

Krzywa J — mit czy rzeczywistość?

J-curve — myth or reality?

Summary

Fundamental purpose of therapy in hypertensive patients is reduction of blood pressure and prevention of cardiovascular morbidity and mortality associated with hypertension. Despite many achievements in hypotensive therapy hypertensive patients are still at increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. Reasonable is affirmation that intensive therapy will bring more benefits in this group of patients. However there is J curve theory suggesting, that excessive drop of blood pressure, below certain level can increase cardiovascular risk, especially in hypertensive patients with coronary heart disease. Discussion about existence of J curve relationship has lasted for near 25 years, still raising many doubts, which have been initiated by Stewart and Cruickshank publications. Despite numerous criticism of research suggesting harmful capability of excessive blood pressure reduction, J curve relationship still remains unsolved. Prospective studies in the late '80 and in '90 which were conducted to give final explanation of J curve theory and supply answers how far in clinical practice we should lower blood pressure to achieve maximal benefit of hypotensive therapy. HOT study was the research everybody hoped will explain J curve problem. However, authors did not reach the answer concerning J curve relationship between blood pressure reduction and cardiovascular risk. Analysis of results of INVEST study has supplied apologists of this theory next arguments confirming J curve existence which were presented by Franz Messerli on this years Congress of American Society of Cardiology.

So after analysis of many clinical trials especially INVEST study the conclusion that excessive blood pressure reduction among hypertensive patients with coronary heart dis-

ease may increase risk of myocardial infarction seems to be reasonable.

key words: J-curve, arterial hypertension, coronary heart disease, myocardial infarction

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 3, pages 191–195.

Wstęp

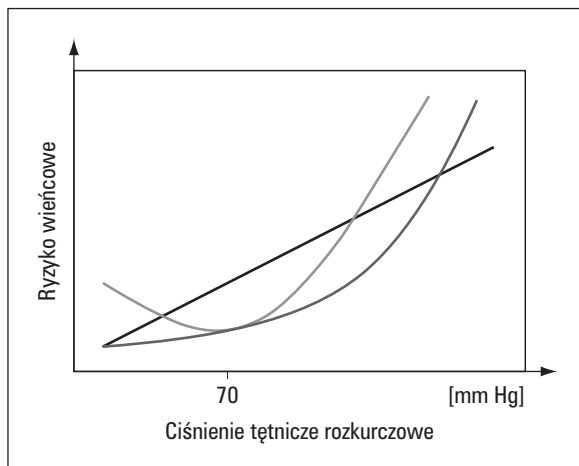
Kontrowersje dotyczące teorii tak zwanej „krzywej J” trwają już od około 25 lat. Dyskusje na temat tej koncepcji zapoczątkował Stewart wynikami pracy opublikowanej w 1979 roku.

W małej retrospektywnej analizie przeprowadzonej przez Stewarta w grupie 169 pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym względne ryzyko zawału serca u pacjentów, u których uzyskano redukcję ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) poniżej 90 mm Hg, było ponad 5-krotnie większe niż w grupie osób z DBP w zakresie 100–109 mm Hg [1]. Istnienie krzywej J oraz punktu J w okolicy wartości 85 mm Hg DBP sugerował również w 1987 roku Cruickshank, który w retrospektywnej analizie w grupie 902 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazał wzrost ryzyka zgonu z powodu zawału serca w grupie pacjentów obciążonych chorobą wieńcową, u których uzyskano redukcję DBP do wartości ≤ 85 mm Hg [2]. W następnym badaniu analizującym dostępne wówczas dane Farnett i wsp. także sugerowali istnienie punktu J w okolicy 85 mm Hg DBP [3]. W innym otwartym, retrospektywnym, nierandomizowanym badaniu w grupie 484 pacjentów w średnim wieku 78 lat Merlo i wsp. wykazali 4-krotny wzrost ryzyka zawału serca w podgrupie osób z wartościami DBP poniżej 90 mm Hg [4]. Analiza wyników tych badań doprowadziła do wniosku, że redukcja ciśnienia tętniczego poniżej pewnego poziomu może spowodować

Adres do korespondencji: dr med. Wojciech Sobiczewski
I Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel./faks: (058) 346–12–01
e-mail: wsobiczewski@poczta.onet.pl



Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851



Rycina 1. Zależność o charakterze krzywej J między ciśnieniem tętniczym a ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych

Figure 1. A J-curve relationship between blood pressure and risk of cardiovascular complications

wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a zależność ta przyjmuje charakterystyczny kształt „krzywej J” (ryc. 1).

Teoria ta wzbudziła wątpliwości dotyczące praktyki klinicznej, skłaniając do pytań jak intensywnie należy obniżać ciśnienie tętnicze podczas terapii hipotensyjnej oraz czy słuszne jest twierdzenie „czym niżej, tym lepiej”. Wiele z tych badań budziło uzasadnioną krytykę z powodów metodologicznych, takich jak: nieodpowiednia analiza statystyczna czy pozostawienie poza obrębem obserwacji znacznej liczby pacjentów, ale głównie krytykowano te badania za otwarty, retrospektywny charakter oraz brak randomizacji chorych.

Badania kliniczne

Znaczenie i skuteczność terapii hipotensyjnej w zapobieganiu powikłaniom nadciśnienia tętniczego ponad wszelką wątpliwość udowodniono już 30 lat temu. Mimo że krytykowano badania, które sugerowały możliwość szkodliwego wpływu nadmiernego obniżenia ciśnienia podczas terapii hipotensyjnej, problem krzywej J pozostawał i nadal pozostaje nierozwiązany. Pod koniec lat 80. oraz w latach 90. XX wieku przeprowadzono badania prospektywne, mające na celu ostateczne wyjaśnienie teorii krzywej J oraz wskazanie, do jakich wartości należy obniżać ciśnienie tętnicze, aby uzyskać maksymalne korzyści z leczenia hipotensyjnego.

Badaniami, które miały wyjaśnić ten problem, były szwedzkie badanie *Behandla Blodtryk Bättre* — *Treat Blood Pressure Better* (BBB) oraz badanie

Hypertension Optimal Treatment (HOT). Wartościowych informacji dostarczyły również wyniki badania *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) [5–7].

Badanie BBB przeprowadzono w grupie 2127 pacjentów wieku 45–67 lat, leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Kryterium włączenia do badania była wartość DBP w zakresie 90–100 mm Hg w jednym z trzech kolejnych pomiarów. Losowo pacjentów przydzielono do grupy o niezmienionym leczeniu lub do grupy intensywnej terapii hipotensyjnej, której celem była redukcja DBP do wartości ≤ 80 mm Hg. W grupie o niezmienionym leczeniu celem było utrzymanie wartości DBP w zakresie 90–100 mm Hg. Badanie BBB miało odpowiedzieć na pytanie czy przez intensyfikację terapii hipotensyjnej można uzyskać większą redukcję ciśnienia tętniczego bez wzrostu ryzyka powikłań lub poważnych działań niepożądanych oraz czy dalsza redukcja DBP wiąże się ze wzrostem, czy też ze spadkiem ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej. Wyniki badania opublikowano w 1994 roku. Różnica średniego DBP między badanymi grupami wynosiła 7–8 mm Hg, uzyskano ją dzięki intensyfikacji leczenia farmakologicznego i utrzymywała się przez okres ponad 4 lat. Oceniając kryteria oceny badania — udar mózgu oraz zawał serca — badane grupy nie różniły się istotnie między sobą, a liczba incydentów w poszczególnych grupach pacjentów była zbliżona. Na podstawie tego badania postawiono wniosek, że intensyfikacja leczenia farmakologicznego umożliwia dalszą redukcję ciśnienia tętniczego wśród pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego i nie powoduje wzrostu działań niepożądanych. Jednak redukcja ciśnienia tętniczego nie poprawiła rokowania i oczekiwanego spadku powikłań sercowo-naczyniowych. Prawdopodobnie 4-letnia obserwacja grupy 2127 pacjentów była zbyt krótka, aby można było udzielić odpowiedzi na tak istotne pytanie [5].

Badanie BBB, które miało wyjaśnić kontrowersje i wątpliwości związane z teorią krzywej J, nie zbliżyło badaczy do rozwiązania tego problemu. W związku z tym większe nadzieje wyjaśnienia tej koncepcji wiązano z badaniem HOT.

Badanie HOT było prospektywnym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniem przeprowadzonym w grupie 18 790 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (DBP 100–115 mm Hg) w wieku 50–80 lat. Zasadniczymi celami badania były wyznaczenie optymalnej wartości DBP oraz ocena potencjalnych korzyści dołączenia 75 mg kwasu acetylosalicylowego do terapii przeciwnadciśnieniowej. Średni czas obserwacji wyniósł 3,8 roku. Pacjentów podzielono na trzy grupy, w których celem było osiągnięcie wyznaczonych warto-

ści DBP (≤ 90 , ≤ 85 i ≤ 80 mm Hg). Niestety, nie osiągnięto docelowej różnicy ciśnień między badanymi grupami. Opublikowane w 1998 roku wyniki badania HOT wykazały, że najmniejsze ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (udaru mózgu, zawału serca, innych przyczyn zgonów sercowo-naczyniowych) występuje przy wartości DBP wynoszącej 82,6 mm Hg. Redukcja DBP poniżej tego poziomu nie spowodowała dalszego zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu tym nie zaobserwowano również wzrostu powikłań sercowo-naczyniowych, czyli zjawiska krzywej J w grupie pacjentów, u których uzyskano obniżenie DBP do wartości 70 mm Hg. Szczegółne korzyści wykazano w grupie pacjentów z DBP poniżej 80 mm Hg obciążonych cukrzycą, uzyskując 51-procentową redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą, w której uzyskano redukcję DBP poniżej 90 mm Hg [6].

Wyniki badania HOT były dużym sukcesem, ale jednocześnie wielkim rozczarowaniem. Autorom badania niewątpliwie nie udało się uzyskać odpowiedzi na zasadnicze pytanie oraz osiągnąć pierwotnego celu badania ani wyjaśnić kontrowersyjnego problemu istnienia krzywej J. Sukcesem badania niewątpliwie było uzyskanie redukcji DBP średnio o 22–26 mm Hg oraz skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) średnio o 26–30 mm Hg oraz dostarczenie dowodu o skuteczności intensywnej terapii hipotensyjnej w zmniejszeniu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, szczególnie w podgrupie pacjentów obciążonych cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, co potwierdziło również badanie *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [8].

Na podstawie analizy nowych danych dotyczących badania HOT Cruickshank poddaje w wątpliwość wnioski, który dotyczy bezpieczeństwa intensywnej obniżania DBP. Powodem był brak szczegółowych informacji na temat grupy 3080 pacjentów z niedokrwieniem mięśnia sercowego, a więc zasadniczej grupy dla rozważań dotyczących krzywej J. Udostępnienie tych danych potwierdziło obecność zależności o charakterze krzywej J między częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych a poziomem DBP w grupie pacjentów z niedokrwieniem mięśnia sercowego oraz brak takiej zależności w grupie osób bez choroby wieńcowej [9–12].

Patofizjologiczne podstawy teorii krzywej J

Teoretyczne założenia patofizjologicznego mechanizmu krzywej J wskazują na możliwość powstania deficytu tlenowego i niedokrwienia mięśnia ser-

cowego w wyniku nadmiernego obniżenia DBP, przekraczającego możliwości autoregulacji krążenia wieńcowego. Specyfika tego krążenia polega na fazowym przepływie i stałej ekstrakcji tlenu z przepływającej krwi. Tkanka mięśnia sercowego w spoczynku odzyskuje z krwi tętniczej prawie maksymalną ilość tlenu (65–75%, podczas gdy średnia w całym organizmie wynosi około 25%), dlatego jego zużycie przez mięsień sercowy, którego waga wynosi zaledwie 0,4% masy całego ciała, stanowi aż 11% tlenu zużywanego przez cały organizm (270 ml/min).

Serce jest narządem, który nie może magazynować energii, dlatego też dla jego sprawnego funkcjonowania jako pompy niezbędne jest utrzymanie bilansu energetycznego i zachowanie równowagi między zaopatrzeniem i zużyciem tlenu. Fizjologicznym mechanizmem kompensacyjnym zwiększonego zapotrzebowania serca na tlen jest zwiększenie objętości krwi przepływającej przez mięsień sercowy. W zdrowym sercu proces ten ma charakter liniowy i rośnie proporcjonalnie do zwiększonego wysiłku w mechanizmie preferencyjnego rozkurczu tętniczek mikrokrążenia, spadku oporu naczyniowego w tym obszarze i w konsekwencji wzrostu całkowitego przepływu wieńcowego. Mechanizm autoregulacji krążenia wieńcowego ulega znacznemu upośledzeniu w wyniku istotnego zwężenia tętnic wieńcowych (zwężenie organiczne, skurcz tętnicy, miejscowe zmiany zakrzepowo-zatorowe), a szczególnie zmian miażdżycowych z jednoczesnym uszkodzeniem czynności śródbłonka. Zasadnicze znaczenie dla zaburzenia mechanizmu regulacji wieńcowej oraz istotnego zmniejszenia rezerwy wieńcowej ma zwężenie światła tętnicy przekraczające 80%, które powoduje obniżenie przepływu spoczynkowego oraz pogłębienie deficytu przepływu przy nawet niewielkim wysiłku. Należy również podkreślić, że niedokrwienie mięśnia sercowego rozwija się nie tylko w następstwie krytycznych zwężeń tętnic wieńcowych, ale również na skutek dysfunkcji śródbłonka dużych i małych tętnic wieńcowych, a czynnikami powodującymi zaburzenia tej funkcji są niewątpliwie miażdżycy, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz palenie tytoniu [13, 14].

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową oraz istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych stanowią prawdopodobnie grupę szczególnie wrażliwą na zaburzenia perfuzji i autoregulacji krążenia wieńcowego, wynikającego ze spadku ciśnienia tętniczego.

Trudności w ostatecznym wyjaśnieniu problemu istnienia krzywej J stwarzają niewątpliwie badania potwierdzające niekorzystne efekty nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego. Collins i Cruickshank u pa-

cientów z chorobą wieńcową i przerostem mięśnia lewej komory wykazali pogorszenie funkcji lewej komory oraz spadek frakcji wyrzutowej w następstwie obniżenia DBP [15]. Istotnym wsparciem dla zwolenników teorii krzywej J są wyniki badania Owensa i O'Briena, którzy w grupie pacjentów z chorobą wieńcową i wielolekową terapią hipotensyjną w tym samym czasie wykonali całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego oraz monitorowanie EKG metodą Holtera. W badaniu tym wykazano istotny związek incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego z nadmiernym obniżeniem DBP (< 65 mm Hg). Wysłano więc wniosek, że najprawdopodobniej istnieje związek przyczynowy między spadkiem DBP (nie SBP) a niedokrwieniem u pacjentów z chorobą wieńcową i niskim DBP spowodowanym terapią hipotensyjną [16].

McInnes podał kilka ciekawych argumentów przemawiających przeciw istnieniu krzywej J. Analiza pacjentów objętych badaniem *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) wykazała ciągłą liniową zależność między DBP a względnym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej [17]. Pacjenci w ostrym okresie po zawale serca leczeni β -adrenolitykami uzyskują korzyści mimo farmakologicznie wywołanego obniżenia DBP. Wyniki badań klinicznych wśród starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazały efekt krzywej J zarówno w grupie przyjmującej placebo, jak i w grupie leczonej. Spadek DBP jest raczej skutkiem niewydolności lewokomorowej niż wskaźnikiem zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [18].

Mimo trwającej już od 25 lat dyskusji i wielu badań klinicznych usiłujących wyjaśnić problem istnienia krzywej J wątpliwości nadal istnieją, a dyskusja co pewien czas się uaktywnia, gdy pojawiają się wyniki badań, które potwierdzają istnienie tego zjawiska. Franz Messerli, przedstawiając analizę wyników badania *The International Verapamil SR-Trandolapril Study* (INVEST) na tegorocznym (2004) kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC, *American College of Cardiology*) w Nowym Orleanie, zasugerował słuszność istnienia poddawanej wielokrotnie w wątpliwość teorii krzywej J.

Badanie INVEST przeprowadzono w grupie 22 576 pacjentów z chorobą wieńcową, intensywnie leczonych hipotensyjnie z powodu nadciśnienia tętniczego. Analiza wyników tej próby klinicznej wykazała, że obniżenie DBP poniżej 80 mm Hg w badanej grupie pacjentów powoduje istotny wzrost ryzyka zawału serca w porównaniu z pacjentami z wyższym DBP. Wzrost ryzyka zawału serca był podobny jak w grupie pacjentów z DBP \geq 110 mm Hg. Ryzyko zawału serca w grupie pacjentów z DBP poniżej 60 mm Hg wyniosło 14%, w zakresie 60–70 mm Hg — 6%, a w zakresie

70–90 mm Hg — 3%. W grupie pacjentów z DBP \geq 110 mm Hg ryzyko zawału serca wzrosło o 13%. Nie wykazano natomiast zależności typu J między spadkiem DBP a wzrostem ryzyka zawału serca. Na podstawie wyników badania INVEST postawiono wniosek, że wzrost ryzyka zawału serca wynikający z intensywnej terapii hipotensyjnej wśród pacjentów z chorobą wieńcową jest spowodowany upośledzeniem przepływu wieńcowego, co stanowi patofizjologiczne podstawy zjawiska krzywej J [19, 20].

Na podstawie wyników wielu badań, szczególnie ostatniej analizy badania INVEST, uzasadniony wydaje się wniosek, że nadmierne obniżanie DBP wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obciążonych chorobą wieńcową może zwiększyć ryzyko zawału serca.

Streszczenie

Zasadniczym celem terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest redukcja ciśnienia tętniczego i zapobieganie powikłaniom układu sercowo-naczyniowego związanym z nadciśnieniem. Mimo znacznych postępów w terapii hipotensyjnej nadal w praktyce klinicznej trudne jest osiągnięcie celu terapeutycznego, a pacjenci z nadciśnieniem tętniczym stanowią grupę zwiększonego ryzyka zawału serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Słuszne więc wydawać się może twierdzenie, iż bardziej intensywne terapię hipotensyjną przyniesie więcej korzyści w tej grupie pacjentów. Z drugiej jednak strony istnieje teoria sugerująca, że nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej pewnego poziomu może zwiększyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, a zależność ta przyjmuje charakterystyczny kształt krzywej J. Dyskusja na temat istnienia krzywej J trwa już od około 25 lat i nadal wzbudza wiele wątpliwości, które zapoczątkowali swoimi pracami Stewart i Cruickshank w latach 70. i 80 XX wieku. Jednak mimo krytyki badań sugerujących możliwość szkodliwego działania nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego podczas terapii hipotensyjnej, problem krzywej J pozostawał i nadal pozostaje nierozwiązany. Pod koniec lat 80. oraz w latach 90. przeprowadzono więc badania prospektywne, których celem było ostateczne wyjaśnienie teorii krzywej J i wskazanie, do jakich wartości należy obniżać ciśnienie tętnicze, aby uzyskać maksymalne korzyści z leczenia hipotensyjnego. Badaniem, które miało wyjaśnić ostatecznie problem istnienia krzywej J, było badanie HOT. Jednak jego autorom nie udało się uzyskać odpowiedzi dotyczącej tego problemu. Kolejnych argumentów potwierdzają-

cych istnienie krzywej J dostarczyła zwolennikom tej teorii analiza wyników badania INVEST, przedstawiona przez Franza Messerliego na tegorocznym kongresie ACC.

Podsumowując wyniki wielu badań, a w szczególności wyniki ostatniej analizy badania INVEST, uzasadniony wydaje się wniosek, że nadmierne obniżanie DBP wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obciążonych chorobą wieńcową może zwiększyć ryzyko zawału serca.

słowa kluczowe: krzywa J, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, zawał serca

Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 3, strony 191–195.

Piśmiennictwo

1. Stewart I.M. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979; 1: 861–865.
2. Cruickshank J.M., Thorp J.M., Zacharias F.J. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1: 581–584.
3. Farnett L., Mulrow C.D., Linn W.D., Lucey C.R., Tuley M.R. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. *JAMA* 1991; 265: 489–495.
4. Merlo J., Ranstam J., Liedholm H. i wsp. Incidence of myocardial infarction in elderly men being treated with antihypertensive therapy: population-based cohort study. *Br. Med. J.* 1996; 331: 457–461.
5. Hansson L. for the BBB Study Group. The BBB Study: The effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side effects, morbidity and mortality in „well-treated” hypertensive patients. *Blood Pressure* 1994; 3: 248–254.
6. The HOT Study Group. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study — A prospective study of the optimal therapeutic goal and the value of low-dose aspirine in antihypertensive treatment. *Blood Pressure* 1993; 2: 113–119.
7. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in The Elderly Program. *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br. Med. J.* 1998; 317: 713–720.
9. Cruickshank J.M. Antihypertensive Treatment and the J-curve. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2000; 14: 373–379.
10. Hansson L., Zanchetti A. on behalf of the HOT Executive Committee. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet* 1998; 352: 574–575.
11. Avanzini F., Marchioli R., Alli C., Tognoni G. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet* 1998; 352: 571–572.
12. Cruickshank J.M. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet* 1998; 352: 573–574.
13. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J. Am. Col. Cardiol.* 1997; 30: 325–333.
14. Choroba niedokrwienna serca. Gieca L. (red.). PZWL, Warszawa 1999.
15. Collins P., Cruickshank J.M., Keegan J., Fox K. Acute blood pressure reduction causes an impairment of left ventricular function in hypertensive patients with coronary heart disease and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 1991; 12 (supl.): 242.
16. Owens P., O'Brien E. Hypotension in patients with coronary disease: can profound hypotensive events cause myocardial ischaemic events? *Heart* 1999; 82: 477–481.
17. MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
18. McInnes G. The J-curve: a sceptic's viewpoint. *Dialogues Cardiol.* 1989; 1: 1–8.
19. Messerli F.H., Conti C.R., Hewkin A.C. i wsp. Low blood pressure is associated with increased mortality and cardiovascular morbidity (J-shaped curve) in treated hypertensive patients with coronary artery disease. Late Breaking Clinical Trials II. The American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session. New Orleans, Louisiana 2004.
20. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp. for the INVEST Investigators. 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; 290: 2805–2816.

