

Nadciśnienie złośliwe z perspektywy półwiecza — od nihilizmu do sukcesu terapeutycznego

Malignant Hypertension — after Half a Century: from Therapeutic Nihilism to Effective Treatment

Summary

Malignant hypertension is the most severe form of arterial hypertension. The incidence of this type of hypertension is less than 1% in general hypertensive population.

Malignant hypertension is characterized by widespread vascular changes — fibrinoid necrosis and subintimal cellular proliferation.

The pathogenesis of malignant hypertension is not fully elucidated. Most widely accepted opinion is that increased blood pressure is the primary most important event. However, other humoral factors as renin, angiotensin II, aldosterone, vasopressin, endothelin, coagulation factors and genetic factors may be involved.

Development of effective hypotensive drugs in the last decades has changed the natural history of the disease and has markedly improved prognosis.

key words: malignant hypertension, hyperaldosteronism, endothelial dysfunction, antihypertensive treatment

Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 4, pages 221–227.

Nadciśnienie złośliwe jest najcięższą postacią nadciśnienia tętniczego. Charakteryzuje się występowaniem zmian o charakterze martwicy włóknikowatej w ścianie drobnych tętnic i tętniczek oraz koncentrycznym zgrubieniem błony wewnętrznej. Zmiany te najczęściej występują w tętniczkach w obrębie nerek. Dotyczą także układu tętniczego mózgu, trzustki, nadnerczy, jelit i mięśni szkieletowych [1–4].

W obrazie klinicznym dominują szczególnie nasilone zmiany na dnie oczu, wysokie wartości ciśnienia, zwłaszcza rozkurczowego, szybko postępu-

jąca niewydolność nerek oraz różnie nasilone objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego od silnych bólów głowy aż do ciężkiej encefalopatii [5–8]. Mogą też dominować objawy ze strony innych narządów. Dotyczy to zwłaszcza przewodu pokarmowego, w obrębie którego mogą wystąpić objawy ostrego zapalenia trzustki czy niedokrwienia ściany jelita [9–11], zawał serca (11%) oraz niewydolność serca (10,3%) [13].

Częstość nadciśnienia złośliwego wśród wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym ocenia się obecnie na mniej niż 1%. W danych pochodzących z II Kliniki Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie obejmujących 1168 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, leczonych w latach 1964–1970, fazę złośliwą rozpoznano u 4,1% chorych. Wyższy niż podawany w piśmiennictwie odsetek wynikał z faktu, że do kliniki często kierowano chorych z ciężkim nadciśnieniem [14].

Trzeba dodać, że obserwacja 80 chorych z nadciśnieniem złośliwym w tejże klinice w latach 1980–1991 wykazała, że obraz kliniczny nadciśnienia złośliwego uległ zmianie w porównaniu z okresem sprzed 20 lat. Rzadziej stwierdzano ciężkie powikłania, a śmiertelność w czasie wczesnej obserwacji klinicznej była znacznie mniejsza. Wiązano to z wcześniejszym wykrywaniem nadciśnienia i jego skuteczniejszym leczeniem. Analiza danych pozwalała przypuszczać, że niewłaściwe leczenie nadciśnienia w przeszłości mogło być główną przyczyną rozwoju fazy złośliwej [15]. Z kolei wśród 2195 chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych w latach 1981–1990 w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie nadciśnienie złośliwe rozpoznano u 101 pacjentów (4,6%). Warto dodać, że u 30% spośród nich nadciśnienie miało charakter wtórny. W 44% przypadków występowały ciężkie powikłania pod postacią udaru mózgu, zawału serca, encefalopatii lub ostrej lewokomorowej niewydolno-

ści serca. U znacznego odsetka chorych stwierdzono też podwyższone wartości kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego [16, 17].

Doniesienia autorów angielskich wskazują, że częstość nadciśnienia złośliwego w populacji w regionie Birmingham w latach 1970–1990 nie uległa zmianie. Zdaniem autorów mogło to być związane z niedostateczną kontrolą ciśnienia krwi [18].

Obecnie panuje zgodna opinia, że lepsza wykrywalność i upowszechnienie leczenia hipotensyjnego sprawiło, że częstość nadciśnienia złośliwego istotnie się obniżyła. Wyrażano nawet pogląd, że „złośliwe nadciśnienie jest chorobą, która odchodzi w przeszłość” [19].

W ostatnio opublikowanych zaleceniach ekspertów amerykańskich (JNC VI) i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, zamiast — jak poprzednio — 4 okresów choroby wyodrębniono jedynie 3, co było podyktowane rzadkim występowaniem nadciśnienia złośliwego [20, 21].

W latach 40., przed wprowadzeniem do użycia skutecznych leków hipotensyjnych, mniej niż 25% pacjentów przeżywało 1 rok, a jedynie 1% chorych 5 lat.

Szerokie rozpowszechnienie leczenia hipotensyjnego całkowicie zmieniło te proporcje. Około 90% pacjentów przeżywa 1 rok, a około 80% — 5 lat. Jest to wielkie osiągnięcie współczesnej medycyny, które w sposób bezsporny udowodniło korzyści płynące z obniżenia ciśnienia krwi. Trzeba jednak dodać, że niewydolność nerek wciąż poważnie pogorsza rokowania [23].

Autorzy niniejszego artykułu pamiętają nihilizm terapeutyczny panujący na początku lat 50. Jednak już w tym czasie niektóre leki, jak heksametonium, dziś już nie stosowany ze względu na dużą toksyczność, czy też zabiegi chirurgiczne na układzie współczulnym (sympatektomia) powodowały obniżenie ciśnienia krwi i korzystnie wpływały na przebieg kliniczny nadciśnienia złośliwego.

Nadciśnienie złośliwe może wystąpić w przebiegu nadciśnienia o różnej etiologii. Dotyczy to zarówno nadciśnienia pierwotnego, jak i wtórnego, niezależnie od stopnia jego zaawansowania [1, 24]. Rozwija się u pacjentów z chorobami nerek o różnej etiologii, w przebiegu zwężenia tętnicy nerkowej, chorób tkanki łącznej, guza chromochłonnego, zespołu Cushinga. Niektórzy autorzy podkreślają, że faza złośliwa nie występuje u chorych z koarktacją aorty [25].

W piśmiennictwie spotyka się też określenie „nadciśnienie w fazie przyspieszonej” (*accelerated hypertension*). Niektórzy badacze uważają, że w odróżnieniu od rozwiniętego nadciśnienia złośliwego ta faza nadciśnienia charakteryzuje się mniej nasilonymi zmianami na dnie oczu, odpowiadającymi wcześniejszej fazie w rozwoju nadciśnienia złośliwego.

Przeważa jednak pogląd, że oba terminy w zasadzie odnoszą się do tego samego procesu chorobowego i przez większość autorów używane są zamiennie [26], dlatego w niniejszym opracowaniu autorzy posługują się pojęciem nadciśnienia złośliwego.

Patogeneza nadciśnienia złośliwego wciąż pozostaje nie w pełni wyjaśniona. Najwięcej zwolenników ma pogląd, że za powstanie fazy złośliwej odpowiada nadmierny wzrost ciśnienia krwi, który przekracza pewien krytyczny poziom i powoduje powstanie charakterystycznych zmian w układzie naczyniowym, a w ich następstwie ciężkich powikłań narządowych.

Wiele badań doświadczalnych i klinicznych wskazuje na istotną rolę wysokości ciśnienia w rozwoju ciężkich zmian naczyniowych. W eksperymentach przeprowadzanych na zwierzętach wykazano, że można wywołać typowe dla fazy złośliwej zmiany martwicze w tętniczkach przy dostatecznie dużym wzroście ciśnienia krwi [27, 28]. W trakcie gwałtownego podwyższenia ciśnienia krwi u szczura dochodzi do wnikania uprzednio podanych zwierzęciu cząsteczek białka lub koloidalnego węgla do drobnych tętniczek.

Dalsze badania wykazały, że nagły wzrost ciśnienia krwi powodował w niektórych odcinkach przerwanie ciągłości śródbłonna i przenikanie składników osocza oraz włókniaka w głąb ściany naczynia. Bezpośrednia obserwacja tętniczek trzewnych ujawniła, że w czasie podwyższenia ciśnienia przebieg naczynia zmienia się i występują odcinki naprzemiennie zwężone i rozszerzone. Na szczególną uwagę zasługuje spostrzeżenie, że przenikanie cząsteczek węgla zachodzi jedynie w obrębie rozszerzonych odcinków tętniczek, co wskazuje, że są to odcinki, w których przepuszczalność ściany naczynia jest zwiększona [27].

Dane doświadczalne są potwierdzone przez liczne obserwacje kliniczne, które wskazują, że obniżenie ciśnienia krwi pod wpływem leczenia hipotensyjnego prowadzi do cofania się klinicznych objawów fazy złośliwej [2–4, 7].

Warto dodać, już w połowie lat 50. wybitny angielski uczyony George Pickering w klasycznym dziele o nadciśnieniu tętniczym mocno podkreślił znaczenie wzrostu ciśnienia krwi w rozwoju fazy złośliwej [25]. Pogląd ten jest w pełni aktualny do dziś.

Powstaje pytanie, czy i jaki może być współdziałanie innych czynników w patogenezie nadciśnienia złośliwego.

Postęp, jaki osiągnięto na przestrzeni ostatnich dekad w dziedzinie nadciśnienia tętniczego, a zwłaszcza biologii ściany naczynia, poszerzył wiedzę na temat patofizjologii tej najgroźniejszej dla życia postaci nadciśnienia tętniczego.

Na początku lat 60. grupa badaczy pod kierunkiem Laragh w *Columbia Presbyterian Medical Center* w Nowym Jorku (współautor artykułu W.J. uczestniczył w tych badaniach) wykazała po raz pierwszy, że w przebiegu złośliwego nadciśnienia wybitnie wzrasta sekrecja aldosteronu [29, 30]. Po raz pierwszy zastosowano wówczas, opracowaną kilka lat wcześniej przez Ulicka i Liebermana, czułą metodę, która pozwoliła na określenie sekrecji aldosteronu przez korę nadnerczy (*secretion rate*) [31].

Powstała hipoteza, że zwiększona sekrecja aldosteronu jest spowodowana zwiększonym wytwarzaniem angiotensyny. W wyniku ciężkiego uszkodzenia nerek nie dochodzi do odpowiedniego zwiększenia zwrotnego wchłaniania sodu w odpowiedzi na wzmożoną sekrecję aldosteronu. Uniemożliwia to zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej i zahamowanie na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego sekrecji reniny. Jednoczesny wzrost reniny i aldosteronu nasila nadciśnienie tętnicze i pogłębia zmiany w nerkach, które z kolei nasilają zaburzenia humoralne. Powstaje mechanizm błędnego koła. U badanych chorych stwierdzono występowanie hipokaliemii, co wiązano ze wzmożonym wydzielaniem aldosteronu.

Laragh, w cyklu interesujących artykułów, na podstawie niektórych badań swojego zespołu, przytacza przekonujące argumenty przemawiające za znaczeniem układu renina-angiotensyna w rozwoju nadciśnienia złośliwego [32].

Dzięki opracowaniu czulej metody oznaczania reniny wykazano, że stężenie tego enzymu we krwi jest znacznie podwyższone u chorych ze złośliwym nadciśnieniem. Po podaniu leku blokującego receptory β -adrenergiczne — propranololu — stężenie reniny obniżyło się, czemu towarzyszyło ustąpienie fazy złośliwej. Podobnie korzystne efekty uzyskano po zastosowaniu antagonisty receptora AT_1 — saralazyny i inhibitora enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) — kaptoprylu.

Wspomniany autor uważa, że powyższe dane dowodzą, iż zwiększona aktywność układu renina-angiotensyna ma znaczenie patogenne w rozwoju fazy złośliwej. Świadczy o tym fakt, że blokada tego układu poprzez wpływ na 3 jego ogniwa spowodowała remisję objawów klinicznych. Wyrażono sugestię, że hipoteza reninowa złośliwego nadciśnienia spełnia postulaty Kocha konieczne dla weryfikacji każdej hipotezy naukowej. Świadczy o tym związek podwyższonego stężenia reniny z fazą złośliwą — zmniejszenie aktywności tego enzymu powoduje remisję objawów klinicznych, a podanie reniny i angiotensyny II w warunkach doświadczalnych wywołuje nadciśnienie złośliwe.

Dynamiczny rozwój wiedzy o układzie renina-angiotensyna na przestrzeni ostatnich lat dostarczył

wielu faktów świadczących o waskulotoksycznym działaniu angiotensyny II. Wykazano jej właściwości mitogenne, prooksydacyjne i prozakrzepowe, a także znaczenie tkankowego układu renina-angiotensyna, niezależnie od jego wpływu na ciśnienie krwi (działanie para- i autokrynne) [33–37].

Szczególnie interesujące są badania prowadzone na modelu doświadczalnego transgenicznego nadciśnienia [38–41].

Wprowadzenie genu reniny myszy do genomu szczura powoduje powstanie ciężkiego nadciśnienia i szybkiego rozwoju zmian w układzie naczyniowym, który prowadzi do śmierci zwierzęcia. Podobne zmiany obserwowano u zwierząt, u których do genomu wprowadzono ludzki gen reniny i angiotensynogenu [35, 38, 39].

Interesująca jest ostatnio opublikowana praca, w której wykazano, że istnieje związek między *I/D* polimorfizmem genu kodującego konwertazę angiotensyny (ACE) a nadciśnieniem złośliwym [44]. Stwierdzono mianowicie, że genotyp *DD* znamiennej częściej występował u chorych z fazą złośliwą niż u chorych z nadciśnieniem bez tej fazy i osobami z prawidłowym ciśnieniem krwi. Warto podkreślić, że zależność ta występowała u chorych, u których faza złośliwa rozwinęła się zarówno w przebiegu nadciśnienia pierwotnego, jak i wtórnego.

Obserwowana zmiana może być wyrazem większej ekspresji genu ACE, co może się wiązać z większą aktywnością tego enzymu zarówno w surowicy, jak i w tkankach.

Powyższe wyniki zasługują na szczególną uwagę w świetle badań wskazujących na udział układu renina-angiotensyna w patogenezie nadciśnienia złośliwego.

Autorzy wspomnianej pracy sugerują, że polimorfizm genu ACE może stanowić czynnik ryzyka wystąpienia fazy złośliwej.

Omawiając znaczenie patogenne angiotensyny II w rozwoju fazy złośliwej, nie można pominąć obserwacji, że może ona rozwinąć się u chorych z prawidłową, a nawet niską aktywnością reninową [42, 43]. W obliczu wzmożonej sekrecji aldosteronu u chorych z nadciśnieniem złośliwym warto też przytoczyć liczne badania przeprowadzone w ciągu ostatniej dekady, których wyniki wykazały, że hormon ten niezależnie od angiotensyny II uszkadza układ sercowo-naczyniowy [45–51].

W innych badaniach wykazano, że u szczurów ze złośliwym nadciśnieniem wywołanym podaniem DOCA i soli wzrasta aktywność wazopresyny. Podanie przeciwciał skierowanych przeciwko wazopresynie powodowało obniżenie ciśnienia krwi. Powstało przypuszczenie, że wazopresyna może mieć znaczenie w rozwoju fazy złośliwej [52].

Istnieją też obserwacje wskazujące, że u chorych z nadciśnieniem złośliwym aktywność układu współczulnego jest wzmożona [53, 54].

Interpretacja tego zjawiska jest trudna. Katecholaminy zwiększają sekrecję reniny, a poza działaniem wazokonstrykcyjnym mają właściwości mitogenne. Z kolei angiotensyna II zwiększa aktywność współczulną. Trzeba dodać, że w warunkach doświadczalnych wlew noradrenaliny powodował u zwierzęcia powstanie zmian naczyniowych charakterystycznych dla fazy złośliwej [55].

Zwrócono też uwagę na możliwość udziału innych czynników w patogenezie nadciśnienia złośliwego. Wyrażany jest również pogląd, że w rozwoju tej postaci nadciśnienia tętniczego mogą odgrywać rolę mechanizmy immunologiczne [56–60].

W piśmiennictwie podkreśla się też znaczenie wykrępowania śródnaczyniowego w powstawaniu zmian naczyniowych. Stwierdzono istnienie zależności między fazą złośliwą a mikroangiopatyczną niedokrwiistością hemolityczną, w przebiegu której dochodzi do odkładania się włókien w ścianie naczynia [61–64].

Do potencjalnych czynników ryzyka zmian naczyniowych zalicza się także zwiększone stężenie kwasu moczowego. Nie ma jednak zgodności co do znaczenia hiperurykemiai towarzyszącej niewydolności nerek u chorych z nadciśnieniem złośliwym w kształtowaniu się obrazu klinicznego choroby i związanego z nią rokowania. Niedawno opublikowane wyniki badań autorów brytyjskich wskazują, że hiperurykemia jest u tych chorych związana z większym upośledzeniem funkcji nerek, nie ma jednak wpływu na przeżywalność [70].

Wśród czynników sprzyjających rozwojowi fazy złośliwej wymienia się palenie tytoniu. Stwierdzono mianowicie znacznie większy odsetek osób palących wśród chorych ze złośliwą fazą nadciśnienia niż wśród osób bez tej fazy. Palenie tytoniu jest uznawanym czynnikiem ryzyka zmian w układzie sercowo-naczyniowym — jednym z mechanizmów jego wpływu może być upośledzenie funkcji śródbłonna. Warto nadmienić, że u chorych ze złośliwym nadciśnieniem obserwowano wzmożoną reakcję presyjną na palenie tytoniu i picie kawy [69].

Podkreśla się też znaczenie czynników środowiskowych. Badania przeprowadzone w Nigerii wykazały, że nadciśnienie złośliwe częściej występowało u osób żyjących w trudnych warunkach socjalnych i ekonomicznych. Również wcześniejsza kontrola nadciśnienia nie była u tych chorych zadowalająca [71]. Warto zauważyć, że we wspomnianych już danych Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii nadciśnienie złośliwe częściej stwierdzono u osób z wyższym wykształceniem [16].

W ostatnich dwóch dekadach osiągnięto dynamiczny postęp w zakresie wiedzy o fizjologicznej roli śródbłonna i jego znaczenia w patogenezie różnych stanów chorobowych [72]. Dużo uwagi poświęcono roli endoteliny wytwarzanej w komórkach śródbłonna w patogenezie nadciśnienia złośliwego [73]. Wynika to z faktu, że poza działaniem wazokonstrykcyjnym i mitogennym działa ona proagregacyjnie [74–76].

Godne odnotowania są badania, które wykazały, że u szczurów z prawidłowymi wartościami ciśnienia i szczurów z nadciśnieniem spontanicznym SHR (*spontaneously hypertensive rats*) otrzymujących octan dezoksykortykosteronu, u których rozwinęła się faza złośliwa, stwierdzono zwiększoną ekspresję endoteliny w ścianie tętniczek [77–79]. Podanie antagonistów receptorów endoteliny spowodowało regresję zmian naczyniowych [80–82].

Stwierdzono również, że ekspresja endoteliny jest zwiększona w ścianie drobnych tętniczek u chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym [83]. Endotelina wzmaga aktywność współczulną [84], a także aktywność układu renina-angiotensyna w ścianie naczynia [85].

Interesująca jest obserwacja, że u szczurów z nadciśnieniem wywołanym podawaniem aldosteronu i soli wzrasta stężenie endoteliny w ścianie naczynia. Podanie antagonisty receptora endoteliny ET_A (BMS 182874) spowodowało normalizację ciśnienia krwi i cofanie się przerostu ściany tętnic i tętniczek opornych [86]. Obserwacja ta sugeruje, że w przebiegu złośliwego nadciśnienia, wzrost sekrecji aldosteronu może wywierać uszkodzający wpływ na ścianę naczynia na drodze zwiększonego wytwarzania endoteliny.

Ciekawe są niedawno opublikowane badania, których wyniki wykazały, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym z przebytą fazą złośliwą wlew L-argininy, prekursora tlenu azotu, nie wywoływał działania hipotensyjnego. U chorych z nadciśnieniem bez przebytej fazy złośliwej podanie L-argininy wywierało efekt hipotensyjny [87]. Obserwacje te dowodzą, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym z przebytą fazą złośliwą mimo normalizacji ciśnienia krwi, utrzymuje się upośledzenie funkcji śródbłonna i jego zdolności rozkurczowej — najprawdopodobniej spowodowane niedoborem tlenu azotu.

Na podstawie dotychczasowych badań trudno jest stwierdzić, czy dysfunkcja śródbłonna jest czynnikiem przyczynowym, czy też zjawiskiem wtórnym do nadciśnienia. Podwyższone ciśnienie krwi jest ważnym czynnikiem uszkodzającym strukturę i funkcję śródbłonna. Stwierdzane zaburzenia humoralne mogą współuczestniczyć i pogłębiać zmiany strukturalne w układzie sercowo-naczyniowym.

W rozważaniach nad patogenezą nadciśnienia złośliwego trzeba także brać pod uwagę właściwości samej ściany naczyniowej i sposób jej reagowania na szczególnie duży i szybki wzrost ciśnienia krwi.

Wieloletnie doświadczenie autorów niniejszego opracowania uczy, że niektórzy chorzy tolerują nawet bardzo wysokie i długotrwałe nadciśnienie bez rozwoju ciężkiej waskulopatii. Prawdopodobnie to czynniki genetyczne decydują o indywidualnej odpowiedzi ściany naczynia na nadmierny wzrost ciśnienia krwi.

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego w istotny sposób zmniejszyło częstość i znaczenie kliniczne nadciśnienia złośliwego, choć zmiany zachodzące w ścianie naczynia są wciąż nie w pełni poznane.

Można oczekiwać, że dalsze badania przy zastosowaniu metod biologii molekularnej pozwolą bliżej poznać mechanizmy patofizjologiczne leżące u podłoża rozwoju fazy złośliwej nadciśnienia.

Streszczenie

Nadciśnienie złośliwe jest najcięższą postacią nadciśnienia tętniczego. Charakteryzuje się ono występowaniem zmian o charakterze martwicy włóknikowej w ścianie drobnych tętnic i tętniczek oraz koncentrycznym zgrubieniem błony wewnętrznej. Częstość nadciśnienia złośliwego wśród wszystkich chorych z nadciśnieniem ocenia się na mniej niż 1%. Patogeneza tego schorzenia nie jest w pełni wyjaśniona. Najwięcej zwolenników ma pogląd, że za powstanie fazy złośliwej odpowiedzialny jest nadmierny wzrost ciśnienia krwi.

Wykazano, że w patogenezie nadciśnienia złośliwego znaczące mogą być także inne czynniki, takie jak renina, angiotensyna II, aldosteron, wazopresyna, endotelina, wykrępowanie wewnątrz naczyniowe oraz czynniki genetyczne. Wprowadzenia do praktyki lekarskiej skutecznych leków hipotensyjnych w istotny sposób zmieniło historię naturalną i rokowanie w tej postaci nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: złośliwe nadciśnienie, hiperaldosteronizm, dysfunkcja śródbłonna, leczenie hipotensyjne
Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 4, strony 221–227.

Piśmiennictwo

1. Czekański S.: Nadciśnienie złośliwe — nadciśnienie tętnicze przyspieszone. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. red. Nadciśnienie tętnicze. Med. Prakt. Kraków 2000.
2. Isles C.G.: Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. W: Swales J.S. red. Textbook of hypertension. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1994.

3. Kaplan N.M.: Clinical hypertension. Williams, Wilkins 1998.
4. Januszewicz W., Sznajderman M., Szczepańska-Sadowska E.: Nadciśnienie tętnicze. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993.
5. Januszewicz A.: Nadciśnienie tętnicze, zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 1997.
6. Kincaid-Smith P.: Malignant hypertension. J. Hypertens. 1991, 9, 893–899.
7. Kincaid-Smith P.: Malignant hypertension: mechanisms and management. Pharmacol. Ther. 1980, 9, 245–269.
8. Scarpelli P.T., Livi R., Caselli G.M. i wsp.: Accelerated (malignant) hypertension: a study of 121 cases between 1974 and 1996. J. Nephrol. 1997, 10, 207–215.
9. Barcenas C.G., Gonzales-Molina M., Hull A.R.: Association between acute pancreatitis and malignant hypertension with renal failure. Arch. Intern. Med. 1978, 138, 1254–1256.
10. Mathur R., Warren J.P.: Malignant hypertension presenting as acute pancreatitis. J. Hum. Hypertens. 1989, 3, 479–480.
11. Padfield P.L.: Malignant hypertension presenting with an acute abdomen. Br. Med. J. 1975, 3, 353–354.
12. Hida K., Wada J., Odawara M. i wsp.: Malignant hypertension with a rare complication of pulmonary alveolar hemorrhage. Am. J. Nephrol. 2000, 20, 64–67.
13. Lip G.Y., Beevers M., Beevers D.G.: Complications and survival of 315 patients with malignant — phase hypertension. J. Hypertens. 1995, 13, 915–924.
14. Januszewicz W., Filipiecki S., Chodakowska J. i wsp.: Złośliwe nadciśnienie tętnicze — obserwacja kliniczna i odległe wyniki leczenia. Kard. Pol. 1972, 15, 155–166.
15. Szulc M., Chodakowska J., Januszewicz W.: Złośliwe nadciśnienie tętnicze. Obserwacja kliniczna 80 chorych. Klinika 1992, 2, 9–12.
16. Makowiecka-Cieśla M.: Nadciśnienie tętnicze złośliwe — obraz kliniczny, rokowanie, leczenie. Przegl. Lek. 1994, 51, 29–35.
17. Makowiecka-Cieśla M.: Nadciśnienie tętnicze przyspieszone i złośliwe — obserwacja kliniczna. Pol. Arch. Med. Wewn. 1994, 91, 214–222.
18. 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, 2097–1305.
19. Silverman M.A.: A view from the millenium: The practice of cardiology circa 1950 and thereafter. J. Am. Coll. Cardiol. 1999, 33, 1141–1151.
20. Joint National Committee: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern. Med. 1997, 157, 2413–2446; Med. Prakt. 1998, 2 (84), 11–51; 3 (85), 11–33.
21. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze 2000, 4, (supl. B) B1–B34.
22. Kaplan N.M.: Management of hypertensive emergencies. Lancet 1994, 344, 1335–1338.
23. Herlitz H., Gudbrandsson T., Hansson L.: Renal function as an indicator of prognosis in malignant hypertension. Scand. J. Urol. Nephrol. 1982, 16, 51–55.
24. Davis B.A., Crook J.E., Vestal R.E. i wsp.: Prevalence in renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertension. N. Engl. J. Med. 1979, 301, 1273–1276.
25. Pickering G.W.: High blood pressure. J. A. Churchill, London 1955.

26. Ahmed M.E., Walker J.M., Beevers D.G. i wsp.: Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *Br. Med. J.* 1986, 292, 235–237.
27. Giese J.: Acute hypertensive vascular disease. W: *Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique.* *Arch. Pathol. Microbiol. Scand.* 1964, 62, 497–515.
28. Beilin L.J., Goldby F.S.: High arterial pressure versus humoral factors in the pathogenesis of the vascular lesions of malignant hypertension; the case for pressure alone. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1977, 52, 111–113.
29. Laragh J.H., Ulick S., Januszewicz W. i wsp.: Aldosterone secretion in primary and malignant hypertension. *J. Clin. Invest.* 1960, 39, 1091–1106.
30. Laragh J.H., Ulick S., Januszewicz W. i wsp.: Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1960, 53, 259–272.
31. Ulick S., Laragh J.H., Lieberman S.: The isolation of a urinary metabolite of aldosterone and its use to measure the rate of secretion of aldosterone by the adrenal cortex of man. *Tr. A. Am. Physicians.* 1958, 71, 225.
32. Laragh J.H.: Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001, 14, 296–304.
33. Gibbons G.H.: The pathophysiology of hypertension. The importance of angiotensin II — in cardiovascular remodeling. *Am. J. Hypertens.* 1998, 11, 1775–1815.
34. Szczepańska-Sadowska E.: Fizjologia i patofizjologia układu renina-angiotensyna-aldosteron. W: Opolski G., Filipiak K.J. red. *Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron.* Wyd. Medyczne Urban Partner, Wrocław 2000.
35. Szczepańska-Sadowska E.: Układ renina-angiotensyna. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. red. *Nadciśnienie tętnicze.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
36. Dzau V.J.: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. *Hypertension* 2001, 37, 1047–1052.
37. Gavras H., Brunner H.R.: Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease and heart failure. *Hypertension* 2001, 37, 342–345.
38. Ganten D., Wagner J., Zeh H. i wsp.: Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 7806–7810.
39. Montgomery H.E., Kiernan L.A., Whitworth C.E.: Inhibition of tissue angiotensin converting enzyme activity prevents malignant hypertension in TGR (mREN2) 27. *J. Hypertens.* 1998, 16, 635–643.
40. Luft F.C., Mervaala E., Muller N. i wsp.: Hypertension — induced end — organ damage. A new transgenic approach to an old problem. *Hypertension* 1999, 33 (II), 212–218.
41. Szczepańska-Sadowska E.: Eksperymentalne modele nadciśnienia uwarunkowane genetycznie. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. red. *Nadciśnienie tętnicze.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
42. Murphy B.E., Whitworth J.A., Kincaid-Smith P.: Malignant hypertension due to an aldosterone producing adrenal adenomas. *Clin. Exp. Hypertens.* 1985, 177, 939–950.
43. Sunman W., Rothwell M., Sever P.S.: Conn syndrome can cause malignant hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1992, 6, 75–76.
44. Stefansson B., Ricksten A., Rymo L. i wsp.: Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in malignant hypertension. *Blood Pressure* 2000, 9, 104–109.
45. Brilla Ch.G., Matsubara L.S., Weber K.T.: Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1993, 71, 12A–16A.
46. Hatakayama H., Miyamori I., Fujita T. i wsp.: Vascular aldosterone — biosynthesis and a link to angiotensin II — induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 2416–2420.
47. Mac Fayden R.J., Barr C.S., Struthers A.D.: Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc. Res.* 1997, 35, 30–34.
48. Takeda Y., Yoneda T., Demura M. i wsp.: Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 2000, 36, 495–500.
49. Duprez D., De Buyzere M., Rietzchel E.R. i wsp.: Aldosterone and vascular damage. *Curr. Hypertens. Reports.* 2000, 2, 327–334.
50. Epstein M.: Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction; a paradigm shift. *Hypertension* 2001, 19, 829–842.
51. Harada E., Yoshimura M., Yasue H. i wsp.: Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 2001, 104, 137–139.
52. Mohring J.: Is vasopressin involved in the pathogenesis of malignant desoxycorticosterone hypertension in rats. *Lancet* 1976, 1, 170.
53. Matsukawa T., Mano T., Gotoh E. i wsp.: Elevated sympathetic nerve activity in patients with accelerated essential hypertension. *J. Clin. Invest.* 1993, 92, 25–28.
54. Januszewicz W., Symonides B., Januszewicz A.: Neurogenne aspekty nadciśnienia pierwotnego oraz wtórnego. W: Szczepańska-Sadowska E., Trzebski A., Januszewicz W., Januszewicz A. red. *Nadciśnienie neurogenne.* Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 1998.
55. Kincaid-Smith P., Hobbs J.B., Friedman A. i wsp.: Structured and ultrastructured alterations in mesenteric and renal arterioles following infusions of vasoactive agents. W: Genest J., Koiw E. red. *Hypertension* 72, Berlin, Springer 1972, 97.
56. Olsen F.: Evidence for an immunological factor in the hypertensive vascular disease. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1971, 79, 22.
57. Gudbrandsson T., Hansson L., Herlitz H.: Immunological changes in patients with previous malignant essential hypertension. *Lancet* 1981, i, 406–408.
58. Hilme E., Hansson L., Sandberg L. i wsp.: Abnormal immune function in malignant hypertension. *J. Hypertens.* 1993, 11, 989–994.
59. Fu M.L.X., Herlitz H., Wallukat G. i wsp.: Functional autoimmune epitope on — adrenergic receptors in patients with malignant hypertension. *Lancet* 1994, 344, 1660–1663.
60. Herlitz H., Fu M.L.X., Wallukat G. i wsp.: Functional autoantibodies against angiotensin II receptor subtype 1 (AT₁) in patients with a malignant hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996, 7, 1562 (streszczenie).
61. Linton A.L., Gavras H., Gleadle R.I. i wsp.: Microangiopathic haemolytic anaemia and the pathogenesis of malignant hypertension. *Lancet* 1969, i, 1277–1282.
62. Gavras H., Oliver N., Aitchison J. i wsp.: Abnormalities of coagulation and the development of malignant phase hypertension. *Kidney Int.* 1975, 8, S252–S261.
63. Berent H., Uchman B., Skórka B. i wsp.: Wybrane wskaźniki układu krzepnięcia i fibrynolizy u chorych z nadciśnieniem złośliwym. *Pol. Tyg. Lek.* 1977, 32, 665–667.

64. Januszewicz W., Rymaszewski Z.: Wybrane zagadnienia z patofizjologii nadciśnienia złośliwego. *Pol. Tyg. Lek.* 1977, 32, 693–966.
65. Bloxham C.A., Beevers D.G., Walker J.M.: Malignant hypertension and cigarette smoking. *Br. Med. J.* 1979, 1, 581–583.
66. Isles C.G., Brown J.J., Cumming A.M.M. i wsp.: Excess — smoking in malignant phase hypertension. *Br. Med. J.* 1979, 1, 579–581.
67. Elliott J.M., Simpson F.O.: Cigarettes and accelerated hypertension. *N. Z. Med. J.* 1980, 91, 447–449.
68. Tuomilehto J., Elo J., Nissinen A.: Smoking among patients with malignant hypertension. *Br. Med. J.* 1982, 284, 1086.
69. 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.
70. Lip G.Y.H., Beevers M., Beevers D.G.: Serum urate is associated with baseline renal dysfunction but not survival or deterioration in renal function in malignant phase hypertension. *Hypertension* 2000, 18, 97–101.
71. Kadiri S., Olutade B.O., Osobamiro O.: Factors influencing the development of malignant hypertension in Nigeria. *J. Hum. Hypertens.* 2000, 14, 171–174.
72. Webb D., Vallance P. red.: Endothelial function in hypertension. Springer, Berlin, Heidelberg 1997.
73. Kohno M., Murakawa K., Horio T. i wsp.: Plasma immunoreactive endothelin-1 in experimental malignant hypertension. *Hypertension* 1991, 18, 93–100.
74. Yanagisawa M., Masaki T.: Endothelin, a novel endothelium — derived peptide: pharmacological activities, regulation, and possible roles in cardiovascular control. *Biochem. Pharmacol.* 1989, 38, 1877–1883.
75. Januszewicz A.: Współczesne poglądy na rolę endoteliny w regulacji czynności narządów wydzielania wewnętrznego. *Endokrynol. Pol.* 1994, 45, 329–336.
76. Schiffrin E.L.: Endothelin in hypertension. *Curr. Opin. Cardiol.* 1995, 10, 485–494.
77. Lariviere R., Day R., Schiffrin E.L.: Increased expression of endothelin-1 gene in blood vessels of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Hypertension* 1993, 21, 916–920.
78. Lariviere R., Deng L.Y., Day R. i wsp.: Increased endothelin-1 gene expression in the endothelium of coronary arteries and in the endocardium of DOCA-salt hypertensive rats. *J. Moll. Cell. Cardiol.* 1995, 27, 2123–2131.
79. Schiffrin E.L., Lariviere R., Li J.S. i wsp.: Deoxycorticosterone acetate plus salt induce overexpression of vascular endothelin-1 and severe vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995, 25, 769–773.
80. Li J.S., Lariviere R., Schiffrin E.L.: Effect of a nonselective endothelin antagonist on vascular remodeling in DOCA-salt hypertensive rats. Evidence for a role of endothelin in vascular hypertrophy. *Hypertension* 1994, 24, 183–188.
81. Schiffrin E.L., Sventek P., Li J.S. i wsp.: Antihypertensive effect of bosentan a mixed ETA/ETB endothelin receptor antagonist, in DOCA-salt spontaneously hypertensive rats. *Br. J. Pharmacol.* 1995, 115, 1377–1381.
82. Li J.S., Schurch W., Schiffrin E.: Renal and vascular effects of chronic endothelin receptor antagonism in malignant hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 1996, 9, 803–811.
83. Schiffrin E.L., Deng L.Y., Sventek P. i wsp.: Enhanced expression of endothelin-1 gene in endothelium of resistance arteries in severe human essential hypertension. *J. Hypertens.* 1997, 15, 57–63.
84. Yang Z., Richard V., Segesser L. i wsp.: Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries: a new mechanism for vasospasm. *Circulation* 1990, 82, 188–195.
85. Rakugi H., Tabuchi Y., Nakamura M. i wsp.: Endothelin activates the vascular renin-angiotensin system in rat mesenteric arteries. *Biochem. Int.* 1990, 21, 867–872.
86. Park J.B., Schiffrin E.L.: ET_A receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone — infused rats. *Hypertension* 2001, 37, 1444–1449.
87. Sati K., Kinoshita M., Kojima M. i wsp.: Failure of L-arginine to induce hypotension in patients with a history of accelerated — malignant hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2000, 14, 485–488.