

¹Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, Kraków²Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Rola układu renina–angiotensyna–aldosteron w etiologii i patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań narządowych — co pozostało z koncepcji Laragha i Aldermana?

The role of renin–angiotensin–aldosterone system in etiology and pathogenesis of arterial hypertension and its systemic complications — what remains from Laragh and Alderman idea?

Summary

The history of research on kidney role in arterial hypertension begins in 1892 when Brown-Sequard suggested internal secretion of kidneys that causes hypertension. Since then we observe dynamic development of laboratory assessments that allowed to discover and understand activity of renin–angiotensin–aldosterone system. This system works as a feedback mechanism and plays the key role in regulation of blood pressure (BP) by angiotensin secretion and sodium-volume status by aldosterone release. Laragh and Alderman assume that cardiac output (CO) is determined by sodium-volume factor while vasoconstriction (total peripheral resistance — TPR) results from plasma renin-angiotensin concentration. $BP = CO \times TPR$. Using plasma renin activity (PRA) value it is possible to divide all hypertensive patients into two basic subtypes. $PRA > 0.65$ ng/ml/h is connected with the renin–angiotensin mediated vasoconstrictor hypertension („R” hypertension) and $PRA < 0.65$ ng/ml/h is connected with sodium-volume mediated hypertension („V” hypertension). „R” hypertension is diagnosed in 60–70% of hy-

pertensive patients and „V” hypertension in 30–40%. Different mechanisms of antihypertensive drugs action determine usefulness of them in a given type of hypertension. ACEIs, ARBs and beta-blockers represent „R” drugs that block plasma renin system. Diuretics, calcium channel blockers and alpha-blockers belong to „V” drugs that reduce sodium-volume component. Laragh and Alderman, two eminent scientists and practitioners, show us that giving proper „R” or „V” drug it is possible to achieve therapeutic goals with just a monotherapy. In this article we try to analyse if such simple pathophysiological hypothesis of arterial hypertension should be still implemented in everyday clinical practice.

key words: arterial hypertension, „R” hypertension, „V” hypertension

Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 6, pages 371–382.

Adres do korespondencji: lek. Tomasz Pizoń
Oddział Chorób Wewnętrznych
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera
os. Złotej Jesieni 1, 31–826 Kraków
tel.: (12) 64 68 656, faks: (12) 64 68 517
e-mail: pizonmt@wp.pl

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze, jako główna przyczyna zgonów, jest istotnym wyzwaniem dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie. Skuteczna prewencja, diagnostyka i leczenie nadciśnienia powinny być traktowane priorytetowo [1]. Jednak jak pokazują wyniki przeprowadzonych badań populacyj-

nych, skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w większości krajów europejskich jest niska, w warunkach polskich według badań WOBASZ i NATPOL PLUS nie przekracza kilkunastu procent [2, 3], a według najnowszych nieopublikowanych jeszcze, ale ogłoszonych w 2011 roku wyników badania NATPOL — 26%. Sytuacja ta zmusza do ciągłych poszukiwań sposobów rozwiązania problemu. Jednym z najważniejszych jest niewątpliwie opracowanie, systematyczna aktualizacja na podstawie wyników nowych badań klinicznych, edukacja lekarzy i implementacja do praktyki klinicznej wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESC, *European Society of Hypertension*), a także przez towarzystwa narodowe. Obserwowana jako efekt tych działań stopniowa poprawa skuteczności leczenia jest na pewno znaczącym sukcesem, osiągnięte wyniki nadal jednak daleko odbiegają od założonych celów. Czy schematy postępowania proponowane w wytycznych wykluczają element tak zwanego patofizjologicznego myślenia o przyczynach choroby i indywidualizowania terapii na podstawie tej wiedzy, co proponują nam Laragh i Alderman i czy postępowanie takie może poprawić wyniki leczenia?

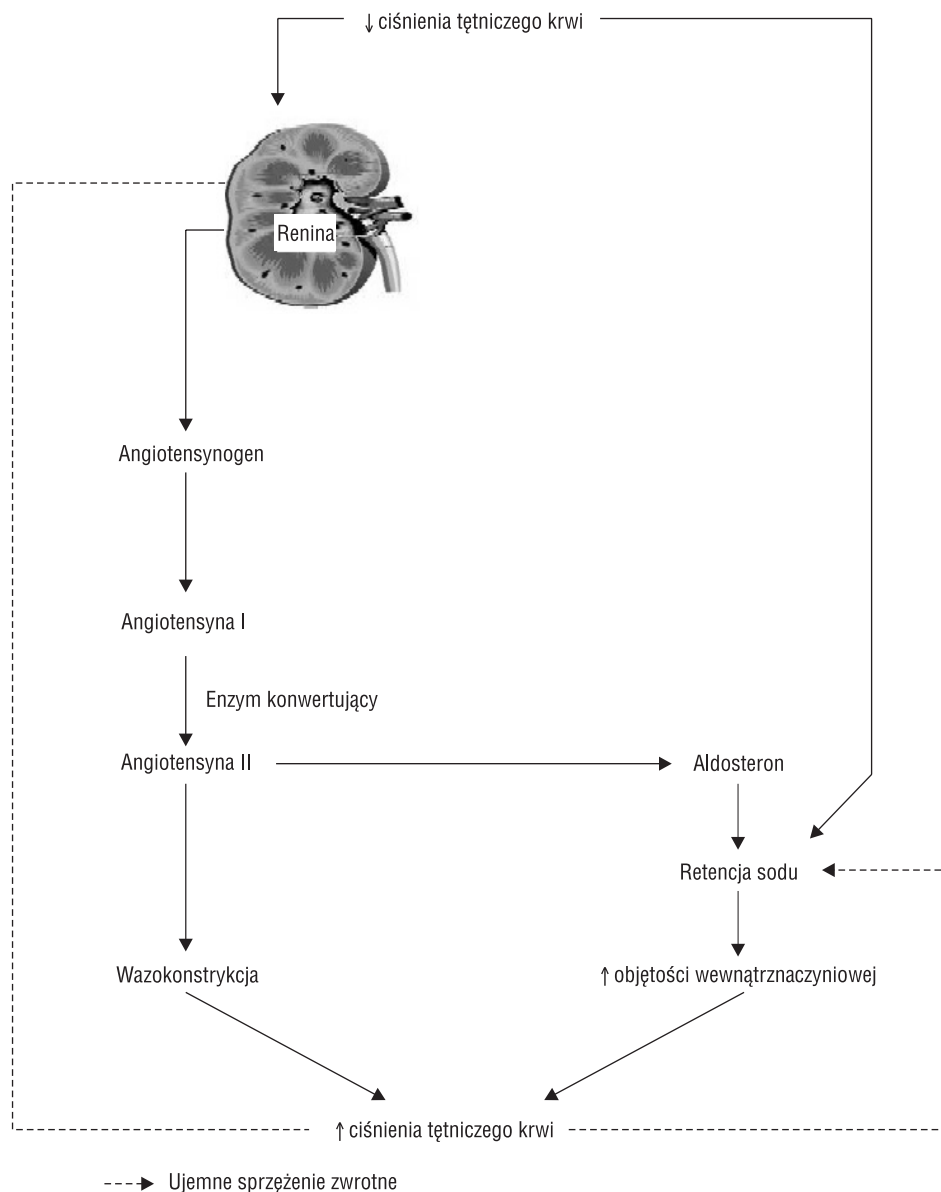
Historia badań układu RAA

Historia badań dotyczących nadciśnienia tętniczego sięga roku 1892, kiedy to Brown-Sequard ogłosił, że nerki wydzielają substancję powodującą nadciśnienie tętnicze. Opierając się na tej koncepcji, dwaj badacze z Instytutu Karolinska — Robert Tigerstedt i jego student Per Bergman, wykryli istotny wzrost ciśnienia tętniczego u znieczulonych królików, którym wstrzyknięto solny roztwór króliczych nerek. Ponadto udało się im udowodnić, że substancja ta powoduje zwiększenie oporu naczyniowego bez wzrostu rzutu minutowego [4, 5]. Robert Tigerstedt nazwał tę substancję reniną. Później, na wiele lat zaniechano tych badań, aż do roku 1934, kiedy Harry Goldblatt opisał związek między nadciśnieniem tętniczym u psów, u których zaciśnięto tętnicę nerkową. Kilka lat później Braun-Menendez i wsp. [5, 6] oraz Page i Helmer [5, 7] niezależnie pokazali, że renina *per se* nie jest czynnikiem presyjnym, a tylko odhydrylizowuje nieaktywną angiotensynę I (opisaną przez Skeggsa i wsp.) od pewnego substratu, znanego teraz pod nazwą angiotensynogenu. Skeggs wykrył także enzym konwertujący angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), który przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, znaną ze swych własności naczynioskurczowych. Lata 50.

ubiegłego stulecia przyniosły kolejne ważne odkrycie — wyizolowano wówczas hormon nadnerczowy, który określono jako aldosteron [5, 8]. Opisano działanie aldosteronu polegające na wywoływaniu nerkowej retencji sodu i wydalaniu potasu, i guzy kory nadnerczy, które produkując go w nadmiarze, wywołują nadciśnienie tętnicze w mechanizmie sodowo-objętościowym z towarzyszącą hipokalemią. W 1960 roku John Laragh i Stanley Ulick wykazali, że pacjenci ze złośliwym nadciśnieniem generują znaczne ilości aldosteronu, często istotnie większe niż chorzy z pierwotnym aldosteronizmem [9, 10]. Późniejsze eksperymenty na ochetnikach, którym podawano wlew angiotensyny II, wykazały, że takie postępowanie prowadzi do zwiększenia wydzielania aldosteronu [11]. Badania te stały się kanwą do zainteresowania układem renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) pod kątem wywoływania złośliwego nadciśnienia i jego wpływu na uszkodzenia narządowe.

Patofizjologia układu RAA

Układ RAA jest jednym z kluczowych elementów w powstawaniu nadciśnienia tętniczego, zarówno poprzez bezpośredni wpływ angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy, jak też poprzez działanie aldosteronu na gospodarkę wodno-elektrolitową, ale także pobudzanie włóknienia serca i naczyń oraz działanie prozapalne. Układ ten opiera się na mechanizmie sprzężenia zwrotnego (ryc. 1). Początek całego układu stanowią nerki, a dokładnie rzecz ujmując, komórki okołokłębuszkowe. Nerki uwalniają do krwiobiegu reninę rano, bezpośrednio po wstaniu. Zwiększone stężenie reniny generuje większe ilości angiotensyny, która stymuluje wazokonstrykcję — w konsekwencji ciśnienie tętnicze nie tylko nie ulega obniżeniu, ale nawet nieznacznie wzrasta. Następnie, przez wiele godzin, angiotensyna II pobudza korę nadnerczy do wydzielania aldosteronu, który poprzez retencję sodu utrzymuje właściwą objętość wewnątrznaczyniową. Mechanizm sprzężenia zwrotnego sprawia, że jeśli ciśnienie tętnicze wzrasta lub spożycie soli jest nadmierne, to nerki zmniejszają uwalnianie reniny, co umożliwia wydalanie większych ilości sodu i przywraca prawidłowe ciśnienie tętnicze. Angiotensyna II jest odpowiedzialna za krótkoterminową, natychmiastową regulację ciśnienia, natomiast mechanizm sodowo-objętościowy zapewnia kontrolę długoterminową [5]. Wiedza ta ma konkretne przełożenie dla codziennej praktyki lekarskiej, co autorzy będą chcieli pokazać w dalszej części niniejszego artykułu.



Rycina 1. Mechanizmy sprzężeń zwrotnych w układzie RAA
Figure 1. Feedback mechanism in the RAA system

Interpretacja wyników aktywności reninowej osocza

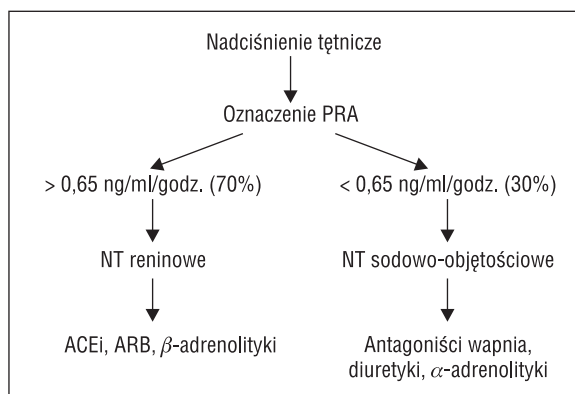
Uwalnianie reniny przez nerki jest hamowane, jeśli nerkowe ciśnienie perfuzyjne wzrasta, w sytuacji natomiast odwrotnej, tzn. gdy nerkowe ciśnienie perfuzyjne spada, dochodzi do stymulacji wydzielania reniny. Z kolei nerkowe ciśnienie perfuzyjne zasadniczo zależy od wartości ciśnienia tętniczego, więc aktywność reninowa osocza (PRA, *plasma renin activity*) w głównej mierze zależy od ciśnienia systemowego. W sytuacji spadku ciśnienia tętniczego uruchomiony zostaje mechanizm sprzężenia zwrotnego, dzięki któremu renina jest uwalniana do krwi w większych ilościach, co ma zarówno spowodować

wzrost ciśnienia systemowego, jak i zapewnić właściwy przepływ krwi przez nerki. Wynika stąd, że najwyższe osoczowe stężenia reniny będą stwierdzone w stanach odwodnienia, hiponatremii (np. w chorobie Addisona), wstrząsu krwotocznego czy septycznego. Najniższe natomiast wartości PRA występują w przypadku hipowolemii wywołanej nadmiarem sodu. Sztandarowym przykładem takiego stanu jest pierwotny hiperaldosteronizm. Wartość PRA ulega zmianie w ciągu życia — jest najniższa po urodzeniu, a następnie stopniowo wzrasta do okresu dojrzałości wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego. Około 40. roku życia stężenie reniny ponownie osiąga najniższe wartości, jakie obserwuje się w populacji osób dorosłych z prawidłowym ciśnieniem. Nad-

miernie obniżone wartości PRA sugerują jednak najczęściej niskoreninowe nadciśnienie tętnicze — uwalnianie reniny ulega zmniejszeniu w odpowiedzi na podwyższone w mechanizmie sodowo-objętościowym ciśnienie tętnicze. Wartości PRA należy koniecznie rozpatrywać w kontekście ciśnienia tętniczego pacjenta. Jeśli wartość PRA jest wysoka, a ciśnienie tętnicze jest prawidłowe lub niskie, to oznacza, że mechanizm regulacyjny sprzężenia zwrotnego działa prawidłowo i jakiegokolwiek postępowanie terapeutyczne jest niepotrzebne. Inaczej sytuacja wygląda w przypadku, gdy zarówno ciśnienie tętnicze, jak i wartość PRA są podwyższone. Oznacza to zaburzenie mechanizmu homeostazy nerkowej, a wysokie stężenie reniny jest stymulatorem pogłębiania się nadciśnienia tętniczego. Prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego współistniejące z niskimi wartościami PRA sugerują rozpoczynający się stan sodowozależnej hiperwolemii i prawidłową odpowiedź nerek, co zabezpiecza przed wzrostem ciśnienia. Niska wartość PRA współistniejąca z wysokim ciśnieniem tętniczym także wskazuje na prawidłową reakcję nerek. Średnie wartości PRA u pacjenta z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wskazują na wzorowe funkcjonowanie mechanizmów regulacyjnych. Z kolei średnie wartości PRA współistniejące z wysokim ciśnieniem tętniczym wskazują na zaburzenie mechanizmu sprzężenia zwrotnego, który nie jest zdolny do adekwatnej supresji wydzielania reniny [5].

Leczenie nadciśnienia tętniczego na podstawie wyniku oznaczenia PRA

Koncepcja Aldermana i Laragha opiera się na patofizjologicznym podejściu do zagadnienia leczenia nadciśnienia tętniczego. Autorzy ci twierdzą, że u wielu chorych można osiągnąć skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego poprzez przemyślaną monoterapię. Rozumienie problemu nadciśnienia tętniczego opierają oni na równaniu Poiseuille'a: $BP = CO \times TPR$, gdzie BP oznacza ciśnienie tętnicze, CO — rzut minutowy serca, a TPR — całkowity opór obwodowy. Rzut minutowy jest determinowany przez czynnik sodowo-objętościowy, a całkowity opór obwodowy wynika z osocznego stężenia RA [12, 13]. Wgląd w ten dwoisty mechanizm regulacyjny daje możliwość oznaczenia stężenia reniny — na tej podstawie można wnioskować, który z mechanizmów (sodowy czy reninowy) odpowiada u danego pacjenta za nadciśnienie tętnicze (ryc. 2). Niskie wartości PRA $< 0,65$ ng/ml/godz. wskazują na mechanizm sodowo-objętościowy, natomiast wartości $> 0,65$ ng/ml/godz. sugerują mechanizm reninowy [9, 11]. Na



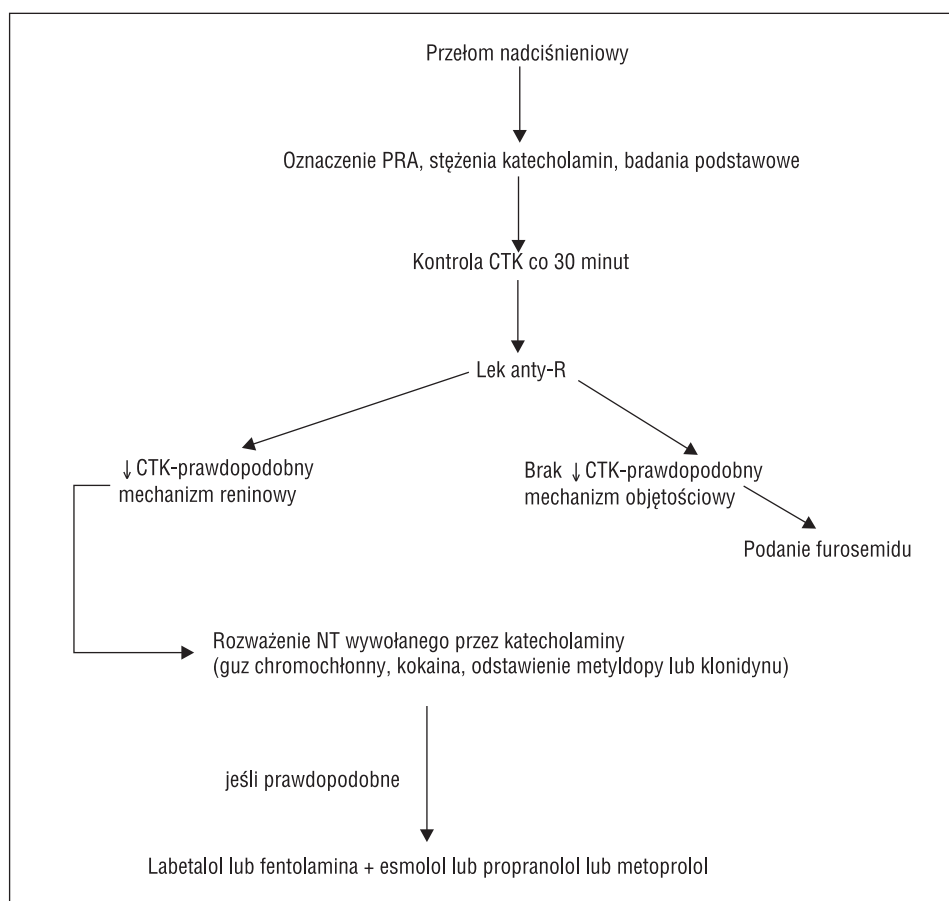
Rycina 2. Wybór leku przeciwnadciśnieniowego na podstawie aktywności reninowej osocza (PRA) w metodzie leczenia proponowanej przez Laragh i Aldermana; NT — nadciśnienie tętnicze, ACEi — inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, ARB — antagoniści receptora angiotensyny AT1

Figure 2. The choice of antihypertensive drug on the basis of plasma renin activity in Laragh and Alderman method

podstawie powyższych obserwacji stwierdzono, że u około 70% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dominuje wpływ reniny (nadciśnienie to określa się jako R — *renin-mediated*), a u 30% wpływ sodowo-objętościowy (V, *volume-mediated*). W związku z powyższym, leki stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego można podzielić na anty-R i anty-V. Do pierwszej kategorii zalicza się inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), inhibitory receptora ATI dla angiotensyny II (sartany) i beta-adrenolityki; z kolei drugą kategorię stanowią diuretyki i antagoniści wapnia. Po oznaczeniu PRA staje się możliwy dobór terapii celowanej [12–14]. Co więcej, zastosowanie leku diuretycznego, czy ograniczenie podaży soli u pacjenta z nadciśnieniem reninowym wiedzie do dalszego istotnego wzrostu PRA i jest klasycznym „dolewaniem oliwy do ognia”. Poprawy można się natomiast spodziewać po wlewie dożylnym roztworu chlorku sodowego, co doprowadzi do obniżenia aktywności reninowej osocza. Podobnie nieskuteczne będzie postępowanie polegające na zastosowaniu leku anty-R u pacjenta z nadciśnieniem objętościowym, co może spowodować dalszą retencję sodu i wody [13].

Propozycja postępowania w przełomie nadciśnieniowym (ryc. 3)

Profesor Laragh w swoich lekcjach, których udziela, przekazuje także własne spostrzeżenia na temat najpoważniejszego stanu związanego z nadciśnieniem tętniczym, a mianowicie kryzy nadciśnieniowej. Uważa, że te same mechanizmy, które determinują łagodniejsze formy nadciśnienia tętniczego, są



Rycina 3. Schemat postępowania w przełomie nadciśnieniowym
Figure 3. Treatment algorithm in hypertensive crisis

także odpowiedzialne za przełom nadciśnieniowy, tylko że skala zjawiska jest znacznie bardziej nasilona. Pewnego rodzaju stronnictwo w postrzeganiu i rozumieniu kryzy nadciśnieniowej bierze się u Laragha z własnych badań, które potwierdzają, że obserwowane w niej uszkodzenia naczyniowe dotyczące serca, mózgu i nerek wiążą się z uprzednio nasiloną aktywacją układu RA, a brak takich uszkodzeń kojarzy się z niższymi stężeniami reniny. Badania te wykazały także istotną poprawę kliniczną wynikającą z powstrzymania procesu uszkodzenia naczyń przez leki należące do grupy anty-R. Nigdy nie przeprowadzono szczegółowych badań klinicznych w zakresie postępowania w stanie przełomu nadciśnieniowego. Przyjmuje się ogólne założenie, że już samo obniżenie ciśnienia tętniczego w stanach nagłych jest wystarczające. Wydaje się, że takie pojmowanie problemu jest zbyt uproszczeniem i należy dokonać tu pewnego usystematyzowania, aby lekarz praktyk mógł na podstawie szybkiej oceny klinicznej wybrać właściwą terapię celowaną, ukierunkowaną na konkretną przyczynę wywołującą przełom nadciśnieniowy. W większości publikacji nie

dostrzega się nieprzeciętnej roli leków z grupy anty-R w leczeniu tego stanu. Jako klinicysta i naukowiec profesor Laragh proponuje, jak szybko przybliżyć się do poznania odpowiedzi na pytanie, jaki mechanizm jest odpowiedzialny za gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego — reninowy mechanizm wazokonstrykcyjny czy sodowo-objętościowy. W pierwszej kolejności należy pobrać krew w celu oznaczenia PRA oraz stężenia katecholamin, oczywiście łącznie z typowymi badaniami podstawowymi (jonogram, kreatynina, mocznik, glukoza, morfologia). Jednocześnie pod kontrolą ciśnienia tętniczego wykonywaną co około 30 minut należy w pierwszej kolejności podać lek z grupy anty-R. Uzyskanie odpowiedzi w postaci spadku ciśnienia tętniczego sugeruje mechanizm reninowy, a brak efektu każe myśleć o mechanizmie sodowo-objętościowym. Kolejnym krokiem jest ocena, czy nie mamy do czynienia z nadciśnieniem wywołanym przez uwolnienie katecholamin u chorego z guzem chromochłonnym, po nadużyciu kokainy lub gwałtownym odstawieniu metyldopy albo klonidyny. Gwałtowny wyrzut katecholamin powoduje skurcz tętnic nerkowych, co skutkuje

wzrostem wydzielania reniny i podtrzymuje naciśnienie. W leczeniu właściwe będzie podanie labetalolu, który zapewni jednocześnie blokadę receptorów alfa, co chroni przed działaniem norepinefryny oraz receptorów beta (ochrona przed działaniem epinefryny). Postępowanie to spowoduje także zmniejszenie wydzielania reniny. Zastosować można także fentolaminę (lek blokujący receptory alfa1 i alfa2) w skojarzeniu z esmololem lub propranololem, lub metoprololem. Jeśli jednak objawy katecholaminowe są mało prawdopodobne, a odpowiedź na terapię I rzutu lekiem antyreninowym jest dobra, to postępowanie terapeutyczne mające na celu ocenę możliwego mechanizmu katecholaminowego może zostać pominięte. Kolejny, trzeci krok, obejmuje zastosowanie furosemidu w celu oceny możliwego wpływu mechanizmu sodowo-objętościowego. Takie kompleksowe podejście do problemu polegające na jednocześnie wykonanych badaniach laboratoryjnych i sekwencyjne leczenie ukierunkowane na możliwe patomechanizmy przełomu naciśnieniowego pozwala na uzyskanie wiedzy, który czynnik doprowadził do wzrostu ciśnienia tętniczego. Tak więc, lecząc *ex juvantibus*, ale w przemyślany sposób, można przybliżyć się do rozpoznania [5].

Wiele z powyższych obserwacji stało się przyczynkiem do ostrej polemiki z wynikami badania *Anti-hypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack* (ALLHAT), którą to polemikę przedstawili w 2003 roku Laragh i Sealey na łamach *American Journal of Hypertension* [13]. W badaniu ALLHAT oceniano 33 357 chorych na nadciśnienie tętnicze, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń wieńcowych (przebyty zawał serca, udar mózgu, przerost lewej komory serca, cukrzyca typu 2, palenie tytoniu, zmniejszone stężenie cholesterolu frakcji HDL, miażdżyca tętnic obwodowych), mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat. Głównym ocenianym punktem końcowym był zgon z powodu choroby wieńcowej lub niezakończony zgonem zawał serca. Lekami pierwszego wyboru były: chlortalidon, lisinopril, amlodipina, doksazosyna. Kolejnymi dołączanymi lekami były (w sposób otwarty) atenolol, rezerpina, klonidyna. Ramię doksazosyny zostało wcześniej zakończone z powodu częstszego występowania niewydolności serca, natomiast w pozostałych trzech grupach nie stwierdzono różnic w śmiertelności ogólnej ani z przyczyn sercowo-naczyniowych [13]. Wątpliwości, które podnosi profesor Laragh, można przedstawić w następujący sposób:

— 90% pacjentów było wcześniej leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego i pierwszego dnia badania zostało losowo przydzielonych do jednej z czterech grup terapeutycznych, nie wzięto pod

uwagę wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego do oceny rzeczywistych możliwości obniżenia ciśnienia w badanych grupach;

— problem częstszego występowania niewydolności serca w grupie doksazosyny mógł mieć związek z nagłym odstawieniem wcześniej stosowanych innych leków przeciwnadciśnieniowych, w tym szczególnie diuretyków;

— w drugim kroku terapeutycznym, w ramieniu lisinoprilu, stosowano kolejny lek z grupy anty-R (atenolol). W efekcie tego średnie ciśnienie tętnicze w tej grupie było wyższe niż w grupie chlortalidonu i amlodipiny (koncepcja prof. Laragha pomaga zrozumieć tę obserwację — zapewne u części badanych występowało nadciśnienie typu objętościowego, więc nie można było u nich osiągnąć optymalnej kontroli ciśnienia bez zastosowania leku z grupy anty-V). Mimo to lisinopril pozostał tak samo skuteczny, jak chlortalidon i amlodipina w ochronie przed głównymi ocenianymi punktami końcowymi, co zapewne wynika ze specyficznej ochrony jaką zapewnia ACEi przed zależnym od reniny uszkodzeniem naczyń wiodącym do powikłań makro- i mikronaczyniowych, tzn. zawału serca, udaru mózgu czy niewydolności nerek.

Gdyby bezkrytycznie przyjąć założenia badania ALLHAT, należałoby zapomnieć o spektakularnych sukcesach, jakie osiągnięto, stosując ACEi u chorych z niewydolnością serca leczonych już wcześniej bez powodzenia chlortalidonem. Ponadto aż 2/3 pacjentów wymagało zastosowania 2 lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych dla osiągnięcia stosownego efektu hipotensyjnego, co można tłumaczyć przypadkowym doбором leków, który nie uwzględniał założeń patofizjologicznych (przy połączeniu preparatów z 2 różnych patofizjologicznie grup doszło wreszcie do zablokowania odpowiedniego mechanizmu odpowiedzialnego za rozwój nadciśnienia). W wielu wcześniejszych badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie leków z grupy anty-R pozwoliło zapobiec wielu incydentom sercowo-naczyniowym, czego nie obserwowano przy stosowaniu chlortalidonu czy amlodipiny [12, 13].

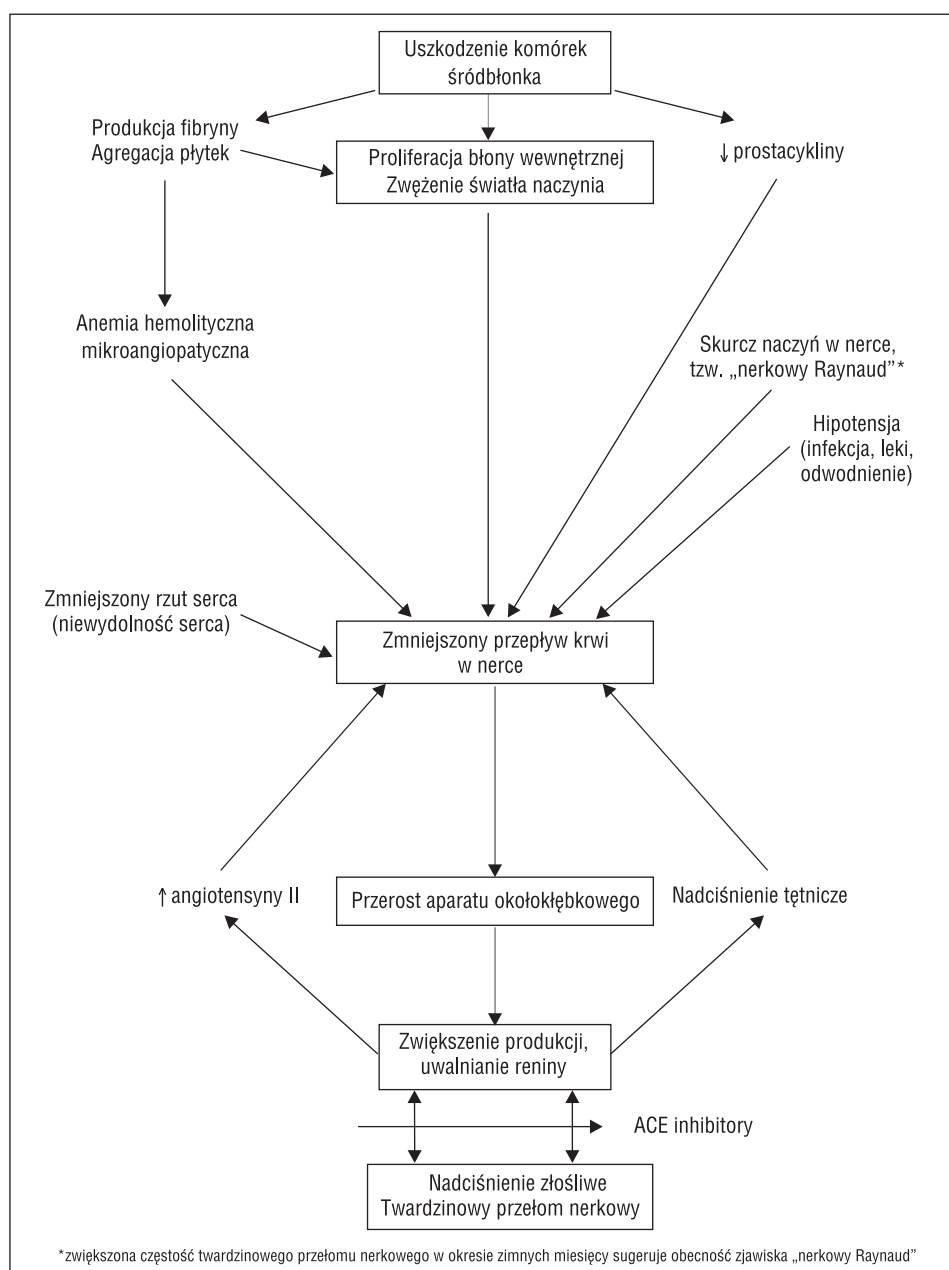
Dużo ciekawych informacji dostarczają obserwacje poczynione u pacjentów z chorobami tkanki łącznej, a szczególnie ze sklerodermią. Wykazano, że u tych osób istnieje skłonność do nagłego przejścia z umiarkowanego nadciśnienia w postać złośliwą, czemu towarzyszy uogólnione zapalenie naczyń, gwałtownie postępująca niewydolność nerek, a laboratoryjnym wykładnikiem takiego stanu rzeczy jest wzrost stężenia reniny. Ten stan kliniczny określanym jest jako twardzinowy przełom nerkowy (SRC, *scleroderma renal crisis*) (ryc. 4). Zjawisko takie widoczne jest także u pacjentów z nadciśnieniem

pierwotnym akcelerującym do fazy złośliwej i nosi ono nazwę „ucieczki reniny”. Lekarz świadomy takiej możliwości powinien chętnie sięgać do oznaczenia stężenia reniny. Laragh przebadał 18 pacjentów ze sklerodermią, u których rozwinęło się nadciśnienie złośliwe. Badania laboratoryjne potwierdziły u tych chorych gwałtowny wzrost stężenia reniny, a poprawa wystąpiła po zastosowaniu leczenia propranololem bądź kaptoprilem. Leki te spowodowały cofnięcie się szkód narządowych. Jest to kolejny dowód na korzyści płynące ze stosowania terapii celo-

wanej. Trzeba jednak pamiętać, że jeśli choroba będzie postępować, to może zaistnieć konieczność leczenia nerkozastępczego [5, 15, 16].

Reakcja presyjna na leki przeciwnadciśnieniowe

Ważnym zagadnieniem, pomijanym zazwyczaj w wytycznych, jest występowanie reakcji presyjnej na leki przeciwnadciśnieniowe przy rozpoczynaniu



Rycina 4. Potencjalny patogenetyczny mechanizm twardzinowego przełomu nerkowego
Figure 4. Potential mechanism of scleroderma renal crisis

monoterapii i możliwym wpływie PRA na tę reakcję. Alderman i Laragh byli współautorami badania, które objęło 945 osób bez uprzedniego leczenia przeciwnadciśnieniowego [17]. Część badanych otrzymała lek z grupy anty-V (diuretyk lub antagonistę wapnia), druga część otrzymała lek anty-R (beta-adrenolityk lub ACEi). Ponadto oceniano PRA, którą skategoryzowano do niskiej, średniej lub wysokiej. Wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego o co najmniej 10 mm Hg uznano za efekt presyjny. Częściej reakcję presyjną obserwowano w grupie leków anty-R niż anty-V. Wartość PRA nie miała istotnego wpływu w przypadku stosowania leków anty-V, ale niskie i średnie wartości PRA u pacjentów stosujących lek anty-R predysponowały do częstszych reakcji presyjnych. Skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 160 mm Hg występowało częściej przy stosowaniu leków anty-R niż anty-V, a szczególnie silnie różnica ta była zaznaczona dla najniższej wartości PRA. Z kolei wartość skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 130 mm Hg osiągnięto przy stosowaniu leku anty-V u chorych z najniższą PRA oraz leku anty-R w przypadku najwyższych wartości PRA [17].

Wniosek płynący z powyższego badania był następujący: odpowiedź presyjną na przeciwnadciśnieniową monoterapię obserwowano istotnie częściej u pacjentów z niskimi wartościami PRA otrzymujących beta-adrenolityki lub ACEi. Nadciśnienie tętnicze może być leczone przy użyciu leków kilku głównych klas. Mniej więcej 50% pacjentów odpowiada na terapię daną grupą leków, ale charakterystyka osób reagujących może się różnić w istotny sposób. Wynika to z interakcji fizjologicznych mechanizmów regulacyjnych z farmakologicznymi właściwościami stosowanego leku. Na podstawie tych zależności można wnioskować, że terapia blokująca układ RA będzie najskuteczniejsza u osób z wyższymi wartościami PRA. Heterogeniczność indywidualnej odpowiedzi na monoterapię, a szczególnie możliwy paradoksalny efekt presyjny, może implikować wybór komparatora do badań klinicznych. Istota tego problemu widoczna jest także w codziennej praktyce klinicznej, zwłaszcza w świetle aktualnych tendencji do stosowania leków złożonych, gdzie często spotyka się kombinację leków z obu grup (anty-V i anty-R). Można tu obserwować około 10-procentowe ryzyko, że jeden z dwóch składników tabletki wywoła reakcję presyjną, która nie zostanie zrównoważona hipotensyjnym efektem drugiego.

W dyskusji swoich wyników Alderman i wsp. [17] stwierdzają, że brak wiedzy dotyczącej aktualnego stanu PRA nakazuje przyjęcie bardziej rozważnego podejścia do leczenia, tzn. **warto rozpocząć terapię pojedynczym lekiem, a następnie włączyć po ko-**

lei następnne leki, jednocześnie rezygnując z każdego nieskutecznego preparatu i tak stopniowo dobrać dawkę, aby osiągnąć zamierzone cele terapeutyczne. Jeśli w ten sposób dobrana kombinacja leków znajduje się w jednym leku złożonym, to można pokusić się o zamiarę kilku tabletek na jedną [17].

Badania genetyczne w ocenie funkcjonowania układu RAA

Interesujące spostrzeżenia na temat skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego w zależności od aktywności i odpowiedzi układu RAA pochodzą od grupy włoskich badaczy, którzy zainteresowali się regulatorami sygnałowego białka G (RGS2). Białko to jest ujemnym regulatorem sygnałowego białka $G_{\alpha q}$, które z kolei jest mediatorem wielu substancji o działaniu wazokonstrykcyjnym. Niska ekspresja RGS2 wiedzie do zwiększenia poziomu sygnałowego białka G u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Celem badania było wykazanie korelacji ekspresji RGS2 w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej z odpowiedzią na leczenie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów z nieleczonym wcześniej nadciśnieniem pierwotnym. Regulator drugiego sygnałowego białka G odgrywa istotną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego poprzez przyspieszanie hydrolizy GTP przez podjednostki G_{α} , co terminuje sygnałowe białko G [18]. Uszkodzenie w obrębie genu RGS2 u myszy prowadzi do podwyższenia ciśnienia tętniczego i przedłuża odpowiedź wazokonstrykcyjną. Badacze ci dowiedli, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ekspresja RGS2 była istotnie obniżona w porównaniu z pacjentami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Ponadto udało się ustalić, że niska ekspresja RGS2 była skojarzona z uwalnianiem wewnątrzkomórkowego wapnia stymulowanym przez angiotensynę II. Dane te wskazują, że RGS2 jest genem-kandydatem w przypadku pierwotnego nadciśnienia tętniczego u ludzi, ponieważ reguluje odpowiedź komórek na angiotensynę II i inne czynniki wazokonstrykcyjne, takie jak endotelina-1, tromboksan A2, wazopresyna czy noradrenalina. Istota tego zjawiska może mieć istotne przełożenie kliniczne i być odpowiedzią na zagadnienie oporności części przypadków nadciśnienia tętniczego wynikającej z nieadekwatnego doboru leku do zaburzeń czynności układu RAA. Ekspresja RGS2 jest maksymalnie zwiększona u pacjentów z niedociśnieniem w przebiegu zespołu Bartera i Gitelmana [19, 20]. Wysokie stężenie aldosteronu w skojarzeniu z niską PRA może odzwierciedlać zarówno pierwotną nadprodukcję aldosteronu, jak i zwiększoną odpowiedź

nadnerczową na angiotensynę II z powodu obniżonej ekspresji RGS2. Autorzy włoscy podkreślają, że obserwacja, którą poczynili o współistnieniu wysokich stężeń aldosteronu z niską ekspresją RGS2, potwierdza tylko hipotezę, że obniżona ekspresja RGS2 nasila wewnątrzkomórkową kaskadę sygnałową prowadzącą do stałego zwiększenia wydzielania aldosteronu u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. Z drugiej strony ci sami autorzy patrzą krytycznie na wyniki swoich obserwacji, na przykład zwracając uwagę na niewielką liczbę przebadanych pacjentów (102 osoby), a także na fakt, że ekspresja RGS2 była oceniana w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej, które nie są bezpośrednio zaangażowane w regulację ciśnienia tętniczego [21–23].

Nowe badania nad możliwościami terapii celowanej opartej na badaniu wskaźników aktywności układu RAA

Wyrazem niesłabnącego zainteresowania możliwością oceny różnych czynników wpływających na skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego i możliwość doboru terapii „celowanej” jest praca Turnera i wsp. [24] opublikowana w 2010 roku w *American Journal of Hypertension*. Badaniu poddano 363 osoby w wieku od 17. do 65. roku życia z nadciśnieniem pierwotnym I. i 2. stopnia, z których 86 (24%) wcześniej nie otrzymywało żadnego leczenia hipotensyjnego, a u pozostałych 277 (76%) włączenie do badania było poprzedzone 30-dniowym okresem „wypłukania” z uprzednio stosowanych leków. Pacjentów randomizowano do grupy atenololu z następowym dołączeniem hydrochlorotiazidu ($n = 180$) lub do grupy hydrochlorotiazidu z następowym dołączeniem atenololu ($n = 183$). Odpowiedź na leczenie była oceniana na podstawie średnich wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych przed i po zastosowaniu każdego z leków. Takie czynniki, jak przynależność rasowa, wiek, PRA, wartość ciśnienia tętniczego sprzed leczenia zostały inkorporowane w model liniowej regresji celem oceny ich wpływu na przewidywaną zmianę ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na leczenie. Celem badania była ocena charakterystyki pacjenta, która pozwalałaby przewidzieć odpowiedź w zakresie ciśnienia tętniczego na nadal powszechnie przepisywany w Stanach Zjednoczonych beta-adrenolityk (atenolol) i diuretyk tiazydowy (hydrochlorotiazyd) włączane początkowo w monoterapii, a następnie dołączane do pierwszego leku.

Głównym wynikiem badania Turnera i wsp. [24] było stwierdzenie, że PRA jest jedynym silnym i nie-

zależnym predyktorem odpowiedzi ciśnienia skurczowego i rozkurczowego na stosowane leczenie w monoterapii atenololem i hydrochlorotiazidem, poza oczywiście początkową wartością ciśnienia. Zaden z uwzględnianych w analizie regresji czynników nie miał takiej wartości. Co ciekawe, predykcyjna wartość PRA w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie utrzymywała się również na etapie terapii skojarzonej, tzn. dołączenia drugiego leku. I tak: wyższa PRA w okresie przed leczeniem była powiązana z większym spadkiem ciśnienia w odpowiedzi na atenolol (zarówno w monoterapii, jak i w przypadku dołączenia do hydrochlorotiazidu), podczas gdy hydrochlorotiazyd (w monoterapii lub jako lek dołączony do atenololu) dawał gorszy efekt hipotensyjny. Praktyczną implikacją tych wyników jest, jak się wydaje, możliwość posługiwania się PRA w sposób, jaki wcześniej proponowali Laragh i Alderman nie tylko przed rozpoczęciem jakiejkolwiek terapii, ale również u chorych leczonych lekiem z grupy „R” lub „V”.

Autorzy niniejszego badania stwierdzają w dyskusji, że współczesne wytyczne zalecają indywidualizację leczenia na podstawie chorób współistniejących, działań niepożądanych leków czy wreszcie ich kosztu. Wytyczne podkreślają także wartość samego obniżenia ciśnienia, nie podając jednak ostatecznej metody pozwalającej na wybór leku skutecznego u danego pacjenta. Być może oznaczanie stężenia reniny jest jednak w tej materii rozsądną alternatywą na przykład w stosunku do badań farmakogenetycznych.

Do nieco odmiennych wniosków zdają się skłaniać wyniki badania *RENin-ALDOsterone* (RENALDO), w którym założono, że wartość stosunku aldosteronu do reniny (ARR, *aldosterone–renin ratio*) jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie przeciwnadciśnieniowe antagonistą receptora mineralokortykoidowego (spironolaktonem) w porównaniu z diuretykiem tiazydowym (bendroflumetiazidem). Wartości ARR są wykorzystywane jako test przesiewowy z powodu przeświadczenia, że pacjenci z podwyższonym ARR uzyskują lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, jeśli są leczeni spironolaktonem, podobnie jak to jest w przypadku pacjentów z hiperaldosteronizmem. Natomiast chorzy z niskim wskaźnikiem powinni się charakteryzować podobną kontrolą ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na każdy z powyższych leków. Koncepcja ta jest niewątpliwie nawiązaniem do myśli Laragha i Aldermana mówiącej o poszukiwaniu poszczególnych fenotypów dla zastosowania celowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego. Po zbadaniu 111 pacjentów stwierdzono, że ARR nie jest czynnikiem predykcyj-

nym lepszej odpowiedzi przeciwnadciśnieniowej na spironolakton w porównaniu z diuretykiem tiazydowym. Owszem, spironolakton w dawce 50 mg okazał się bardziej skuteczny niż bendroflumetiazyd w dawce 2,5 mg, ale nie stwierdzono szczególnej korzyści u chorych z podwyższonym ARR. Obydwa preparaty były dobrze tolerowane i, poza hipokalemią, metaboliczne działania niepożądane diuretyku tiazydowego nie były częściej obserwowane w przypadku wysokiego ARR. Autorzy badania RENALDO podkreślają, że mimo licznych prób celowanego leczenia nadciśnienia tętniczego u wielu pacjentów można stwierdzić nadciśnienie odporne, co najpewniej wynika z względnie częstego występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu. Należy podkreślić, że chociaż ARR pozostaje testem przesiewowym dla oceny tego stanu, to nie można mu przyznać statusu testu diagnostycznego i należy go zarezerwować tylko dla wybranych pacjentów, u których podejrzewa się występowanie hiperaldosteronizmu. Obserwacje te, choć poczynione w niezbyt licznej grupie pacjentów, pokazują, że nie zawsze możliwe jest wdrożenie leczenia opartego na przesłankach patofizjologicznych [25]. Potwierdzeniem tego są wytyczne *Canadian Hypertension Education Program* (CHEP), programu prowadzonego od 1999 roku i podlegającego stałemu uaktualnieniu na podstawie zasad EBM. Dzięki wdrożeniu w życie tego programu uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego u pacjentów na poziomie powyżej 65%, co jest niewątpliwie ewenementem w skali światowej. Zalecenia te mówią, że leczenie można rozpocząć jednym z następujących leków (u pacjentów bez chorób współistniejących): ACEi, sartanem, antagonistą wapnia o przedłużonym działaniu, diuretykiem tiazydowym lub beta-adrenolitykiem, pamiętając o konieczności jednoczesnego wdrożenia zmiany stylu życia. Leczenie skojarzone można rozpocząć, gdy ciśnienie skurczone przekracza normę o ≥ 20 mm Hg, a rozkurczone o ≥ 10 mm Hg. Dobór leków musi także uwzględniać choroby towarzyszące, jak na przykład cukrzycę, niewydolność serca czy chorobę nerek. Można zauważyć, że wytyczne kanadyjskie nie odbiegają w istotny sposób od wytycznych europejskich, a mimo to kontrola ciśnienia w Kanadzie osiągnęła znakomity poziom. Za sukces ten odpowiada w ogromnej mierze system, który został stworzony dla rzeczywistego wdrażania powyższych wytycznych. Co więcej, wytyczne te nie zalecają poszukiwania chorych z typem R czy V nadciśnienia tętniczego, a podają prosty algorytm, który zastosowany w praktyce prowadzi do sukcesu. Potwierdzają to wyniki badania *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension Study* (STICH), które zostało

opublikowane w 2009 roku. Badanie to objęło 45 praktyk lekarzy rodzinnych w południowo-zachodniej części prowincji Ontario, a jego zadaniem było porównanie skuteczności leczenia przy zastosowaniu wytycznych CHEP z algorytmem uproszczonym. Algorytm uproszczony przedstawiał następujące kolejno po sobie kroki: 1) połączenie małej dawki ACEi lub sartanu z diuretykiem; 2) zwiększanie dawek wymienionych leków do wysokich; 3) dołączenie antagonisty wapnia i zwiększanie dawki w razie potrzeby; 4) dodanie kolejnych leków przeciwnadciśnieniowych. Zastosowanie schematu uproszczonego zwiększało szansę osiągnięcia wartości docelowych ciśnienia tętniczego o około 20%. Jest to kolejny dowód, że przejrzystość schematu terapeutycznego, a co za tym idzie łatwość jego zastosowania, są głównymi czynnikami wpływającymi na skuteczność leczenia [26, 27].

Podsumowanie

W świetle powyższych rozważań można stwierdzić, że koncepcja Laragha i Aldermana, oparta na patofizjologicznym podejściu do leczenia nadciśnienia tętniczego jest niewątpliwie bardzo interesująca, a biorąc pod uwagę pozycję jej autorów zarówno jako wybitnych uczonych, jak i lekarzy–praktyków nie sposób przejść obok niej obojętnie. Poszukiwanie rozwiązań diagnostycznych i terapeutycznych opartych na mocnych podstawach logicznych może ułatwić podejmowanie trafnych decyzji w codziennym postępowaniu z pacjentem. W koncepcji tej można jednak znaleźć także słabsze punkty. Nie można zapomnieć, że nadciśnienie tętnicze ma wieloczynnikową etiopatogenezę i przyjmowanie za istotne tylko dwóch elementów (mechanizmu sodowego i reninowego) jest zbytnim uproszczeniem. Nie można zapomnieć, że wpływ na regulację ciśnienia tętniczego mają także układ nerwowy, czynność humoralna śródbłonna naczyń, a także czynniki genetyczne i środowiskowe (otyłość, palenie tytoniu, spożycie alkoholu, czynniki stresowe). Sama konsekwentna realizacja zaleceń terapeutycznych nieuwzględniających żadnego podziału nadciśnienia tętniczego zależnego od czynników patofizjologicznych może dać znakomite rezultaty (65% skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego), jak dowodzą omawiane powyżej doświadczenia z realizacji wytycznych kanadyjskich (CHEP). Z kolei nie można tego traktować jako argumentu przeciw postępowaniu proponowanemu przez Laragha i Aldermana, ponieważ i ten wskaźnik, choć z perspektywy polskiej i większości krajów europejskich bardzo wysoki, nie może być traktowany jako ostateczny, możliwy do osiągnięcia. Być

może jednym z elementów poprawy skuteczności leczenia okaże się jednak uwzględnienie aktywności układu RAA. Ostateczną odpowiedź na pytanie, czy powinniśmy powszechnie stosować leczenie oparte na różnicowaniu nadciśnienia tętniczego na podstawie wartości PRA, dałoby poddanie go próbie w dużym badaniu klinicznym.

Streszczenie

W 1892 roku Charles Brown-Sequard zasugerował, że nerki wydzielają do krwi substancję, która wywołuje nadciśnienie tętnicze. Dało to początek badaniom, które doprowadziły do odkrycia układu renina–angiotensyna–aldosteron. Układ ten funkcjonujący na podstawie mechanizmu sprzężenia zwrotnego jest głównym regulatorem napięcia naczyniowego poprzez angiotensynę oraz gospodarki sodowo-płynowej poprzez uwalnianie aldosteronu. Laragh i Alderman zakładają, że rzut serca jest determinowany przez czynnik sodowo-objętościowy, podczas gdy obwodowy opór naczyniowy wynika z osoczowego stężenia reniny i angiotensyny. Ciśnienie tętnicze w myśl tej koncepcji jest iloczynem rzutu serca i oporu obwodowego. Na podstawie aktywności reninowej osocza (PRA) można wyróżnić dwie zasadnicze grupy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Pierwsza, z wartościami PRA > 0,65 ng/ml/h, reprezentuje naczynioskurczowy typ nadciśnienia tętniczego mediodany przez reninę i angiotensynę (nadciśnienie typu „R”), natomiast druga, z wartościami PRA < 0,65 ng/ml/h, reprezentuje typ sodowo-objętościowy nadciśnienia (nadciśnienie typu „V”). Typ „R” to około 60–70% chorych z nadciśnieniem tętniczym, typ „V” — 30–40%. Różne mechanizmy działania leków przeciwnadciśnieniowych determinują ich przydatność w wyróżnionych typach nadciśnienia. Inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany i beta-adrenolityki należą do grupy leków anty-R, które blokują mechanizm reninowy. Diuretyki, antagoniści wapnia oraz alfa-adrenolityki należą do grupy leków anty-V, zmniejszających komponentę sodowo-objętościową. Według Laragha i Aldermana prawidłowe zastosowanie leku z grupy anty-R lub anty-V umożliwia osiągnięcie celu terapeutycznego za pomocą monoterapii. W artykule autorzy poszukują odpowiedzi, czy ta prosta patofizjologiczna koncepcja może mieć nadal zastosowanie w praktyce klinicznej?

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie reninowe, nadciśnienie objętościowe

Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 6, strony 371–382.

Piśmiennictwo

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
2. Tykarski A., Posadzy-Mańczyńska A., Wyrzykowski B. i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Pol.* 2005; 63 (supl. 4): S614–S619.
3. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Pol.* 2004; 61 (supl. 4): IV1–IV26.
4. Tigerstedt R., Berman P.G. Niere und Kreislauf. *Skand. Arc. Physiol.* 1898; 8: 223–271.
5. Laragh J.H. Laragh's lesson in renin system pathophysiology for treating hypertension and its fatal cardiovascular consequences. Elsevier 2002.
6. Braun-Menendez E., Fasciolo J.C., Leloir L.F., Munoz J.M. La substancia hipertensora de la sangre del rinon isquemado. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 1939; 15: 420–430.
7. Page I.H., Helmer O.M. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin activator. *J. Exp. Med.* 1940; 71: 29–42.
8. Luetscher J.A. Jr, Johnson B.B. Observation on the sodium-retaining coticoide (aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and edema. *J. Clin. Invest.* 1954; 23: 1441–1446.
9. Laragh J.H., Ulick S., Januszewicz V., Kelly W.G., Lieberman S. Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1960; 53: 259–272.
10. 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.
11. Laragh J.H., Angers M., Kelly W.G., Lieberman S. Hypotensive agents and pressor substances: the effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA* 1960; 174: 234–240.
12. Radziemski A., Tykarski A. Metoda profesora Laragha — inne spojrzenie na terapię nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 9: 141–147.
13. Laragh J.H., Sealey J. 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.
14. Furberg C.D. Renin-guided treatment of hypertension: time for action. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 929–930.
15. Kahaleh M.B., LeRoy C. Progressive systemic sclerosis: kidney involvement. *Clin. Rheum. Dis.* 2002; 5: 167–185.
16. Steen V.D. Scleroderma renal crisis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2003; 29: 315–333.
17. Alderman M.H., Cohen H.W., Sealey J.E., Laragh J.H. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 1031–1037.
18. Kehrl J.H., Sinnarajah S. RGS2: a multifunctional regulator of G protein signalling. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2002; 34: 432–438.
19. Calò L.A., Pagnin E., Davis P.A. i wsp. Increased expression of regulator of G protein signaling-2 (RGS-2) in Bartter's/Gitelman's syndrome. A role in the control of vascular tone and implication for hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4153–4157.

20. Calò L.A., Pagnin E., Ceolotto G. i wsp. Silencing regulator of G protein signaling-2 (RGS-2) increases angiotensin II signaling: insights into hypertension from findings in Bartter's/Gitelman's syndromes. *J. Hypertens.* 2008; 26: 938–945.
21. Semplicini A., Strapazon G., Papparella I. i wsp. RGS2 expression and aldosterone: renin ratio modulate response to drug therapy in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2010; 28: 1104–1108.
22. Romero D.G., Plonczynski M.W., Gomez-Sanchez E.P., Yaness L.L., Gomez-Sanchez C.E. RGS2 is regulated by angiotensin II and functions as a negative feedback of aldosterone production in H295R human adrenocortical cells. *Endocrinology* 2006; 147: 3889–3897.
23. Hilgers K.F. Monocytes/macrophages in hypertension. *J. Hypertens.* 2002; 20: 593–596.
24. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B. i wsp. Plasma renin activity predicts blood pressure responses to beta-blocker and thiazide diuretic as monotherapy and add-on therapy for hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 1014–1022.
25. Parthasarathy H.K., Alhashmi K., McMahon A.D. Does the ratio of serum aldosterone to plasma renin activity predict the efficacy of diuretics in hypertension? Results of RENALDO. *J. Hypertens.* 2010; 28: 170–177.
26. Kawecka-Jaszcz K., Stolarz-Skrzypek K. Kanadyjskie wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego — Canadian Hypertension Education Program (CHEP). Czy rzeczywiście lepsze od europejskich? *Kardiologia Polska* 2010; 68: 461–466.
27. Campbell N.R., Brant R., Johansen H. i wsp. Increases in antihypertensive prescriptions and reductions in cardiovascular events in Canada. *Hypertension* 2009; 53: 128–134.