

## Metoda profesora Laragha — inne spojrzenie na terapię nadciśnienia tętniczego

### Laragh's method — different view on the antihypertensive therapy

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą o złożonej etiopatogenezie. Tak nas uczono. Istnieje wiele grup leków hipotensyjnych, które możemy stosować w tej chorobie. Wybór konkretnej grupy leków zależy od wiedzy i doświadczenia lekarza, współistniejących u danego pacjenta chorób i czynników ryzyka oraz ewentualnych przeciwwskazań. Tak leczono nadciśnienie tętnicze przez wiele lat. Ostatnie lata to jednak czas dużych prospektywnych prób klinicznych, opartych na wielotysięcznych populacjach, z precyzyjnie ustalonymi kryteriami włączenia i wyłączenia, randomizacją do ustalonych schematów terapeutycznych i ściśle określonymi kryteriami oceny skuteczności leczenia w postaci redukcji ryzyka zgonu i poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (tzw. twarde punkty końcowe). Wyniki uzyskane w tych próbach są szczegółowo analizowane, przyjmowane jako obiektywne i później często stanowią podstawę w tworzeniu wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego. Powstałe w ten sposób standardy terapeutyczne wydają się mieć solidne podłoże, nie tyle teoretyczne, co związane z ich dobrze udowodnioną skutecznością w badaniach wielośrodkowych. Taki model wydaje się optymalny, najbardziej wiarygodny i powszechnie uznany przez świat medyczny. Ale, jak się okazuje, nie cały. Profesor J.H. Laragh z Nowego Jorku, klinicysta i naukowiec o niekwestionowanym autorytecie w dziedzinie hipertensjologii, od wielu lat propaguje alternatywną metodę leczenia nadciśnienia tętniczego. Metodę opartą na mechanizmach patofizjologicznych, które są nam wszystkim znane i wykorzystującą wszystkie powszechnie stosowane grupy leków hipotensyjnych, a jednak różniącą się zasadniczo w swych założeniach od sposobu, w jaki leczymy naszych pacjentów.

Według prof. Laragha nie ma chorych, którzy mają po prostu nadciśnienie tętnicze określane jako samoistne czy pierwotne. Nadciśnienie bowiem,

w zależności od mechanizmów patofizjologicznych, dzieli się na dwie odmienne formy. Chory może mieć nadciśnienie typu objętościowego (*volume-mediated*), któremu przyporządkowano literę V, lub też nadciśnienie typu reninowo-oporowego, oznaczone literą R (*renin-mediated*). W obrębie populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym na podstawie obserwacji prof. Laragha 30% stanowią pacjenci z typem V, a 70% pacjenci z typem R. W patogenezie pierwszego z nich kluczową rolę odgrywa retencja jonów sodowych i w związku z tym zwiększona objętość płynu w łożysku naczyniowym. W typie R natomiast podstawową rolę odgrywa nadmierna aktywność doskonale wszystkim znanego mechanizmu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Prof. Laragh należy do pionierów badań nad rolą układu RAA. Wiele prac nad tym układem wiązało się z badaniami nad nadciśnieniem złośliwym. W jednej z pierwszych takich publikacji prof. Laragh wraz z prof. W. Januszewiczem wykazali istotnie zwiększoną sekrecję aldosteronu u chorych z nadciśnieniem złośliwym w porównaniu z chorymi z typowym nadciśnieniem pierwotnym [1]. Jednocześnie w 1960 roku, w *JAMA*, prof. Laragh opublikował artykuł, w którym przedstawił kluczowy udział układu RAA w powstawaniu nadciśnienia złośliwego [2]. Naturalną konsekwencją stało się wówczas poszukiwanie leków mogących zablokować mechanizmy prowadzące do wzrostu ciśnienia tętniczego. Pierwszym z nich, z udowodnionym wpływem na aktywność reninową, był  $\beta$ -adrenolityk — propranolol. W przeprowadzonych wówczas badaniach propranolol redukował stężenie reniny w surowicy o około 75% przez okres stosowania [3]. W niewielkiej grupie pacjentów ze złośliwym nadciśnieniem propranolol nie tylko doprowadził do obniżenia wartości ciśnienia, ale również do regresji powikłań typu retinopatia, encefalopatia czy niewydolność serca. Fakt, że do powszech-

nie wcześniej uznanej patogenezy naciśnienia tętniczego opartej na retencji sodu i wody w organizmie, dołączył teraz zupełnie odmienny mechanizm hormonalny, który w co najmniej równym stopniu mógł prowadzić do rozwoju choroby, jak i do powikłań narządowych, stał się podstawą do przedstawienia przez prof. Laragha teorii o istnieniu dwóch odmiennych typów naciśnienia.

Model dwóch patomechanizmów prowadzących do rozwoju naciśnienia tętniczego można podstawić do powszechnie znanego wzoru Poiseuille'a opisującego wysokość ciśnienia tętniczego:

$$\text{ciśnienie tętnicze} = \text{CO} \times \text{TPR}$$

gdzie: CO to objętość wyrzutowa serca, a TPR to całkowity opór obwodowy; przyjmując że stan gospodarki sodowej i wodnej determinuje pojemność minutową serca, a aktywność układu RAA napięcie naczyń obwodowych. Modelem klinicznym, który prof. Laragh często przedstawia jako dowód powyższego twierdzenia, jest badanie z wykorzystaniem próby pionizacyjnej u zdrowych pacjentów. U osób tych poddanych pionizacji po odpowiednio wcześniejszym ograniczeniu soli w diecie nie wykazywano znamiennego spadku ciśnienia tętniczego, natomiast jeżeli pionizacja była poprzedzona jednoczesnym zablokowaniem układu RAA za pomocą odpowiednich leków oraz ograniczeniem soli, wówczas wartość ciśnienia tętniczego podczas próby pionizacji spadała prawie do zera [4].

Aby jednak teoria o dwóch odmiennych typach naciśnienia tętniczego mogła znaleźć zastosowanie kliniczne, konieczne stało się opracowanie metody pozwalającej na zróżnicowanie tych typów i określenie u konkretnego chorego, w jakim mechanizmie rozwinęła się u niego choroba naciśnieniowa. Tym kryterium stało się stężenie reniny w osoczu. Chorzy z naciśnieniem tętniczym i niskim stężeniem reniny ( $< 5 \mu\text{j./ml}$ , aktywność reninowa osocza  $< 0,65 \text{ ng/ml/h}$ ) zostali zakwalifikowani do grupy naciśnienia objętościowego (*volume* — V), a chorzy z wysokim stężeniem reniny ( $> 5 \mu\text{j./ml}$ , aktywność reninowa osocza  $> 0,65 \text{ ng/ml/h}$ ) do grupy naciśnienia reninowego i oporowego (*renin* — R) (tab. I).

Każdy z tych typów cechuje się odmiennymi mechanizmami powstawania i utrzymywania podwyższonego ciśnienia tętniczego w organizmie, tak więc nielogicznym działaniem byłoby stosowanie w obu przypadkach takiej samej terapii. Tylko grupa leków działająca na odpowiedni patomechanizm ma szansę być skuteczna w danym typie naciśnienia. W przebiegu kolejnych badań prof. Laragh zaobserwował, że stężenie reniny u danego pacjenta może wpływać

**Tabela I.** Typy naciśnienia tętniczego według profesora Laragha

**Table I.** Types of hypertension according to prof. Laragh

Naciśnienie typu V	Naciśnienie typu R
Naciśnienie objętościowe	Naciśnienie reninowe
ARO $< 0,65 \text{ ng/ml/h}$	ARO $> 0,65 \text{ ng/ml/h}$
30–40%	60–70%
Pacjenci starsi	Pacjenci młodszy

na jego odpowiedź na terapię poszczególnymi grupami leków. Wykazał wówczas między innymi znacznie lepszą odpowiedź na leczenie hipotensyjne propranololem w grupie chorych z wysokim stężeniem reniny niż w grupie o niskim stężeniu reniny oraz analogicznie dobrą odpowiedź hipotensyjną w grupie V na leczenie chlortalidonem, przy jednoczesnej słabej jego skuteczności w grupie R [5]. Pacjentów, którzy wykazywali średnie stężenia reniny, zakwalifikowano do grupy R i terapii odpowiednimi dla niej lekami ze względu na niezależne od ciśnienia tętniczego, szkodliwe dla naczyń działanie angiotensyny II.

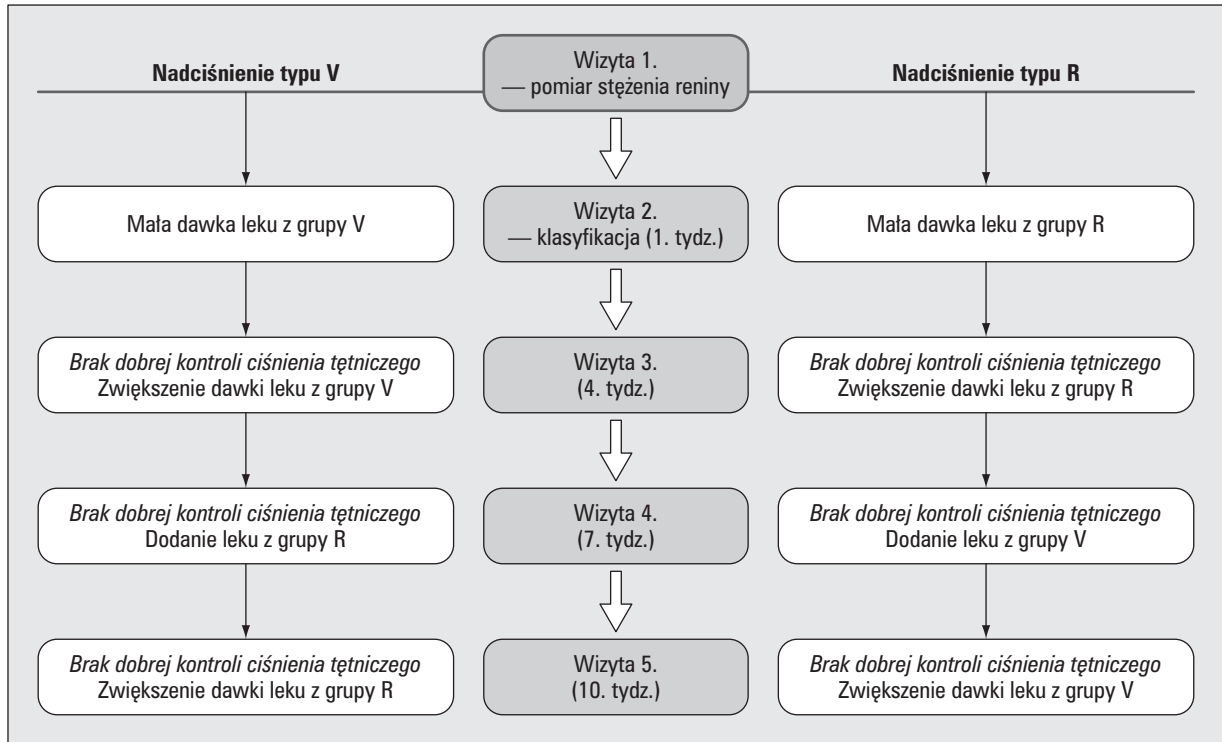
Powszechnie stosowane grupy leków hipotensyjnych podzielono więc na podstawie swojego mechanizmu działania na dwie grupy — V i R — działające skutecznie w zależności od typu naciśnienia tętniczego (tab. II).

Kolejną korzyścią tej metody jest, według prof. Laragha, możliwość skutecznego stosowania monoterapii w znacznie większej grupie chorych, niż ma to miejsce w powszechnie uznanym modelu leczenia. Jeśli przyjmujemy za prawdziwe założenia teorii prof. Laragha, to okaże się, iż konieczność zastosowania terapii wielolekowej często wynika ze złego doboru leku odpowiedniego dla danego pacjenta. Jeżeli u pacjenta z typem V naciśnienia zastosujemy lek R, wówczas będzie on blokować układ RAA,

**Tabela II.** Grupy leków hipotensyjnych według profesora Laragha

**Table II.** Groups of antihypertensive drugs according to prof. Laragh

Leki V	Leki R
Spironolakton	Inhibitory konwertazy angiotensyny
Diuretyki tiazydowe	Leki blokujące receptory angiotensyny
$\alpha$ -adrenolityki	$\beta$ -adrenolityki
Antagoniści wapnia	



**Rycina 1.** Harmonogram wizyt pacjenta z nowo wykrytym nadciśnieniem tętniczym

**Figure 1.** Appointments schedule for patient with newly diagnosed hypertension

którego aktywność w tej sytuacji nie jest zwiększona, nie ingerując zupełnie w zaburzone mechanizmy retencji płynów, co w efekcie może spowodować dalszą retencję sodu i wody w organizmie. Analogicznie, jeśli pacjent z nadciśnieniem R otrzyma lek V, nastąpi zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, co doprowadzi do dalszego zwiększenia aktywności układu RAA, zapobiegając spadkowi ciśnienia tętniczego oraz dodatkowo wywierając inne, charakterystyczne dla tego układu niekorzystne efekty w układzie krążenia. Tymczasem, za pomocą jednego prostego kryterium, jakim jest stężenie reniny w surowicy krwi, lekarz jest w stanie określić, jaka grupa leków jest zalecana u danego pacjenta. Oczywiście nie gwarantuje to sukcesu i z całą pewnością nie uda się osiągnąć satysfakcjonujących efektów terapii za pomocą jednego leku u wszystkich chorych, jednak tego typu celowana monoterapia, jak zapewnia jej autor, może zapewnić dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego nawet u około 80% populacji z nadciśnieniem [6].

Lekarz, który będzie chciał prowadzić terapię hipotensyjną według założeń prof. Laragha, spotka się z dwoma grupami chorych. Pierwszą stanowić będą pacjenci z nowo wykrytym nadciśnieniem tętniczym, drugą — chorzy już leczący się nieskutecznie według klasycznych wytycznych. Opracowano szcze-

gółowe harmonogramy [7], przedstawiające model włączenia terapii u chorych z niedawno rozpoznanym nadciśnieniem do tej pory nieleczonym, jak i u osób w trakcie leczenia, bez spodziewanej reakcji hipotensyjnej, co ilustrują rycina 1 i tabela III.

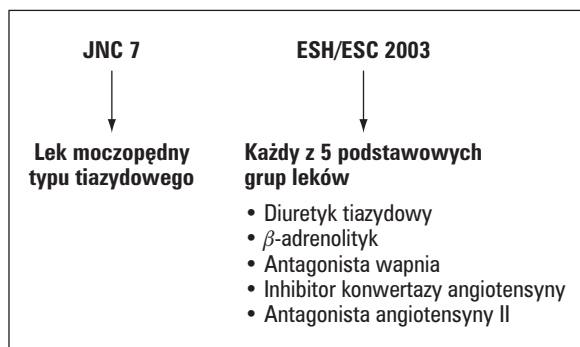
Jednak, jak już wspomnieliśmy na początku artykułu, aktualne wytyczne terapii nadciśnienia tętniczego oparte są na danych, jakich dostarczyły nam duże próby kliniczne, a zwłaszcza badanie *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. Różnią się one oczywiście znacznie od wytycznych, które zaproponował prof. Laragh. Najlepszym przykładem może być tutaj zaproponowanie przez 7 Raport JNC jako leku z wyboru w każdym przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego diuretyku tiazydowego, który według prof. Laragha ma szansę wykazać się skutecznością hipotensyjną zaledwie u 30% leczonych. Według wytycznych ESH/ESC z 2003 roku nie ma, co prawda, narzuconego konkretnego leku I rzutu, jednak może nim być lek z każdej z podstawowych grup leków, co również nie przystaje do założeń teorii prof. Laragha (ryc. 2).

Badanie, z wynikami którego prof. Laragh zmuszony był podjąć polemikę, było właśnie niewątpliwie badanie ALLHAT, ponieważ to wyniki głównie tego badania stały się podstawą do ustalania wytycz-

**Tabela III.** Harmonogram wizyt dla pacjenta z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym

**Table III.** Appointments schedule for patient with uncontrolled hypertension

<b>Wizyta 1.</b>
Pomiar ciśnienia tętniczego, pobranie krwi na badanie stężenia reniny
<b>Wizyta 2.</b>
<b>Niskie stężenie reniny (PRA &lt; 0,65)</b> Odstawić leki typu R. Włączyć lek typu V. Jeśli pacjent stosuje już taki lek, dodać drugi lek typu V.
<b>Średnie stężenie reniny (PRA 0,65–6,5)</b> Jeśli pacjent stosuje lek typu V, włączyć lek typu R. Jeśli pacjent stosuje lek typu R, włączyć lek typu V. Jeśli pacjent stosuje leki obydwu typów, włączyć drugi lek typu R (protekcja naczyń).
<b>Wysokie stężenie reniny (PRA &gt; 6,5)</b> Zaprzestać stosowania leków typu V (mogą one stymulować sekrecję reniny). Włączyć lek typu R. Jeśli pacjent stosuje lek typu R, włączyć drugi lek tego typu.



**Rycina 2.** Leki hipotensyjne I rzutu według wytycznych JNC 7 i ESH/ESC 2003

**Figure 2.** First choice antihypertensive drugs according to JNC 7 and ESH/ESC 2003

nych odmiennych od proponowanych w jego meta-dzie. Do tego badania, jak wiadomo, włączono ponad 33 tysiące chorych z nadciśnieniem tętniczym, których poddano 6-letniej obserwacji. Jednym z najważniejszych wniosków, jakie płynęły z badania, był fakt, że diuretyki nie okazały się gorsze od leków nowszej generacji [8]. Stało się to podstawą do przedstawienia ich jako leki preferowane w terapii hipotensyjnej, co w sposób oczywisty jest sprzeczne z założeniami modelu leczenia nadciśnienia prof. Laragha. Zauważył on jednak, że 62% chorych uczestniczących w badaniu wymagało dwóch lub więcej leków. Chorzy ci jako drugi lek otrzymywali atenolol, czyli lek z grupy R. Zgodnie z teorią prof. Laragha, jeżeli pierwszy lek pochodzący z grupy R był nieskuteczny, to dodanie drugiego leku o tym

samym mechanizmie działania nie jest celowe. Tak więc, jeżeli atenolol był dodany jako drugi lek do innego leku z grupy R, lisinoprilu, to nie zwiększało to w istotny sposób efektywności działania hipotensyjnego. Ale jeżeli atenolol, lek z grupy R, był dołączany do leku z grupy V, hygrotonu, wówczas należało się spodziewać obniżenia ciśnienia tętniczego z powodu blokady drugiego, zapewne istotniejszego u danego pacjenta, a do tej pory niezablokowanego mechanizmu rozwoju choroby. Przy tej okazji prof. Laragh zauważył, że zgodnie z jego teorią pacjenci z nadciśnieniem typu V, którzy otrzymywali początkowo lisinopril, a jako drugi lek atenolol, czyli oba leki z grupy R, mogli być pozbawieni efektywnego leczenia przez okres nawet do 16 miesięcy.

Kolejną słabą stroną badania ALLHAT według prof. Laragha była wspomniana niska skuteczność monoterapii. Aż 62% pacjentów wymagało co najmniej dwóch leków, aby osiągnąć wymagany efekt hipotensyjny. Powodami tego był po pierwsze fakt, że leki dobierano w sposób losowy, w przeciwieństwie do planowego, zgodnego z potencjalnym mechanizmem patofizjologicznym rozwoju nadciśnienia tętniczego, doboru leku, jaki ma miejsce w opisywanej metodzie, a po drugie, kolejny ewentualnie dodawany lek również nie uwzględniał założeń patofizjologicznych. To również jest jednym z głównych zarzutów prof. Laragha w stosunku do wielu badań, w tym badania ALLHAT. Według niego badania takie są projektowane bez uwzględnienia patogenezy i mechanizmów wywołujących nadciśnienie tętnicze, jak to sam określił, w „próżni patofi-

zjologicznej”. Może to w efekcie mieć wpływ na skuteczność leczenia, w tym możliwości zastosowania monoterapii.

Dla porównania warto przedstawić wyniki badania *Second Australian National Blood Pressure Study* (ANBP-2) [9], w którym badano skuteczność przedstawiciela grupy leków R — enalaprilu — oraz grupy leków V — hydrochlorotiazynu. W momencie, gdy u chorego nie obserwowano efektu hipotensyjnego na terapię jednym z tych leków, chorego kwalifikowano do terapii drugim lekiem. Ostatecznie skuteczność monoterapii wyniosła w tym badaniu 65% dla enalaprilu i 67% dla hydrochlorotiazynu. Zasadnicza różnica w porównaniu z badaniem ALLHAT polegała na tym, że w przypadku gdy jeden lek nie obniżał skutecznie ciśnienia tętniczego w pierwszej fazie badania, lekarz prowadzący miał możliwość zamiany na monoterapię drugim lekiem. Mogłoby to potwierdzać w sposób pośredni tezę prof. Laragha. Warto jednak zauważyć, że w żadnym z cytowanych badań nie znajdujemy potwierdzenia rozkładu procentowego nadciśnienia R i V (odpowiednio 70% i 30% według prof. Laragha).

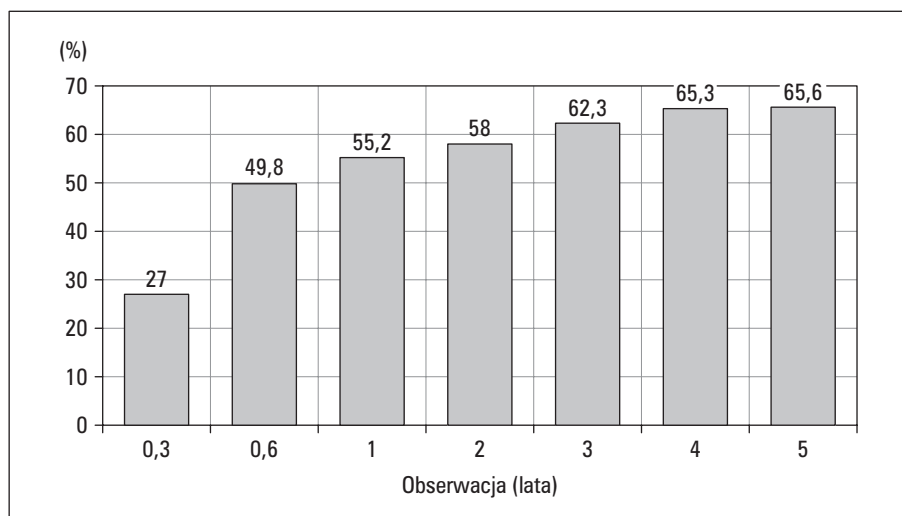
Sam wybór diuretyku tiazydowego jako leku referencyjnego spotkał się również z krytyką prof. Laragha. Argumentował on, odwołując się między innymi do badania *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) [10], że przez utratę jonów potasowych i magnezowych osłabiony jest efekt kardioprotekcyjny związany z obniżeniem ciśnienia tętniczego. Ponadto wskazywał, że w wypadku stosowania diuretyku tiazydowego wzrosło, w porównaniu z terapią inhibitorem konwertazy angiotensyny, ryzyko rozwoju cukrzycy, co miało miejsce w badaniu ALLHAT. We-

ług prof. Laragha spironolakton obniża ciśnienie tętnicze równie skutecznie jak tiazdy, czego dowiodło badanie *Randomized Aldactone® (spironolactone) Evaluation Study for Congestive Heart Failure* (RALES) [11]. Ma również korzystny wpływ w niewydolności serca i nie powoduje zaburzeń elektrolitowych charakterystycznych dla pozostałych diuretyków.

Niezmiernie ważnym argumentem prof. Laragha jest również fakt, że w badaniu ALLHAT aż u 34% pacjentów nie uzyskano skutecznego efektu hipotensyjnego mimo terapii wielolekowej i 5-letniego okresu leczenia, a skuteczność monoterapii wynosiła zaledwie 27% (ryc. 3). Przeciwwstał on tym wynikiem własne wyliczenia pozwalające uzyskać skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego za pomocą celowanej monoterapii u 65% pacjentów.

Opierając się na założeniach metody prof. Laragha oraz prognozowanych przez niego rozkładzie procentowym poszczególnych typów nadciśnienia i skuteczności hipotensyjnej leków typu R i V zastosowanych w sposób celowany, można oszacować potencjalną skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą monoterapii w badaniu ALLHAT. Wyniki terapii nadciśnienia tętniczego z uwzględnieniem metody prof. Laragha lub przy schemacie leczenia zastosowanego w rzeczywistości przedstawiono na rycinach 4 i 5. Jednak trzeba pamiętać, że owa drastyczna różnica skuteczności kontroli nadciśnienia, jaką pokazuje symulacja, mogłaby mieć odzwierciedlenie w praktyce tylko wówczas, jeśli wszystkie założenia metody prof. Laragha okazałyby się prawdziwe.

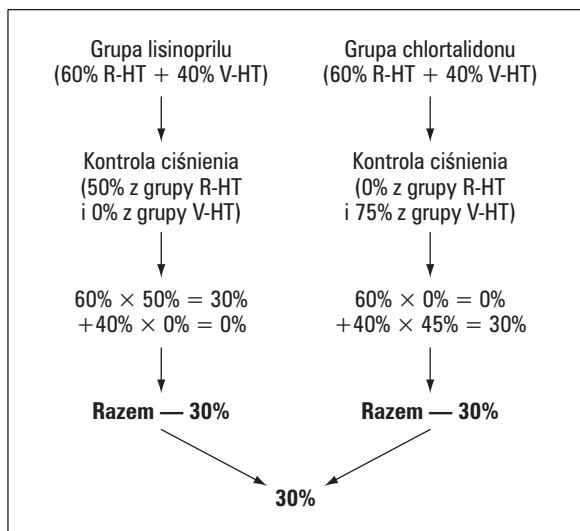
Powyżej przedstawiliśmy najważniejsze z zarzutów, jakie prof. Laragh wysunął przeciw badaniu



**Rycina 3.** Efektywność kontroli nadciśnienia tętniczego w badaniu ALLHAT

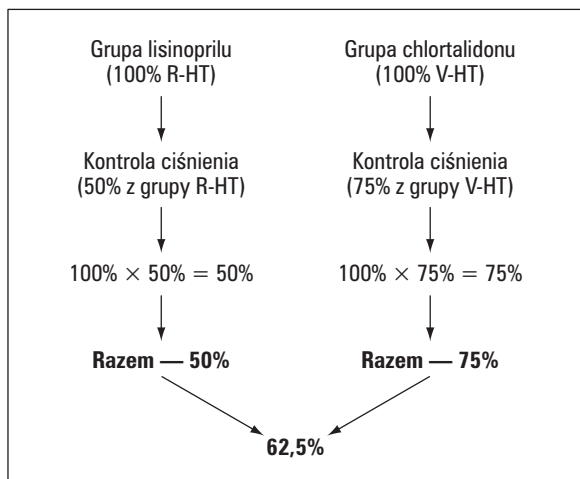
**Figure 3.** Effectiveness of blood pressure control in ALLHAT trial





**Rycina 4.** Symulacja kontroli nadciśnienia tętniczego w badaniu ALLHAT bez uwzględnienia metody Laragha

**Figure 4.** Simulation of blood pressure control in ALLHAT trial without Laragh's method



**Rycina 5.** Symulacja kontroli nadciśnienia tętniczego w badaniu ALLHAT przy wykorzystaniu metody Laragha

**Figure 5.** Simulation of blood pressure control in ALLHAT trial with Laragh's method

ALLHAT. Należy jednak podkreślić, że wobec teorii prof. Laragha można wysunąć wiele zarzutów. Wszak przez wiele lat uczyliśmy się o wieloczynnikowej etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego, która w tej teorii została sprowadzona do zaledwie dwóch elementów. Pominięto część mechanizmów związanych z aktywacją układu współczulnego, insulinoopornością, pojemnością minutową serca czy stanem podatności dużych tętnic. Ponadto częściowo negowane są wyniki dużych prób klinicznych, opartych na wielotysięcznych populacjach i analizowanych przez wybitnych specjalistów. Zunifikowane

wytyczne i standardy leczenia mają na celu nie tylko ułatwić pracę lekarzom, ale przede wszystkim zoptymalizować terapię danej choroby. Metoda, jaką przedstawił prof. Laragh jest wyrazem tęsknoty wielu lekarzy do patofizjologicznego podejścia do metod leczenia chorób, w tym nadciśnienia tętniczego, opiera się na dobrych podstawach teoretycznych i wykorzystuje powszechnie stosowane grupy leków, a jednak nie znalazła do dzisiejszego dnia uznania, wciąż będąc traktowana tylko jako alternatywny sposób postrzegania terapii nadciśnienia tętniczego bez zastosowania w praktyce. Przyzwyczajiliśmy się już, że podstawą naszego leczenia są wytyczne oparte na wynikach dużych prób klinicznych. Przyjmując ich wyniki jako obiektywne i wiarygodne, mamy przeświadczenie, że terapia, jaką stosujemy, ma udowodnioną skuteczność i jest optymalna według aktualnej wiedzy medycznej. Być może więc jedynym sposobem, jaki pozostał prof. Laraghowi, aby udowodnić w praktyce skuteczność swojej metody leczenia nadciśnienia tętniczego, jest poddanie jej weryfikacji w takim właśnie dużym badaniu i wówczas będzie miała ona szansę, by stać się sposobem leczenia, a nie tylko teorią.

## Piśmiennictwo

- Laragh J.H., Ulick S., Januszewicz V., Deming Q.B., Kelly W.G., Lieberman S. Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. *J. Clin. Invest.* 1960; 39: 1091–1106.
- Laragh J.H. The role of aldosterone in man. Evidence for regulation of electrolyte balance and arterial pressure by a renal-adrenal system which may be involved in malignant hypertension. *JAMA* 1960; 174: 293–295.
- Buhler F.R., Laragh J.H., Baer L. i wsp. Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287: 1209–1214.
- Laragh J.H., Sealey J.E. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 407–415.
- Weber M., Laragh J.H. i wsp. Disparate patterns of aldosterone response during diuretic treatment of hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1977; 87: 558–563.
- Blumenfeld J.D., Sealey J.E., Mann S.J. i wsp. Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 451–459.
- Laragh J.H. Abstract, closing summary, and table of contents for Laragh's 25 lessons in pathophysiology and 12 clinical pearls for treating hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 1173–1177.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting en-

zyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–2997.  
9. Wing L.M.H., Reid C.M., Ryan P. i wsp. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N. Engl. J. Med. 2002; 348: 583–592.

10. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255–3264.

11. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 709–717.

**Artur Radziemski, Andrzej Tykarski**

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,  
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych,  
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

---

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski  
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Naczyń, Instytut Kardiologii  
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1, 61–848 Poznań  
tel.: (061) 854–91–82, faks: (061) 854–90–86  
e-mail: tykarski@o2.pl