przez przodo- i międzymózgowie do zwoju szyjnego górnego i przez zazwojowe włókna współ-

czulne do szyszynki. W nocy, gdy wzrasta aktywność elektrofizjologiczna zazwojowych włókien współczulnych unerwiających pinealocyty, z ich zakończeń jest uwalniana noradrenalina, która pobudza postsynaptyczne receptory adrenergiczne. Pobudzenie receptorów uruchamia kaskadę procesów biochemicznych prowadzących do indukcji aktywności NAT i wzrostu syntezy melatoniny [21].

Stężenie melatoniny zmienia się wraz z wiekiem. Największe stężenia hormonu obserwuje się w okresie dzieciństwa. Potem wytwarzanie melatoniny zmniejsza się łagodnie do 40–50 roku życia, a następnie znacząco szybciej. Uważa się, iż spadek ten wynika ze zmian morfologicznych szyszynki, spadku liczby receptorów adrenergicznych w błonach pinealocytów oraz zmniejszenia liczby komórek w SCN i desynchronizacji pracy tych struktur jako zegara biologicznego [19]. Potencjalny udział spadku ilości wytwarzanej melatoniny w rozwoju wielu procesów chorobowych towarzyszących starości pozostaje nieznany.

Melatonina działa przez swoiste receptory (MT1, MT2), których występowanie stwierdzono głównie w SCN i przysadce mózgowej, w mniejszym stopniu w siatkówce, korze i hipokampie, a także w tkankach obwodowych. Uważa się, iż receptory zlokalizowane w SCN odpowiadają głównie za regulację rytmów dobowych, a część guzowata przysadki pośredniczy w oddziaływaniu melatoniny na układ endokryny. Receptory lub miejsca wiążące melatoninę zlokalizowane w tkankach obwodowych mogą wpływać na regulację temperatury i funkcję układu krążenia, w tym na naczyniorozszerzające i naczyniokurczące działanie melatoniny [19, 21, 22]. W badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym stwierdzono obecność receptorów dla melatoniny, między innymi w tętnicach mózgowych tworzących koło Willisa [23]. Zwraca się również uwagę na możliwość pozareceptorowego, wewnątrzkomórkowego działania melatoniny. Miałoby ono polegać na wiązaniu się z kalmoduliną i modyfikowaniu procesów komórkowych przebiegających z udziałem jonów wapnia [24].

Melatonina wykazuje wielokierunkowe działanie biologiczne. Zalicza się ją do podstawowych czynników kontrolujących dobowe rytmy biologiczne, w tym przede wszystkim rytm snu i czuwania. U ludzi występowanie zaburzeń w przebiegu dobowego rytmu biosyntezy melatoniny może być jedną z głównych przyczyn tak zwanych chronobiologicznych zaburzeń snu, takich jak zespół opóźnionej i przyspieszonej fazy snu, zaburzenia snu u osób niewidomych czy w przebiegu pracy zmianowej [21]. W badaniach doświadczalnych wykazano pobudzający wpływ melatoniny na układ immunologiczny.

Zaobserwowano, że rytm aktywności niektórych składników układu immunologicznego — limfocytów i komórek NK (*natural killer*), tzw. naturalnych zabójców — jest zbliżony do rytmu wydzielania melatoniny, a melatonina może modulować procesy zapalne [25, 26]. Warto również wspomnieć, że w badaniach doświadczalnych melatonina hamowała wzrost różnych linii komórek nowotworowych.

Coraz większa liczba doniesień dotyczy związku melatoniny z regulacją układu krążenia oraz jej wpływem na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego. I tak u chorych ze stabilną chorobą wieńcową obserwowano w godzinach nocnych 5-krotnie mniejsze stężenie melatoniny niż w tym samym czasie w grupie kontrolnej [27]. Ponadto w grupie osób z niestabilną postacią choroby wieńcowej wydalanie metabolitu melatoniny — 6-sulfatoksymelatoniny — było istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej oraz u osób ze stabilnym przebiegiem choroby [28]. Przyczyny zmniejszonego wydzielania melatoniny u pacjentów z chorobą wieńcową nie zostały poznane. Pewne znaczenie mogą mieć białka fazy ostrej i cytokiny, które przez wpływ na hormon uwalniający kortykotropinę (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) miałyby hamować wydzielanie melatoniny. Zmniejszenie wydzielania melatoniny mogłoby z kolei w różnych mechanizmach, na przykład nasilania procesów oksydacyjnych, zwrócić pogarszać przebieg choroby.

Melatonina a nadciśnienie tętnicze — badania doświadczalne

Główne znaczenie w badaniach nad związkiem melatoniny z nadciśnieniem tętniczym miały badania przeprowadzone na zwierzętach po pinealektomii prowadzone w latach 70. XX wieku [29, 30]. Wykazano, że usunięcie szyszynki u szczurów prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego i zaburzeń jego regulacji. Wysznięto wówczas hipotezę, że melatonina może wywierać działanie hipotensyjne zależne od ośrodkowego zahamowania aktywności obwodowego układu współczulnego. Na podstawie późniejszych badań prowadzonych na modelu zwierzęcym potwierdzono, że podawanie melatoniny wywołuje efekt hipotensyjny zarówno u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem, zwierząt z nadciśnieniem tętniczym, jak i po usunięciu szyszynki [31–33]. W jednym z badań podawanie hormonu szczurom z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem (SHR, *spontaneously hypertensive rats*) i szczurom z prawidłowym ciśnieniem szczepu Wistar-Kyoto (WKY) wywoływało istotną redukcję ciśnienia tętniczego w obydwu grupach zwierząt, przy czym w pierwszej

z grup reakcję hipotensyjną wywoływała nawet mała dawka hormonu [34]. Podczas doświadczenia nie obserwowano wpływu melatoniny na czynność serca, chociaż w innych doniesieniach melatonina wywoływała zwolnienie częstości akcji serca [35]. Hipotensyjny efekt melatoniny potwierdzono również w innych badaniach na materiale zwierzęcym [26, 35]. Autorzy prezentowanych doniesień wskazują, że melatonina może wywierać swój efekt hipotensyjny przez zmniejszenie uwalniania noradrenaliny, ale nie adrenaliny, przez poprawę wrażliwości receptorów β -adrenergicznych i normalizację proporcji receptorów β_1 do β_2 w sercu, a także przez bezpośredni wpływ naczyniorozszerzający [34, 35]. Ostatni z efektów miałby być związany z wpływem melatoniny na kinazę proteinową C, cykliczny adenylozomonofosforan lub fosforan inozytolu [36].

Melatonina a nadciśnienie tętnicze — obserwacje u ludzi

Związek melatoniny z regulacją ciśnienia tętniczego wykazano w wielu badaniach u ludzi. Wskazuje się, że przynajmniej u niektórych chorych z nadciśnieniem tętniczym może dojść do zaburzenia fizjologicznego rytmu wydzielania melatoniny [37]. Obserwacje takie dotyczą między innymi chorych z nieprawidłową nocną redukcją ciśnienia tętniczego, u których stwierdzano w tym czasie niskie, podobne do dziennych stężenia metabolitu melatoniny — 6-sulfatoksymelatoniny [38]. Nieprawidłowe wytwarzanie hormonu może mieć charakter pierwotny lub wtórny wobec współistniejących u tych chorych zaburzeń hormonalnych. W badaniach przeprowadzonych u ludzi, podobnie jak w doświadczeniach na zwierzętach, obserwowano hipotensyjny efekt egzogenego podawania melatoniny [39–42]. U chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym donosowe podawanie 2 mg hormonu w okresie tygodnia wywoływało znaczącą redukcję ciśnienia tętniczego [42]. Niektórzy badacze podkreślają, że obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu melatoniny obserwuje się jedynie w przypadku regularnego i długotrwałego jej stosowania [39]. W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 16 chorych z nadciśnieniem tętniczym, oceniano wpływ jednorazowego oraz systematycznego podawania melatoniny przez okres 3 tygodni w dawce 2,5 mg dziennie przed snem [39]. Podczas długotrwałej terapii ciśnienie skurczowe i rozkurczowe obniżyło się w czasie snu odpowiednio o 6 i 4 mm Hg. Pojedyncza dawka melatoniny nie wpływała na wysokość ciśnienia tętniczego w ocenianej grupie. Nie

obserwowano również wpływu melatoniny na czynność serca. W innym badaniu oceniono wpływ 1 mg melatoniny dziennie oraz placebo na zmiany ciśnienia tętniczego i stężenia katecholamin u zdrowych kobiet [41]. Podczas leczenia melatoniną stwierdzono istotne względem placebo obniżenie ciśnienia tętniczego, nie obserwowano natomiast wpływu hormonu na częstość akcji serca. Redukcję ciśnienia tętniczego pod wpływem terapii 1 mg melatoniny obserwowano także u zdrowych mężczyzn [40]. Melatonina, podobnie jak we wcześniejszych badaniach, nie zmieniała u nich częstości akcji serca.

Ze względu na zależne od okresu naświetlenia wahania stężenia melatoniny można postawić pytanie o wpływ hormonu na cykliczność niektórych zmian w układzie krążenia. Wydaje się, że melatonina zależnie od pory doby może modulować część procesów zachodzących w układzie krążenia. Przynajmniej w kilku doniesieniach stwierdzano na przykład istotnie niższe nocne stężenia hormonu zarówno u osób z chorobą wieńcową, jak i z ostrym zawałem serca niż w grupach osób zdrowych [43, 44]. Obniżonym stężeniem melatoniny towarzyszyły przy tym zwiększone w godzinach nocnych stężenia interleukiny-6 oraz utlenionych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL. Nie rozstrzygnięto, czy obserwowane niskie stężenie melatoniny jest czynnikiem predysponującym, czy też wystąpienie choroby sprzyja zmniejszeniu wytwarzania hormonu. Bardziej czytelna wydaje się zależność między stężeniami melatoniny a zmianami ciśnienia tętniczego w okresie doby. Wspominano już o obniżonym wydzielaniu 6-sulfatoksymelatoniny — metabolitu melatoniny — u chorych z nadciśnieniem tętniczym i brakiem nocnego obniżenia ciśnienia [38]. Cytowano również doniesienie, w którym codzienne wieczorne podawanie melatoniny wiązało się z obniżeniem ciśnienia rozkurczowego i wzrostem różnicy w wysokości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego między dniem a nocą odpowiednio o 15% i 25% [39]. W badaniu u chorych na cukrzycę typu 1 stosowanie melatoniny przez 7 dni wpływało na obniżenie ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych [45]. Autorzy wykazali jednocześnie, że redukcja ciśnienia nie była związana z wydłużeniem snu oraz mniejszą liczbą wybudzeń w tym czasie. Zależność między profilem ciśnienia i melatoniną stwierdzano również w badaniach obserwacyjnych. W badaniu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i brakiem nocnej redukcji ciśnienia obserwowano niższy stosunek stężenia melatoniny w nocy do stężenia hormonu w ciągu dnia niż w grupie z fizjologicznym profilem ciśnienia [46]. W obu ocenianych grupach stężenie badanego hormonu pozostawało przy tym wyższe w okresie nocy niż w okresie dnia. Na uwagę zasługuje również badanie prze-

prowadzone u kobiet w ciąży z zaburzonym i z zachowanym profilem dobowym ciśnienia tętniczego [47]. Po rozwiązaniu u kobiet ze zmienionym profilem ciśnienia obserwowano zarówno normalizację dobowego rytmu ciśnienia tętniczego, jak i wydzielania melatoniny. Jedynie w podgrupie kobiet z zatruciem ciążowym powrotowi dobowego rytmu ciśnienia nie towarzyszyła normalizacja profilu wydzielania melatoniny. Dotychczas nie ma doniesień, które oceniałyby zależność dobowej zmienności ciśnienia tętniczego od punktowych pomiarów stężeń melatoniny w okresie doby w innych populacjach. Przedstawione powyżej doniesienia należy oceniać z pewnymi zastrzeżeniami. W badaniach nie brano na przykład pod uwagę osobniczej zmienności efektu *dippers–non-dippers*, a część osób poddanych badaniom przyjmowała leki hipotensyjne [45, 39]. Należy ponadto wspomnieć, że niektórzy autorzy nie obserwowali zależności między stężeniem melatoniny a brakiem nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego. W badaniu chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz zwiększoną aktywnością współczulną nie stwierdzano różnic w nocnych stężeniach melatoniny, gdy chorych podzielono na dwie grupy: *dippers* i *non-dippers* [48]. Zależność między wysokością ciśnienia tętniczego a stężeniami melatoniny oraz jej ewentualne występowanie w różnych populacjach chorych wymaga dalszych badań.

Mechanizmy oddziaływania melatoniny na układ krążenia

Wielu mechanizmów oddziaływania melatoniny na układ sercowo-naczyniowy nie poznano. Jednocześnie wymienia się przynajmniej kilka działań, które mogą bezpośrednio lub pośrednio wpływać na układ krążenia, w tym na wysokość ciśnienia tętniczego. Do najszerzej zbadanych należy wywoływana przez melatoninę zmniejszona aktywacja układu współczulnego. W badaniach przeprowadzonych u szczurów szczepu SHR, otrzymujących egzogenną melatoninę, redukcji ciśnienia tętniczego towarzyszyło obniżenie stężenia adrenaliny i noradrenaliny w surowicy krwi [34]. Potencjalny wpływ egzogennej melatoniny na redukcję ciśnienia tętniczego i zmniejszenie napięcia układu współczulnego obserwowano również w badaniach z udziałem ludzi [40, 41, 49]. Melatonina podawana doustnie zdrowym ochotnikom obniżała stężenie noradrenaliny zarówno w pozycji leżącej, jak i po pionizacji, nie wpływając jednocześnie na zmiany częstości akcji serca [40]. W innych badaniach wykazano, że osoczowe stężenie noradrenaliny i dopaminy 60 minut po podaniu 2 mg melatoniny u osób z prawidłowym

ciśnieniem tętniczym w pozycji leżącej było niższe niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [50]. Stwierdzono ponadto, że podawanie melatoniny wiązało się u osób badanych ze zwiększonym napięciem nerwu błędnego oraz zmniejszoną aktywacją układu współczulnego mierzonych za pomocą analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca. Obserwowane różnice między badanymi grupami zanikały jednak po pionizacji. Z kolei w cytowanych wcześniej badaniach u zdrowych kobiet i mężczyzn po zastosowaniu 1 mg melatoniny stwierdzano niższe stężenia noradrenaliny niż w grupach przyjmujących placebo w trakcie pionizacji, a u mężczyzn także w pozycji leżącej [40, 49]. W jedynym dotychczas badaniu wykorzystującym do oceny aktywności współczulnej badanie mikroneurograficzne podanie melatoniny osobom zdrowym mimo redukcji ciśnienia nie wiązało się ze zmniejszeniem napięcia współczulnego układu nerwowego [51].

Przedstawione powyżej badania oraz wyniki badań nad osią podwzgórze–szyszynka mogą sugerować wpływ przedstawionych struktur na zmiany aktywności układu współczulnego i jego zaburzoną funkcję u osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Warto podkreślić, że obserwowany w badaniach brak odruchowego przyspieszenia czynności akcji serca podczas hipotensji sugeruje hamowanie aktywacji współczulnej przez melatoninę w mechanizmie niezależnym od baroreceptorów. Wydaje się również, że oprócz centralnego hamowania aktywności współczulnej melatonina może modyfikować pośredniczoną przez obwodowe receptory α_1 odpowiedź naczynioskurczową na czynniki presyjne [34].

Spośród innych potencjalnych mechanizmów hipotensyjnego działania melatoniny wymienia się zahamowanie ośrodkowego wytwarzania serotoniny, zmniejszenie aktywności reninowej osocza oraz bezpośrednią relaksację mięśniówki gładkiej naczyń u zwierząt [31, 52, 53]. Wazorelaksacyjny efekt melatoniny może również wynikać z jej korzystnego wpływu na śródbłonek [54]. Wykazano, że melatonina może wpływać na zwiększenie aktywności syntazy tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthetase*), głównie przez hamowanie inaktywacji enzymu w procesach oksydacyjnych [31, 55]. Przeprowadzone w ciągu ostatnich lat badania wykazały, że melatonina pozostaje jednym z bardziej efektywnych zmiataczy wolnych rodników, w tym wysoce toksycznego rodnika hydroksylowego, a ponadto nasila ekspresję genów głównych enzymów antyoksydacyjnych: dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i katalazy [20, 26, 55]. Wykazano, że stężenie melatoniny potrzebne do zneutralizowania 50% wytworzonych rodników hydroksylowych jest 5-krotnie mniej-

sze niż glutationu i 10-krotnie mniejsze niż mannitolu [20]. Obydwa te związki są uważane za silne „zmiatacze” reszt hydroksylowych. Działanie antyoksydacyjne melatoniny obserwowano w badaniach doświadczalnych na modelu zwierzęcym. Melatonina podawana szczurom szczepu SHR istotnie zmniejszała stres oksydacyjny i nasilenie procesów zapalnych mierzonych aktywnością katalazy i glutationu oraz obecnością czynnika transkrypcyjnego NF- κ B i komórek zapalnych w preparatach nerek zwierząt [56].

Nie bez znaczenia dla funkcji śródbłonek pozostaje wpływ melatoniny na profil lipidowy osocza. U chorych z wysokim stężeniem cholesterolu frakcji LDL stwierdzano niskie stężenia melatoniny [37]. W badaniach eksperymentalnych melatonina redukowała zawartość cholesterolu frakcji LDL w monocytach oraz hamowała oksydację cząsteczek cholesterolu frakcji LDL [57, 58]. Z kolei długotrwale podawanie melatoniny szczurom z hypercholesterolemią indukowaną dietą powodowało redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi i jednocześnie zwiększało stężenie cholesterolu frakcji HDL [59]. Potencjalne mechanizmy oddziaływania melatoniny na układ krążenia przedstawiono w tabeli I.

Rozważając wpływ melatoniny na regulację ciśnienia tętniczego, warto zauważyć, że u niektórych chorych z nadciśnieniem może dochodzić do pierwotnego zaburzenia wytwarzania melatoniny w szyszynce. Proces ten wiąże się zapewne z nieprawidłowym sprzężeniem zwrotnym między jądrem nadskrzyżowaniowym kontrolującym wytwarzanie melatoniny a jądrem przykomorowym (PVN, *paraventricular nucleus*) wytwarzającym hormon uwalniający CRH. Wiadomo, że u ludzi CRH wywiera działanie hamujące na sekrecję melatoniny [60]. Wykazano, że u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w podwzgórze występuje 2-krotnie więcej neuronów produkujących CRH oraz 5-krotnie więcej mRNA dla CRH w porównaniu z grupą kontrolną bez nadciśnienia tętniczego [61]. Hiperaktywność sprzężenia podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz układu współczulnego, wynikające z nadmiernej produkcji CRH, oraz jednocześnie zmniejszona synteza melatoniny mogą zatem pośredniczyć w rozwoju nadciśnienia tętniczego [61].

Należy wspomnieć, że niektóre leki stosowane w terapii hipotensyjnej mogą zaburzać dobowy profil wydzielania melatoniny lub też melatonina może zaburzać ich wpływ hipotensyjny. Wśród najczęściej wymienianych leków znajdują się β -adrenolityki, antagoniści wapnia oraz działające ośrodkowo leki antyadrenergiczne, na przykład klonidyna. Od dawna znany jest efekt zahamowania wydzielania melatoniny podczas leczenia β -adrenolitykami. Między innymi to tym działaniem tłumaczy się występujące

Tabela I. Potencjalne mechanizmy oddziaływania melatoniny na układ krążenia
Table I. Potential mechanisms of melatonin influence on the circulatory system

Mechanizmy	Piśmiennictwo
Hamowanie centralnej i obwodowej aktywności współczulnej	[34, 40, 41, 49, 50]
Redukcja stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL, wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL	[57–59]
Hamowanie oksydacji cholesterolu frakcji LDL	[37, 57, 58]
Bezpośredni wpływ naczyniorozszerzający (efekt receptorowy)	[52, 53]
Poprawa funkcji śródbłonna	[31, 54]
Działanie antyoksydacyjne	[20, 26, 31, 55–58]
Działanie przeciwzapalne	[56]

podczas stosowania omawianej grupy leków zaburzenia snu. Podanie wieczornej dawki propranololu w dawce 50 mg całkowicie blokuje nocny szczyt wydzielania melatoniny, chociaż tego efektu nie obserwuje się podczas leczenia karwedilolem [25, 62]. W odniesieniu do antagonistów wapnia wykazano, że stosowanie melatoniny u chorych leczonych tą grupą leków może pogarszać kontrolę ciśnienia tętniczego i wpływać na przyspieszenie czynności akcji serca [63]. Efekt ten przypisuje się interakcji melatoniny z mechanizmami odpowiadającymi za wewnątrzkomórkową dostępność jonów wapnia [64].

Podsumowując, należy stwierdzić, że melatonina, kontrolując wiele procesów fizjologicznych, wywiera również regulacyjny wpływ na układ krążenia. Dotychczas poznane mechanizmy działania melatoniny na ciśnienie tętnicze polegają na: hamowaniu aktywności układu współczulnego, bezpośrednim wpływie naczyniorozszerzającym oraz poprawie funkcji śródbłonna.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze należy do najważniejszych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Na podstawie wielu badań, oprócz średnich wartości ciśnienia uzyskiwanych w pomiarach przypadkowych, istotne pozostają również chwilowe i dobowe wahania ciśnienia tętniczego. Nieprawidłowy profil dobowy ciśnienia z brakiem jego nocnego spadku wiąże się z przyspieszonym rozwojem powikłań nadciśnienia i gorszym rokowaniem. Dotychczasowe badania nie wskazują jednoznacznie na czynni-

ki wpływające na dobową kontrolę ciśnienia tętniczego. Spośród wielu hormonów mających potencjalne znaczenie w regulacji rytmu dobowego ciśnienia wymienia się melatoninę. Hormon ten syntetyzowany i uwalniany zależnie od cyklu dnia i nocy wywiera regulacyjny wpływ na liczne procesy fizjologiczne. Wśród nich wymienia się między innymi oddziaływanie na układ sercowo-naczyniowy, w tym na ciśnienie tętnicze. Obniżone stężenie melatoniny obserwowano u osób z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową oraz z ostrym zawałem serca. W wielu badaniach wykazano, że podawanie melatoniny może prowadzić do poprawy kontroli ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenia stężenia katecholamin we krwi. Wpływ melatoniny na dobowy profil ciśnienia pozostaje niejednoznaczny. W niektórych grupach chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze obserwowano zależność między dobowym rytmem melatoniny i ciśnienia tętniczego. Do zasadniczych mechanizmów, w jakich melatonina wpływa na ciśnienie tętnicze, zalicza się zahamowanie aktywności układu współczulnego, poprawę funkcji śródbłonna oraz bezpośredni wpływ naczyniorozszerzający hormonu.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, profil dobowy ciśnienia tętniczego, melatonina, układ współczulny

Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 1, strony 69–77.

Piśmiennictwo

- Pickering T.G. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation* 1990; 81: 700–702.
- Verdecchia P., Schillaci G., Porcellati C. Dippers versus nondippers. *J. Hypertens.* 1991; 9: S42–44.

3. O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2, 397.
4. Mancina G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. i wsp. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95: 1464–1470.
5. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. i wsp. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282: 539–546.
6. Berrut G., Bouhanick B., Fabbri P. i wsp. Loss of the nocturnal decline in blood pressure in subjects with essential hypertension and microalbuminuria. *Blood Press. Monit.* 1996; 1: 469–473.
7. Roman M.J., Pickering T.G., Schwartz J.E. i wsp. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? *J. Hypertens.* 1997; 15: 969–978.
8. Sihm I., Schroeder AP., Aalkjaer C. i wsp. The relation between peripheral vascular structure, left ventricular hypertrophy, and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 987–996.
9. Shimada K., Kawamoto A., Matsubayashi K. i wsp. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J. Hypertens.* 1992; 10: 875–878.
10. Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G. i wsp. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
11. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. i wsp. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 1201–1207.
12. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. i wsp. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282: 539–546.
13. Muller J.E., Tofler G.H., Stone P.H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733–743.
14. Imai Y., Abe K., Miura Y. i wsp. Hypertensive episodes and circadian fluctuations of blood pressure in patients with pheochromocytoma: studies by long-term blood pressure monitoring based on volume oscillometric method. *J. Hypertens.* 1988; 6: 9–15.
15. Łapiński M., Przybyłowski T., Lewandowski J. i wsp. Diurnal blood pressure rhythm and urinary catecholamine excretion in obstructive sleep apnoea and essential hypertension. *J. Hypertens.* 1993; 11: S292–S293.
16. Imai Y., Abe K., Sasaki S. i wsp. Altered circadian blood pressure rhythm in patients with Cushing's syndrome. *Hypertension* 1988; 12: 11–19.
17. Ikeda T., Matsubara T., Sato Y. i wsp. Circadian blood pressure variation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J. Hypertens.* 1993; 11: 581–587.
18. Baumgart P., Walger P., Dorst K.G. i wsp. Can secondary hypertension be identified by twenty-four ambulatory blood pressure monitoring? *J. Hypertens.* 1989; 7: S25–28.
19. Nowak J.Z., Zawilska J.B. Melatonina i jej rola w funkcji systemu okołodobowego. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1999; 53: 445–471.
20. Reiter R.J., Karasek M. Rola melatoniny w zmiataniu wolnych rodników, procesie starzenia się i zaburzeniach snu. *Geront. Pol.* 2001; 9: 1–5.
21. Zawilska J.B., Nowak Z.J. Melatonina, regulacja biosyntezy, rola fizjologiczna i znaczenie terapeutyczne. *Farmacja Polska* 1997; 53: 99–115.
22. Brzezinski A. Melatonin in Humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 336: 186–195.
23. Visvanathan M., Latinen J.T., Saavedra J.M. Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 15: 149–164.
24. Benitez-King G., Anton Tay F. Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects. *Experientia* 1993; 49: 635–641.
25. Karasek M. Szyszynka i melatonina. PWN, Warszawa-Łódź 1997.
26. Nava M., Quiroz Y., Vaziri N. i wsp. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2003; 284: F447–F454.
27. Yaprak M., Altun A., Vardar A. i wsp. Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2003; 889: 103–107.
28. Girotti L., Lago M., Ianavsky O. i wsp. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *J. Pineal. Res.* 2000; 29: 138–142.
29. Karppanen H., Airaksinen M.M., Sarkimaki I. Effects in rats of pinealectomy and oxypertine on spontaneous locomotor activity and blood pressure during various light schedules. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* 1973; 51: 93–103.
30. Zanaboni A., Zanaboni-Muciaccia W. Experimental hypertension in pinealectomized rats. *Life Science* 1967; 6: 2327–2331.
31. Chuang J.I., Chen S.S., Lin M.T. Melatonin decreases brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats. *Pharmacology* 1993; 47: 91–97.
32. Kawashima K., Miwa Y., Fujimoto K. i wsp. Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat. *Clin. Exp. Theo. Pract.* 1987; A9: 1121–1131.
33. Holmes S.W., Sugden D. The effect of melatonin on pinealectomy — induced hypertension in rat. *Br. J. Pharmacol.* 1976; 56: 360–361.
34. Laflamme A.K., Wu L., Foucart S. i wsp. Impaired basal sympathetic tone and alfa1-adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 219–229.
35. Girouard H., Chulak C., LeJossec M. i wsp. Chronic antioxidant treatment improves sympathetic function and β -adrenergic pathway in the spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2003; 21: 179–188.
36. Wu L., Wang R., de Champlain J. Enhanced inhibition by melatonin of alfa-adrenoceptor induced aortic contraction and inositol phosphate production in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 1998; 16: 339–347.
37. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuroendocrinol. Lett.* 2002; 23: 79–83.
38. Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N. i wsp. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Pressure* 2003; 12: 19–24.
39. Scheer F.A.J.L., Van Montfrans G.A., van Someren E.J.W., Mairuhu G., Buijs R.M. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 192–197.

40. Arangino S., Cagnacci A., Angiolucci M., Vacca A.M.B., Longu G., Volpe A., Melis G.B. Effect of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels and blood pressure in healthy men. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1417–1419.
41. Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M. i wsp. Influence of melatonin administration on the circulation of women. *Am. Physiol. Soc.* 1998; 274: R335–338.
42. Birau N., Peterssen U. Hypotensive effect of melatonin in essential hypertension. *Med. Sci.* 1981; 9: 906.
43. Brugger P., Markti W., Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *The Lancet* 1995; 345: 1408.
44. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia M.J. i wsp. Decreased nocturnal melatonin levels during acute myocardial infarction. *J. Pineal. Res.* 2002; 33: 248–52.
45. Cavallo A., Daniels S.R., Dolan L.M., Bean A.J., Khoury J.C. Blood pressure-lowering effect of melatonin in type 1 diabetes. *J. Pineal. Res.* 2004; 23: 262–266.
46. Zeman M., Dulkova K., Bada V., Herichova I. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile. *Life Sci.* 2005; 76: 1795–1803.
47. Tranquilli A.L., Turi A., Giannubilo S.R., Garbati E. Circadian melatonin concentration rhythm is lost in pregnant women with altered blood pressure rhythm. *Gynecol. Endocrinol.* 2004; 18: 124–129.
48. Nielsen F.S., Hansen H.P., Jacobsen P. i wsp. Increased sympathetic activity during sleep and nocturnal hypertension in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabet. Med.* 1999; 16: 555–562.
49. Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M. i wsp. Potentially beneficial cardiovascular effect of melatonin administration in women. *J. Pineal. Res.* 1997; 22: 16–19.
50. Nishiyama K., Yasue H., Moriyama Y. i wsp. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men. *Am. Heart J.* 2001; 141: E9.
51. Kitajima T., Kanbayashi T. The effect of oral melatonin on autonomic function in healthy subject. *Psych. Clin. Neuros.* 2001; 55 (3): 299–300.
52. Weekley L.B. Melatonin-induced relaxation of rat aorta interaction with adrenergic agonist. *J. Pineal. Res.* 1991; 11: 28–34.
53. Kawashima K., Miwa Y., Fujimoto K. i wsp. Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat. *Clin. Exp. Hypertens.* 1987; A9: 1121–1131.
54. Satake N., Oe H., Sawada T., Schibata S. Vasorelaxing action of melatonin in rat isolated aorta — possible endothelium dependent relaxation. *Gen. Pharmacol.* 1991; 22: 1127–1133.
55. Wakatsuki A., Okatani Y., Ikenoue N. i wsp. Melatonin protects against the free radical-induced impairment of nitric oxide production in the human umbilical artery. *J. Pineal. Res.* 2000; 28: 172–178.
56. Mayerly N., Yasmir Q., Nosratola V. i wsp. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2003; 284: 447–454.
57. Muller-Wieland D., Behnke B., Koopmann K. i wsp. Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes. *BBRC* 1994; 203: 416–421.
58. Kelly M.R., Loo G. Melatonin inhibits oxidative modification of human low-density lipoprotein. *J. Pineal. Res.* 1997; 22: 203–209.
59. Hoyos M., Guerro J.M., Perez-Cano R. i wsp. Serum cholesterol and lipid peroxidation are decreased by melatonin in diet-induced hypercholesterolemic rats. *J. Pineal. Res.* 2000; 28: 150–155.
60. Kellner M., Yassauridis A., Manz B. i wsp. Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers — A potential link to low-melatonin syndrome in depression? *Neuroendocrinology* 1997; 64: 284–290.
61. Goncharuk V.D., Van Heerikhuize J., Saab D.F. i wsp. Paraventricular nucleus of the human hypothalamus in primary hypertension activation of corticotropin-releasing hormone neurones. *J. Comp. Neurol.* 2002; 443: 321–331.
62. Stoschitzky K., Sakotnik A., Lercher P. i wsp. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55: 111–115.
63. Lusardi P., Piazza E., Fogari R. Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 423–427.
64. Benitez-King G., Rios A., Martinez A., Anton-Tay F. In vitro inhibition of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II activity by melatonin. *Biochim. Biophys. Acta.* 1996; 1290: 191–196.

Adres do korespondencji: dr med. Jacek Lewandowski
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego
i Chorób Naczyń, Akademia Medyczna
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: (022) 599-28-28, faks: (022) 599-18-28