

Badanie CAFE — komentarz

Andrzej Tykarski, Stefan Grajek

Kanony naszej wiedzy o nadciśnieniu tętniczym na temat norm ciśnienia tętniczego, wpływu jego podwyższonych wartości na ryzyko sercowo-naczyniowe, efektu hipotensyjnego leków i zasad prawidłowego leczenia nadciśnienia tętniczego opierają się na pomiarach sfigmomanometrycznych ciśnienia w tętnicy ramieniowej metodą opracowaną przez Riva-Rocci, którą rozwinął Korotkoff. Należy jednak przypomnieć, że pierwsze próby oszacowania wysokości ciśnienia w tętnicach opierały się na badaniu, a następnie zapisie fali tętna. Najpierw Harrison opracował sfigmometr, 60 lat przed odkryciami Riva-Rocci i Korotkoffa, a 35 lat później Marey wynalazł sfigmograf [1]. Próby te wykorzystywały historyczną wiedzę o tętnie, w której rozwój duży wkład wniósł polski uczyony Józef Struś, autor traktatu „O tętnie” z 1555 roku. Ostatnich 20 lat przyniosło ponowny rozwój badań nad analizą fali tętna i ich zastosowaniem w hipertensjologii, dzięki skomplikowanym metodom, pozwalającym ocenić właściwości elastyczne dużych naczyń, ciśnienie centralne w aorcie i zachowanie się części oporowej układu tętniczego. Wpływ leków hipotensyjnych na te parametry był traktowany jako jeden z wielu elementów oceny ich wartości na podstawie tak zwanych pośrednich punktów końcowych, czyli regresji lub spowolnienia rozwoju uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Wiele wskazuje, że wpływ leków hipotensyjnych na parametry hemodynamiczne układu tętniczego decydujące o zachowaniu się fali tętna, a poprzez to na generowane ciśnienie centralne w aorcie, ma większe znaczenie kliniczne niż przypuszczano.

Badanie CAFE stanowi właśnie próbę wyjaśnienia na tej podstawie nieoczekiwanych wyników badania ASCOT, które po raz pierwszy wykazało istotną różnicę pomiędzy różnymi strategiami leczenia hipotensyjnego w zakresie śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej [2]. Przewagi w zakresie tych najistotniejszych punktów końcowych nie udało się uzyskać nawet w tak sprzyjającej konstelacji jak porównanie efektywnego w regresji masy lewej komory serca sartanu i β -adrenolityku w badaniu LIFE, gdzie

wszyscy pacjenci wykazywali przerost lewej komory serca [3]. Różnice w śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej są dość często wykazywane w porównaniach różnych strategii leczenia u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, czyli w prewencji wtórnej. Jednak u pacjentów z nadciśnieniem niepowikłanym chorobą niedokrwinną serca, a taka była populacja badania ASCOT, uzyskane wyniki stanowiły przełom, po raz pierwszy wykazując bezpośrednio, że efekt hipotensyjny nie jest jedynym warunkiem maksymalnie skutecznej — w rozumieniu zasad *Evidence Based Medicine* — terapii nadciśnienia tętniczego.

Przewagę skojarzenia amlodipiny z perindoprilem w porównaniu z atenolem i bendroflumetiazdem tłumaczono częściowo istotną różnicą w zakresie uzyskanego efektu hipotensyjnego. Średnia różnica w trakcie badania wyniosła 2,7/1,9 mm Hg na korzyść grupy otrzymującej amlodipinę + perindopril, a w pierwszym roku obserwacji dochodziła do 5,9/2,4 mm Hg. Jednak w subpopulacji włączonej do badania CAFE różnica ciśnienia mierzonego na tętnicy ramieniowej wynosiła zaledwie 0,7/1,6 mm Hg, a ciśnienie tętna było niższe w grupie leczonej „starymi” lekami hipotensyjnymi, znajdowało się na granicy istotności statystycznej. Mimo to korzyści w zakresie „twardych” punktów końcowych leczenia skojarzeniem amlodipina + perindopril były w badaniu CAFE takie same jak w całym badaniu ASCOT. Także różnice w wielkości glikemii, stężeniu cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, kreatyniny, potasu i przyrostu masy ciała nie wyjaśniały w pełni uzyskanych wyników [4].

Wyniki badania CAFE prezentują kolejne, bardzo prawdopodobne wyjaśnienie. W badaniu tym u pacjentów, poza poddaniem ich wszystkim procedurom ASCOT, oceniano kilkakrotnie fałę tętna na tętnicy promieniowej metodą tonometrii aplanacyjnej. Analiza tej fali pozwalała za pomocą aparatu Sphygmocor zmierzyć ciśnienie centralne w aorcie oraz jego składowe — fałę napływu P1, wynikającą z rzutu serca i właściwości elastycznych aorty oraz

wskaźnik wzmocnienia AIx, wynikający z obecności fali odbitej od układu naczyń oporowych, którego wielkość jest zależna od wielu czynników potencjalnie modyfikowalnych przez stosowane leki. Okazało się, że mimo porównywalnego ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna na tętnicy ramieniowej, odpowiednie wartości ciśnienia centralnego w aorcie były istotnie niższe w grupie leczonej amlodipiną i perindopilem. Bliższa analiza wykazała, że przyczyną był istotnie mniejszy wskaźnik wzmocnienia w przypadku terapii nowymi lekami hipotensyjnymi, przy porównywalnej, a nawet nieco niższej, fali napływu w grupie otrzymującej atenolol + bendroflumetiazyd. Co więcej, wykazano, że w badaniu CAFE wysokość centralnego ciśnienia tętna najsilniej korelowała z uzyskanymi wynikami w zakresie twardych punktów końcowych. Jednocześnie wiele obserwacji sugeruje, że ciśnienie centralne w aorcie jest ważnym czynnikiem ryzyka zgonu u osób z niewydolnością nerek [5] i zdarzeń wieńcowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [6].

Ten mechanizm korzystniejszego wpływu „nowych” leków hipotensyjnych w porównaniu z β -adrenolitykami potwierdzają inne badania. W badaniu REASON skojarzenie zredukowanych dawek perindoprilu i indapamidu wykazywało przewagę nad atenolem w regresji przerostu lewej komory, co wiązało się z większą redukcją ciśnienia centralnego w aorcie, przy porównywalnym efekcie hipotensyjnym. Wskaźnik wzmocnienia zmniejszył się w grupie leczonej skojarzeniem perindoprilu i indapamidu, a zwiększył pod wpływem atenololu [7]. Podobnie w badaniu Dhakama i wsp. [8], eprosartan wykazywał takie same różnice działania w porównaniu z atenolem. Jednak badanie CAFE jest pierwszym dużym badaniem klinicznym, porównującym wpływ leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne, ocenianym w kontekście redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

Omówienia wymagają trzy potencjalne mechanizmy, dyskutowane przez autorów badania CAFE, mogące prowadzić do niekorzystnego wpływu atenololu na wskaźnik wzmocnienia i w konsekwencji do mniej efektywnego obniżania ciśnienia centralnego w aorcie w porównaniu z wpływem na ciśnienie obwodowe.

Pierwszy z nich to ewentualny odmienny wpływ leków różnych grup na szybkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*), która jest miarą sztywności tętnic. Zwiększona PWV oznacza przyspieszenie fali odbitej, która trafia na szczyt fali napływu, powodując wyższy wskaźnik wzmocnienia. W badaniu CAFE na stosunkowo małej liczbie pacjentów (zaledwie u 7% badanej populacji) nie wykazano różnic

szybkości fali tętna pomiędzy badanymi grupami, co sprawia, że według autorów ten mechanizm jest mniej prawdopodobny. Wprawdzie inhibitory konwertazy angiotensyny cechuje najlepiej udokumentowany korzystny wpływ na PWV (badanie Compilor z perindopilem [9]), ale z podstawowych grup leków hipotensyjnych jedynie diuretyki nie zwalniają PWV w trakcie długotrwałego leczenia [10]. Co ciekawe, w 6-tygodniowym badaniu porównawczym atenolol wykazywał korzystniejszy wpływ na PWV niż eprosartan [8]. W opinii autorów, w przebiegu wieloletniej terapii, wraz z ujawnianiem się korzystnych zmian strukturalnych w ścianie aorty (efekt antymitogenny i przeciwzwłóknieniowy „nowszych” leków hipotensyjnych), wpływ porównywanych leków hipotensyjnych na PWV mógł mieć jednak znaczenie dla uzyskanych różnic wysokości ciśnienia centralnego w aorcie. Takie wyjaśnienie może pogodzić zwolenników czysto hemodynamicznych (obniżenie ciśnienia, w tym także centralnego) i także „pozahipotensyjnych” (działania plejotropowe — śródbłonek, remodeling naczyń, włóknienie) mechanizmów korzystnego wpływu leków hipotensyjnych na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych.

Drugi mechanizm polega na możliwości zmiany oddalenia miejsc odbicia fali ciśnienia pod wpływem stosowanych leków. Rzeczywiście, w badaniu ASCOT i CAFE wybrano skojarzenie dwóch leków działających wazodylatacyjnie (amlodipina + perindopril) *vs.* skojarzenie dwóch leków o działaniu raczej wazokonstrykcyjnym (atenolol + bendroflumetiazyd). Tym samym w wypadku terapii „starymi” lekami na skutek relatywnie większego obkurczenia tętniczek oporowych fala tętna może odbijać się bardziej proksymalnie, a skrócenie drogi prowadzi ponownie do wzrostu wskaźnika wzmocnienia przez falę odbitą i wyższego ciśnienia centralnego. I tym razem przy długim okresie obserwacji za taki efekt odpowiedzialne może być korzystne działanie amlodipiny z perindopilem na strukturalną przebudowę małych tętnic (działanie plejotropowe). Dominujące znaczenie tego mechanizmu oznaczałoby, że niektóre β -adrenolityki (np. wazodylatacyjny karwedilol, wybitnie kardioselektywne betaksolol i bisoprolol) i niektóre diuretyki tiazydowe (np. wazodylatacyjny indapamid) byłyby pozbawione niekorzystnego wpływu hemodynamicznego na ciśnienie centralne.

Trzeci mechanizm to przedłużone trwanie skurczu lewej komory na skutek chrono- i inotropowo-ujemnego działania β -adrenolityku. W konsekwencji szczyt fali napływu ulegałby opóźnieniu i nawet identycznie zachowująca się fala odbita w przypadku leczenia „starymi” lekami zwiększałaby wskaźnik

wzmocnienia i ciśnienie centralne. W opinii autorów pracy ten mechanizm jest najbardziej prawdopodobny. Rzeczywiście, w populacji badania ASCOT grupa leczona atenololem cechowała się niższą czynnością serca. Przyjęcie tego mechanizmu burzyłoby jednak trudny do obalenia kanon, że im wolniejsza — w granicach fizjologicznych — czynność serca, tym mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe. Dominujące znaczenie tego mechanizmu oznaczałoby również, że wszystkie β -adrenolityki wywierają niekorzystny wpływ hemodynamiczny na ciśnienie centralne i wyjaśniałoby częściowo odmienne od badania ASCOT wyniki badania *International Verapamil-Trandolapril Study* (INVEST) [11]. W tym ogromnym badaniu (ponad 22 tysiące chorych) leczenie oparte na werapamilu (+ trandolapril) nie ujawniło większych korzyści klinicznych w porównaniu z terapią atenololem (+ moczopędny lek tiazydowy). W obu grupach terapeutycznych stwierdzono niemal identyczny spadek ciśnienia tętniczego mierzonego na tętnicy ramiennej. Po 2 latach różnice między testowanymi lekami wynosiły 0,3 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Na podstawie wyników badania CAFE można postulować, że skuteczniejsza redukcja centralnego ciśnienia tętniczego po amlodipinie i perindoprilu wyjaśnia tę zaskakującą dyskrepancję między wynikami badania ASCOT i INVEST. Wprawdzie pomiar centralnego ciśnienia w badaniu INVEST nie był wykonywany, uprawnione wydaje się jednak założenie, że kombinacja werapamil + trandolapril z badania INVEST nie obniża w podobnym zakresie centralnego ciśnienia tętniczego w aortalnej jak te same klasy leków, lecz inne preparaty (amlodipina + perindopril) z badania ASCOT. Werapamil, jakkolwiek zmniejsza opór obwodowy (oddala punkt odbicia), to zwalnia również czynność serca i działa inotropowo ujemnie, co przypomina efekty obserwowane po β -adrenolitykach. Wypadkowa działania nie jest zatem tak jednoznaczna jak w wypadku amlodipiny. Z kolei trandolapril, bez wątplenia skutecznie obniżając opór obwodowy, charakteryzuje się jednak wyraźnie mniejszą w porównaniu z perindoprilem własnością naczynio-protেকcyjną, co potwierdzają odmienne wyniki badań *European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators* (EUROPA) z perindoprilem i *Prevention of Events with Angiotensin-Converting inhibition* (PEACE) z trandolaprilem [12]. Porównanie wyników badań ASCOT i INVEST stanowi argument, że trafny dobór „nowych” leków hipotensyjnych (amlodipina + perindopril) był jedną z przyczyn uzyskanej przewagi hemodynamicznej (CAFE) i klinicznej (ASCOT) w tym schemacie leczenia.

Niezależnie od rozważań patofizjologicznych na temat przyczyn różnego oddziaływania leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne, wyniki badania CAFE przynoszą wiele nie do końca rozstrzygniętych pytań o dużych konsekwencjach klinicznych.

1. Czy znaczenie ciśnienia centralnego w aortalnej jest dominujące dla ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych?

Jeżeli istnieje istotna statystycznie liniowa zależność między spadkiem ciśnienia w aortalnej a powikłaniami sercowo-naczyniowymi — a zapewne istnieje — to ważniejsza jest ocena siły (R²) tej zależności. Czy zależność ta rzeczywiście jest silniejsza od analogicznej oszacowanej dla pomiarów na tętnicy ramiennej? O ile można przypuszczać, że ciśnienie centralne jest ważniejszym czynnikiem przerostu lewej komory i związanych z tym powikłań sercowych, a także ryzyka rozwarstwienia aorty, o tyle wpływ centralnego ciśnienia w aortalnej na poszczególne regiony naczyniowe, charakteryzujące się własną autoregulacją (takie jak: krążenie mózgowe, wieńcowe czy nerkowe), wydaje się mniejszy. Potwierdzają to wyniki analizy Coxa, zaprezentowane w *CAFE Study*. Wśród wielu wskaźników określających falę tętna w aortalnej jedynie ciśnienie tętna (PP, *pulse pressure*), wzmocnienie ciśnienia (*augmentation* ΔP) i narastanie ciśnienia w fazie szybkiego wyrzutu (P1) korelowały istotnie ze złożonym punktem końcowym badania ASCOT. W żadnym jednak modelu wartość χ^2 nie była wyższa od analogicznej wartości dla ciśnienia tętna oszacowanego na obwodzie. Dopiero po uwzględnieniu wpływu wieku, płci i obecności wyjściowych czynników ryzyka analizowanych w badaniu (*adjusted hazard ratio*) zależność ta dla ciśnienia tętna w aortalnej stawała się nieznacznie silniejsza niż dla ciśnienia tętna oszacowanego na tętnicy ramiennej. Inne składowe fali tętna traciły natomiast na znaczeniu. **A zatem ciśnienie centralne w aortalnej jest ważnym, jednak niedominującym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.**

2. Czy w ocenie efektu hipotensyjnego powinniśmy się kierować pomiarem ciśnienia centralnego?

Wydaje się, że nie. Nawet jeżeli różnica centralnego ciśnienia tętniczego między obu ramionami testowanych leków o 4,3 mm Hg tłumaczy istotną redukcję powikłań sercowo-naczyniowych, to gdzie jest bezwzględna granica spadku ciśnienia centralnego dyskryminująca lek skuteczny od nieskutecznego klinicznie? Jakie przyjąć docelowe normy ciśnienia centralnego? Za mało o tym wiemy. Badanie CAFE zwróciło tylko uwagę na fenomen dyskrepancji między pomiarami ciśnienia tętniczego na tętnicy ramiennej

nej i w aorcie, związanej z odmiennym zapisem fali tętna w aorcie, który z kolei jest epifenomenem, wynikającym z różnych mechanizmów hipotensyjnych reprezentowanych przez różnorakie leki. **A zatem w praktyce klinicznej nadal powinniśmy kierować się pomiarem tradycyjnym ciśnienia tętniczego, tym bardziej że dostępność metody analizy fali tętna i kalkulacji ciśnienia centralnego jest ograniczona.**

3. Czy wyniki badania ASCOT i CAFE dyskredytują „stare” leki — diuretyki tiazydowe i β -adrenolityki — z terapii hipotensyjnej pierwszego rzutu?

W leczeniu skojarzonym na pewno tak. Wyniki badania ASCOT i CAFE są zbyt jednoznaczne, by u pacjentów poniżej 65 roku życia rozpoczynać terapię hipotensyjną od takiego zestawu leków. **Wydaje się, że omawiane badania nie podważają pozycji diuretyków tiazydowych w terapii hipotensyjnej u osób w wieku podeszłym.** Nie „przegrały” one żadnego ważnego badania porównawczego we wspomnianej grupie wiekowej, a badanie *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack* (ALLHAT) [13], przy wszystkich jego ograniczeniach, udowodniło dużą skuteczność hipotensyjną tej grupy leków. Ponadto diuretyki tiazydowe nie wykazują niekorzystnych właściwości hemodynamicznych decydujących o wynikach badania CAFE. W badaniach porównawczych z β -adrenolitykiem efektywnie obniżają ciśnienie centralne i redukują wskaźnik wzmocnienia [10].

Natomiast wyniki badania CAFE wskazują dość jednoznacznie, że odpowiedzialnym za uzyskane, niekorzystne dla „starych” leków, różnice w zachowaniu się ciśnienia centralnego był atenolol. **Na pewno znacznie osłabia to pozycję β -adrenolityków jako leków pierwszego rzutu, co sygnalizowali autorzy niedawno opublikowanej metaanalizy [14] i co znalazło już odzwierciedlenie w brytyjskich wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego. Zaleca się w nich podawanie osobom przed 55. rokiem życia jedynie inhibitorów konwertazy angiotensyny, a nie, jak poprzednio, alternatywnie β -adrenolityków w nadciśnieniu niepowikłanym [15].** Krytykę β -adrenolityków osłabia nieco fakt, że wszystkie duże porównawcze badania kliniczne z ich udziałem wykorzystywały atenolol, lek starszej generacji, o umiarkowanej kardioselektywności i stosunkowo krótkim czasie działania. Jest to o tyle istotne, że oceniane w badaniu CAFE leki z grupy antagonistów wapnia (amlodipina) i inhibitorów konwertazy angiotensyny (perindopril) należą do najdłużej działających w swoich klasach i przy dawkowaniu raz na dobę, w porównaniu z atenololem, zapewniają znacznie lepszą kontrolę ciśnienia i efektywniejszy wpływ na parametry wyznaczające ciśnienie centralne w godzinach ran-

nych. Warto wiedzieć, że wskaźnik wzmocnienia, „negatywny bohater” badania CAFE, wykazuje rytm dobowy, osiągając dwukrotnie wyższe wartości o godzinie 8.00 rano niż o 3.00 w nocy [16]. Jak wspomniano wyżej, to czy wpływ atenololu na wskaźnik wzmocnienia i ciśnienie centralne stanowi efekt klasy dla β -adrenolityków, czy właściwość „starszych” β -adrenolityków zależy od tego, który z trzech postulowanych mechanizmów hemodynamicznych jest za to odpowiedzialny. Należy się spodziewać wielu badań porównawczych atenololu z „nowszymi” β -adrenolitykami (betaksolol, bisoprolol, karwedilol, nebivolol), które pokażą, czy wytyczne brytyjskie stanowią w kwestii β -adrenolityków przykład „klinicznego nosa”, czy nadmiernego pośpiechu. Z praktycznego punktu widzenia wyniki badania CAFE stanowią pewien dyskomfort kliniczny dla lekarza praktyka. Według dotychczasowego stanu wiedzy miał prawo sądzić, że obniżając u pacjenta ciśnienie tętnicze poniżej 140/90 mm Hg i mając tego potwierdzenie w pomiarze sfigmomanometrycznym na tętnicy ramiennej, lecz nadciśnienie tętnicze optymalnie, niezależnie od zastosowanych leków hipotensyjnych. **Obecnie okazuje się, że skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego za pomocą „starych” leków hipotensyjnych może nie być optymalną terapią, nawet stojąc na gruncie wyłącznie hemodynamicznych korzyści działania leków hipotensyjnych, ponieważ nie redukuje efektywnie ciśnienia centralnego w aorcie.** O ile korzyści związane z większym obniżeniem ciśnienia obwodowego w trakcie terapii amlodipina + perindopril w badaniu ASCOT nie przemawiały jednoznacznie za stosowaniem w pierwszej kolejności takiego schematu leczenia hipotensyjnego (terapię można było po prostu zintensyfikować), o tyle większy wpływ na ciśnienie centralne, wykazany w badaniu CAFE, stanowi istotny argument na korzyść stosowania w pierwszym rzucie tego skojarzenia „nowych” leków hipotensyjnych, ponieważ parametr ten nie poddaje się prostej ocenie klinicznej.

Konkludując, doraźnym celem terapii hipotensyjnej jest nadal obniżenie ciśnienia obwodowego do określonych wcześniej wartości, ale za pomocą leków, które dają szansę na podobnie skuteczne obniżenie ciśnienia centralnego w aorcie, a co za tym idzie, istotne zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Jak dotąd, taką skuteczność wykazano w skojarzeniu amlodipina + perindopril.

Piśmiennictwo

1. Stulecie nadciśnienia tętniczego 1986–1996 pod red. Postela-Vinaya. Via Medica, Gdańsk 1998.
2. Dahlöf B., Sever P., Poulter N. wsp. The ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with antihypertensi-

- ve regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering ARM (ASCOT-BPLA); a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
3. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1008.
4. Poulter N.R., Wedel H., Dahlof B. i wsp. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–913.
5. Safar M.E., Blacher J., Pannier B. i wsp. Central blood pressure and mortality in end-stage renal failure. *Hypertension* 2002; 39: 735–738.
6. Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Bryniarski L. i wsp. Fractional diastolic and systolic pressure in the ascending aorta are related to the extent of coronary artery disease. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 641–646.
7. London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M., Safar M.E. Mechanism's of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 92–99.
8. Dhakam Z., McEniery C.M., Yasmin i wsp. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 214–219.
9. Asmar R.G., Topouchian J., Crisan O. i wsp. Reversal of abnormalities by long-term antihypertensive therapy in a large population. The Complot study. *J. Hypertens.* 1999; 17 (supl. 3): S59.
10. Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 118–123.
11. Pepine C., Handberg E., Cooper R. i wsp. A Calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST); a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 390: 2805–2816.
12. Grajek S. The landscape after PEACE: do all ACE inhibitors act in an identical way? *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (2): 265–274.
13. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
14. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet.* 2005; 366: 1545–1553.
15. BHS Guidelines for management of hypertension in adults in primary care. 12 June 2006. www.bhsoc.org.uk
16. Papaioannou T.G., Karatzis E.N., Papamichael C.M. i wsp. Circadian variation of arterial pressure wave reflections. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 259–263.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii,
Angiologii i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–82, faks: (061) 854–90–86
e-mail: tykarski@o2.pl