

Czy istnieje jeszcze nadciśnienie złośliwe?

Malignant Hypertension — Does It Still Exist?

Summary

Malignant hypertension is an extremely severe form of hypertension in which intense vasoconstriction occurs as a result of association mechanisms, including an increase in vasoconstrictors, a decrease in vasodilators, and increased activity of the sympathetic nervous and renin-angiotensin-aldosterone systems and is associated with endothelium dysfunction. Malignant hypertension is rapidly fatal unless antihypertensive treatment is instituted. It has been reported that malignant hypertension has become a rare condition with an improved prognosis since the advent of effective antihypertensive therapy.

key words: malignant hypertension, target organ damage, endothelium, renin-angiotensin-aldosterone system

Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 2, pages 115–119.

Nadciśnienie złośliwe stanowi najcięższą postać nadciśnienia tętniczego, charakteryzującą się wysokim ciśnieniem rozkurczowym, szybkim postępem powikłań narządowych, a zwłaszcza rozwojem niewydolności serca, niewydolności nerek oraz powstaniem wybitnie nasilonych zmian w obrębie naczyń siatkówki.

W ostatnich dekadach nadciśnienie złośliwe rozpoznaje się rzadziej, co wynika z większej wykrywalności nadciśnienia tętniczego i rozpowszechnienia leczenia hipotensyjnego. Należy jednak podkreślić, że rzeczywista częstość omawianej postaci nadciśnienia jest trudna do oszacowania. Przyjmuje się, że o ile w krajach wysoko rozwiniętych choroba ta stanowi problem o marginalnym znaczeniu klinicznym, o tyle w krajach rozwijających się — jak Nigeria

czy Republika Południowej Afryki — nadal występuje stosunkowo często [1, 2].

Należy podkreślić, że zalecenia amerykańskie z 1997 roku (VI Raport *Joint National Committee*) ze względu na rzadkie występowanie nadciśnienia złośliwego nie uwzględniają w klasyfikacji nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 18 roku życia IV okresu, zaś okres III rozszerzono o wartości ciśnienia odpowiadające w poprzednim podziale okresowi IV [1, 3–6].

Częstość nadciśnienia złośliwego zależy również od jego etiologii — przyjmuje się, że w populacji chorych z nadciśnieniem pierwotnym mieści się ona w zakresie 0,1–1%, natomiast jest znacznie większa u chorych z wtórnymi postaciami nadciśnienia tętniczego — przede wszystkim w przebiegu zwężenia tętnicy lub tętnic nerkowych oraz mięąższowych chorób nerek [1, 3].

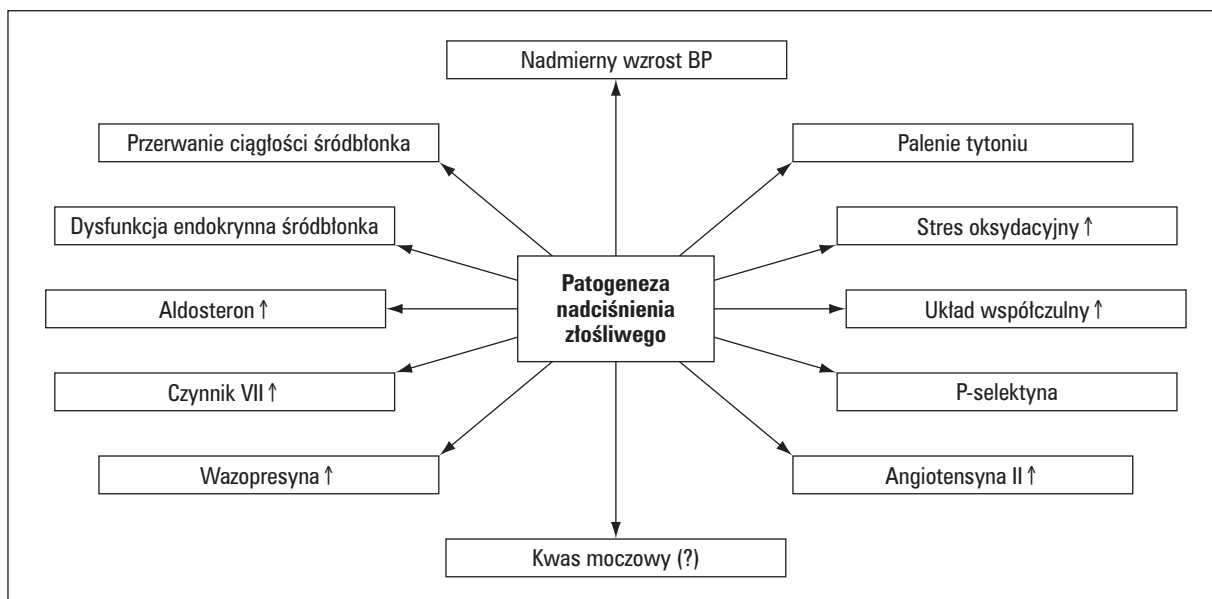
Czynniki patogenetyczne nadciśnienia złośliwego, przedstawione na rycinie 1, są złożone i nie zostały jednoznacznie określone. Ograniczone ramy niniejszego opracowania nie pozwalają na ich szerokie omówienie i autorzy wspominają jedynie o najważniejszych mechanizmach mających udokumentowane znaczenie.

Dużą rolę przypisuje się samej wysokości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) i jego niekorzystnemu wpływowi na strukturę ściany naczyniowej. W ostatnich latach trwa dyskusja, czy w rozwoju nadciśnienia złośliwego większe znaczenie mają bezwzględne wartości ciśnienia tętniczego, czy też dynamika wyrażająca się nagłym, gwałtownym wzrostem ciśnienia tętniczego. Konsekwencją mogą być zmiany w naczyniach krwionośnych, polegające zarówno na koncentrycznym zgrubieniu błony środkowej (*media*), jak i na rozwoju martwicy włóknikowatej w ścianie drobnych tętnic i tętniczek, zwłaszcza w obrębie nerek, trzustki i jelit [1, 3–5].

Znaczącą rolę w rozwoju martwicy włóknikowatej przypisuje się naruszeniu integralności śródbłonna, prowadzącemu do zwiększenia przepuszczalności ściany naczyniowej pod wpływem podwyższonego

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz
Instytut Kardiologii, Klinika Nadciśnienia Tętniczego
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel.: (027) 226–43–39, faks: (027) 226–45–19

 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851



Rycina 1. Patogeneza złośliwego nadciśnienia tętniczego
Figure 1. Pathogenesis of malignant hypertension

ciśnienia tętniczego z towarzyszącym wnikaniem i śródściennym wykrzepianiem włókniaka oraz elementów morfotycznych krwi.

Postuluje się, że rozwój nadciśnienia złośliwego jest nie tylko wynikiem mechanicznego uszkodzenia ciągłości śródbłonka, ale wiąże się również z zaburzeniem jego funkcji hormonalnej [1, 4].

Z kolei dotychczasowe badania wskazują na podwyższone stężenie endoteliny-1 w osoczu u szczurów z doświadczalnie wywołanym nadciśnieniem złośliwym. Długotrwała infuzja hormonu szczurom z prawidłowymi wartościami ciśnienia powoduje szybki rozwój nadciśnienia złośliwego. U szczurów z nadciśnieniem tętniczym spontanicznym (SHR, *spontaneously hypertensive rats*) otrzymujących octan deoksykortykosteronu wykazano zwiększoną ekspresję genu endoteliny-1 w ścianie tętniczek [4].

Wysuwana jest hipoteza, że zwiększone wytwarzanie endoteliny-1 przez śródbłonek może powodować przerost mięśniówki gładkiej naczyń. Wykazano bowiem, że zastosowanie antagonisty receptorów endoteliny — bosentanu — hamuje przebudowę naczyń [1, 3].

Interesujące są wyniki badań klinicznych wykazujące, że u osób z przebyłym nadciśnieniem złośliwym wlew L-argininy — prekursora tlenu azotu — nie wywierał efektu hipotensyjnego. Natomiast u chorych na nadciśnienie tętnicze bez przebytej fazy złośliwej obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem L-argininy [7].

Uzyskane wyniki wskazują, że chorzy na nadciśnienie tętnicze z przebyłą fazą złośliwą charaktery-

zują się zaburzoną funkcją śródbłonka i upośledzoną zdolnością do rozkurczu mimo uzyskanej normalizacji ciśnienia tętniczego [7].

Natomiast najnowsze obserwacje nie wykazały, aby chorzy z nadciśnieniem złośliwym charakteryzowali się bardziej nasilonym stresem oksydacyjnym w porównaniu z pacjentami z nadciśnieniem pierwotnym. W badaniach przeprowadzonych u 16 chorych z nadciśnieniem złośliwym i w tej samej liczbie grupie chorych z nadciśnieniem pierwotnym stwierdzono porównywalne natężenie stresu oksydacyjnego, mimo bardziej wyrażonej dysfunkcji śródbłonka u pacjentów z nadciśnieniem złośliwym [8].

Przedmiotem zainteresowania są również badania nad udziałem układu renina-angiotensyna-aldosteron w rozwoju nadciśnienia złośliwego.

Na początku lat 60. ubiegłego wieku grupa badaczy kierowana przez Laragha po raz pierwszy wykazała, że u chorych ze złośliwym nadciśnieniem tętniczym wyraźnie wzrasta sekrecja aldosteronu w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem pierwotnym. Autorzy oparli swoje obserwacje na zastosowaniu czulej metody opracowanej przez Ulicka i Liebermana, umożliwiającej określenie sekrecji aldosteronu przez korę nadnerczy [9, 10].

Badania prowadzone w następnych dekadach wykazały, że uszkodzenie nerek w przebiegu nadciśnienia złośliwego prowadzi u większości chorych do nadmiernego wytwarzania reniny i angiotensyny II oraz do rozwoju wtórnego hiperaldosteronizmu [1].

Jakkolwiek dotychczasowe obserwacje nie wskazują jednoznacznie, aby zwiększona aktywność

układu renina-angiotensyna była bezpośrednim czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój nadciśnienia złośliwego, odgrywa ona jednak znaczącą rolę w pogłębianiu się zmian hemodynamicznych i humoralnych.

W ostatnich latach udało się uzyskać model doświadczalny nadciśnienia transgenicznego, uwarunkowanego wprowadzeniem genu reniny myszy do genomu szczura, charakteryzującego się szybkim rozwojem nadciśnienia złośliwego.

Wykazano, że gdy szczurom TGR(mREN2)27 długotrwale podawano inhibitor konwertazy angiotensyny — ramipryl — do rozwoju nadciśnienia złośliwego dochodziło u nich znacznie rzadziej niż w grupie kontrolnej, jak również znacznie wydłużył się czas ich przeżycia [11].

Należy oczekiwać, że dalszy rozwój badań opartych na modelu nadciśnienia transgenicznego może stworzyć nowe możliwości ustalenia roli układu renina-angiotensyna-aldosteron w rozwoju nadciśnienia złośliwego.

Ostatnio wykazano, że w modelu nadciśnienia złośliwego wywołanego u SHR otrzymujących octan dezoksykortykosteronu długotrwale dożylny wlew adrenomedulliny — hormonu o silnie wyrażonych własnościach hipotensyjnych i mitogennych — powodował wydłużenie czasu przeżycia, obniżenie ciśnienia tętniczego i regresję zmian naczyniowych typowych dla martwicy włóknikowatej [12].

Na odnotowanie zasługują opublikowane niedawno wyniki badania, w którym stwierdzono związek między polimorfizmem I/D genu enzymu przekształcającego angiotensynę I do angiotensyny II a nadciśnieniem złośliwym. W tej grupie chorych obserwowano znacznie częstsze występowanie genotypu DD niż u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez fazy złośliwej oraz u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia [13].

W rozwoju nadciśnienia złośliwego podkreśla się również jego związek z paleniem tytoniu. Obserwacje wykazały większy odsetek palaczy wśród chorych z fazą złośliwą nadciśnienia tętniczego w porównaniu z chorymi, u których w przebiegu nadciśnienia nie rozwinęło się nadciśnienie złośliwe [14].

Interesujące są doniesienia kliniczne wskazujące na zaburzony profil hemodynamiczny i hormonalny u osób, u których u jednego z rodziców stwierdzano nadciśnienie złośliwe, w porównaniu z potomstwem bez obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku nadciśnienia tętniczego. W pomiarach ciśnienia wykonywanych metodą tradycyjną lub metodą *Finapres* wykazano również wyższe wartości ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia złośliwego [15].

Nadciśnienie złośliwe może rozwinąć się u osoby w każdym wieku, najczęściej w 4. lub 5. dekadzie życia. Jednym z kryteriów jego rozpoznania jest stwierdzenie III lub IV okresu retinopatii nadciśnieniowej według podziału Keitha i Wagenera [4].

Ostatnio podkreśla się jednak celowość nieróżnicowania między fazą złośliwą a przyspieszoną tej postaci nadciśnienia. Wynika to z faktu, że martwica włóknikowata w tętniczkach występuje u chorych, u których w badaniu dna oka stwierdza się przesięki i wybroczyny, a mechanizmy prowadzące do obrzęku tarczy nerwu wzrokowego i przesięków są podobne [4].

Jak już wspomniano, w obrazie klinicznym dominuje wybitnie podwyższone ciśnienie rozkurczowe, postępująca niewydolność nerek i objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego o różnym stopniu nasilenia, z ciężką encefalopatią włącznie.

Rozwój encefalopatii nadciśnieniowej jest spowodowany utratą zdolności autoregulacji krążenia mózgowego, wywołaną zwłaszcza przez nagłe podwyższenie ciśnienia tętniczego do wartości przekraczających zdolności adaptacyjne. Dochodzi do zwiększenia przepływu krwi w obrębie mózgu, co powoduje wzrost przepuszczalności ścian tętnic i przenikania składników osocza do mózgu z jego następowym obrzękiem [16].

W obrazie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego zmiany typowe dla encefalopatii nadciśnieniowej charakteryzują się obrzękiem zlokalizowanym głównie w obrębie substancji białej tylnych obszarów mózgu w okolicy ciemieniowo-potylicznej [16].

U chorych na nadciśnienie złośliwe zwiększa się ryzyko wystąpienia udaru mózgu i niewydolności lewej komory serca, przebiegającej często w postaci obrzęku płuc. Do innych, rzadziej występujących objawów należą bóle brzucha zależne od zmian naczyniowych w obrębie trzustki lub jelit.

Nieleczone nadciśnienie złośliwe zazwyczaj szybko prowadzi do zgonu, zaś rokowanie wyraźnie poprawia się wraz z rozpoczęciem leczenia hipotensyjnego. W latach 40. XX wieku, w epoce nihilizmu terapeutycznego wynikającego z braku dostępności leków hipotensyjnych, przeżycie roczne wynosiło 1%, zaś 5-letnie — 25%. Dopiero wprowadzenie i rozpowszechnienie terapii hipotensyjnej znacznie poprawiło rokowanie chorego — obecnie przyjmuje się, że przeżycie roczne wynosi 90%, zaś 5-letnie około 80% [1, 3, 4].

Wylania się pytanie: jaka jest rzeczywista częstość nadciśnienia złośliwego i czy występuje ono jeszcze w krajach wysoko rozwiniętych, dysponujących nowoczesną opieką medyczną i rozpowszechnionym leczeniem hipotensyjnym?

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że jest to problem o coraz mniejszym znaczeniu klinicznym. Zaslужują jednak na odnotowanie badania Lipa i wsp. opublikowane w połowie lat 90. XX wieku, obejmujące populację miasta Birmingham w Anglii i wskazujące na brak tendencji spadkowej w występowaniu nadciśnienia złośliwego. Autorzy oszacowali, że tak jak w latach 70., częstość nowych przypadków nadciśnienia złośliwego na początku lat 90. ubiegłego stulecia wynosiła 1–2/100 000 mieszkańców w ciągu roku [17].

W analizie przebiegu klinicznego podkreślono jednak, że badana populacja charakteryzowała się zróżnicowaniem etnicznym i wysokim odsetkiem imigrantów z krajów Azji i Afryki, o niskim statusie społeczno-ekonomicznym. Zwrócono uwagę na niską wykrywalność nadciśnienia tętniczego w tej grupie, wysoki odsetek nieleczonych lub nieskutecznie leczonych chorych, u których powikłania narządowe typowe dla nadciśnienia złośliwego ujawniały się stosunkowo późno ze względu na najczęściej bezobjawowy lub skąpoobjawowy charakter choroby [17].

Jak wynika z badań przeprowadzonych przez tych samych autorów na dużej liczbie grupie chorych z nadciśnieniem złośliwym, obejmującej 315 pacjentów, najczęstszą przyczyną zgonów była przewlekła niewydolność nerek, udar mózgu, zawał oraz niewydolność serca [18].

Interesujące są również prospektywne obserwacje Lipa i wsp. wskazujące, że u części chorych z nadciśnieniem złośliwym mimo skutecznie prowadzonego leczenia hipotensyjnego nie dochodzi do wyraźnej poprawy czynności nerek lub dochodzi nawet do dalszego postępu niewydolności nerek [19].

Omawiając częstość nadciśnienia złośliwego, należy wspomnieć o rodzimych opracowaniach dotyczących tego zagadnienia. W materiale 1168 chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych w II Klinice Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie w latach 1964–1970 nadciśnienie złośliwe rozpoznano u 4,1% pacjentów [20].

Trzeba podkreślić, że oceniano wyselekcjonowaną grupę chorych, charakteryzującą się zazwyczaj ciężkim przebiegiem nadciśnienia i częstym występowaniem nadciśnienia wtórnego. Analiza 80 chorych z nadciśnieniem złośliwym przeprowadzona w tym samym ośrodku w latach 1980–1991 wykazała zmianę w obrazie klinicznym nadciśnienia tętniczego w porównaniu z okresem sprzed 20 lat — u pacjentów rzadziej stwierdzano poważne powikłania narządowe, mniejsza była również śmiertelność w tej grupie [21].

Inna analiza, obejmująca 2195 chorych z nadciśnieniem tętniczym hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w War-

szawie w latach 1981–1990, wykazała odsetek nadciśnienia złośliwego wynoszący 4,6%. Zwrócono uwagę, że chorzy z nadciśnieniem złośliwym charakteryzowali się wysokimi wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, byli leczeni niesystematycznie, zaś u 44% występowały poważne powikłania narządowe — udar mózgu, zawał serca, encefalopatia lub ostra niewydolność lewokomorowa. U wysokiego odsetka pacjentów stwierdzano podwyższone wartości stężenia kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego. Godny odnotowania jest fakt, że nie zaobserwowano różnic w częstości nadwagi i otyłości między chorymi z nadciśnieniem złośliwym i chorymi z nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym [22]. Należy również podkreślić, że u 30% chorych z nadciśnieniem złośliwym rozpoznano nadciśnienie wtórne [23].

Na uwagę zasługuje ocena kliniczna dokonana przez Kabata i wsp. u 125 chorych operowanych z powodu rozwarstwienia aorty wstępującej (typ A Stanford) w I Klinice Kardiologii Instytutu Kardiologii w Warszawie, a następnie leczonych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego w latach 1985–2000. Nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 70,4% badanych, natomiast u 14,7% miało ono charakter złośliwy [24].

Podsumowując, nadciśnienie złośliwe jest najcięższą postacią nadciśnienia tętniczego, obciążoną bardzo wysoką śmiertelnością i występowaniem poważnych powikłań narządowych. Należy jednak podkreślić, że postęp i rozpowszechnienie terapii hipotensyjnej w dużym stopniu zmieniły rokowanie chorego z nadciśnieniem złośliwym, jak również doprowadziły do coraz rzadszego występowania omawianej postaci nadciśnienia tętniczego.

Streszczenie

Nadciśnienie złośliwe stanowi najcięższą postać nadciśnienia tętniczego, charakteryzującą się wysokim ciśnieniem rozkurczowym i szybkim postępowaniem powikłań narządowych. W ostatnich dekadach nadciśnienie złośliwe rozpoznaje się rzadziej, co wynika z większej wykrywalności nadciśnienia tętniczego i rozpowszechnienia leczenia hipotensyjnego. Częstość nadciśnienia złośliwego w populacji chorych z nadciśnieniem pierwotnym mieści się w zakresie 0,1–1%. Czynniki patogenetyczne nadciśnienia złośliwego są złożone i nie zostały jednoznacznie ustalone. Uważa się, że rozwój nadciśnienia złośliwego jest wynikiem mechanicznego uszkodzenia ciągłości śródbłonka, a także jego zaburzonej funkcji hormonalnej. U chorych z nadciśnieniem złośliwym dochodzi również do aktywacji układu renina-angiotensy-

na-aldosteron. W obrazie klinicznym nadciśnienia złośliwego dominują: wyraźnie podwyższone ciśnienie rozkurczowe, postępująca niewydolność nerek i objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego o różnym stopniu nasilenia, z ciężką encefalopatią włącznie. Postęp i rozpowszechnienie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego istotnie zmieniły rokowanie chorego z nadciśnieniem złośliwym, jak również doprowadziły do coraz rzadszego występowania omawianej postaci nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze złośliwe, powikłania narządowe, śródbłonek, układ renina-angiotensyna-aldosteron

Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 2, strony 115–119.

Piśmiennictwo

1. Januszewicz W., Sznajderman M. Nadciśnienie złośliwe z perspektywy półwiecza — od nihilizmu do sukcesu terapeutycznego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 5: 221–227.
2. Kadiri S., Olutade B.O., Osobamiro O. Factors influencing the development of malignant hypertension in Nigeria. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 171–174.
3. Czekalski S. Nadciśnienie złośliwe — nadciśnienie tętnicze przyspieszone. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Sznajderman M., Szczepańska-Sadowska E. (red.). *Nadciśnienie Tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2000.
4. Januszewicz A. Nadciśnienie Tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2002.
5. Kaplan N.M. *Kaplan's Clinical Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002.
6. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2413–2446.
7. Sato K., Kinoshita M., Kojima M., Miyagawa K., Takase H., Suzuki S., Dohi Y. Failure of L-arginine to induce hypotension in patients with a history of accelerated-malignant hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 485–488.
8. Lip G.Y.H., Edmunds E., Nuttall S.L., Landray M.J., Blann A.D., Beevers D.G. Oxidative stress in malignant phase hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 333–336.
9. Laragh J.H., Ulick S., Januszewicz W., Deming Q.R., Kelly W.G., Lieberman S. Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. *J. Clin. Invest.* 1960; 39: 1091–1106.

10. Laragh J.H., Ulick S., Januszewicz W., Kelly W.G., Lieberman S. Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension. *Ann. Int. Med.* 1960; 53: 259–272.
11. Montgomery H.E., Kiernan L.A., Whitworth C.E. i wsp. Inhibition of tissue angiotensin converting enzyme activity prevents malignant hypertension in TGR(mREN2)27. *J. Hypertens.* 1998; 16: 635–643.
12. Mori Y., Nishikimi T., Kobayashi N., Ono H., Kangawa K., Matsuoka H. Long-term adrenomedullin infusion improves survival in malignant hypertensive rats. *Hypertension* 2002; 40: 107–113.
13. Stefansson B., Ricksten A., Rymo L., Aurell M., Herlitz H. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in malignant hypertension. *Blood Pressure* 2000; 9: 104–109.
14. Freestone S., Yeo W.W., Ramsay L.E. Effect of coffee and cigarette smoking on the blood pressure of patients with accelerated (malignant) hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 9: 89–91.
15. Lopes H.F., Bortolotto L.A., Szejf C., Kamitsuji C.S., Krieger E.M. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension* 2001; 38: 616–620.
16. Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411–417.
17. Lip G.Y.H., Beevers M., Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J. Hypertens.* 1994; 12: 1297–1305.
18. Lip G.Y.H., Beevers M., Beevers D.G. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13: 915–924.
19. Lip G.Y.H., Beevers M., Beevers D.G. Does renal function improve after diagnosis of malignant phase hypertension? *J. Hypertens.* 1997; 15: 1309–1315.
20. Januszewicz W., Filipecki S., Chodakowska J., Cybulska I., Feltynowski T. Złośliwe nadciśnienie tętnicze — obserwacja kliniczna i odległe wyniki leczenia. *Kardiol. Pol.* 1972; 15: 155–166.
21. Szulc M., Chodakowska J., Januszewicz W. Złośliwe nadciśnienie tętnicze, obserwacja kliniczna 80 chorych. *Klinika* 1991; 2: 9–12.
22. Makowiecka-Cieśla M. Nadciśnienie tętnicze przyspieszone i złośliwe — obserwacja kliniczna. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1994; 91: 214–222.
23. Makowiecka-Cieśla M. Nadciśnienie tętnicze złośliwe — obraz kliniczny, rokowanie, leczenie. *Przegląd Lekarski* 1994; 51: 29–35.
24. Kabat M., Pęczkowska M., Janaszek-Sitkowska H. i wsp. Rozwarstwienie aorty piersiowej typu A — analiza kliniczna, obserwacje odległe. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 5: 29–37.