

Perindopryl – nieznane oblicza znanego leku

Perindopril – unknown face of a well-known drug

Maciej Krzysztof Kluk¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}

¹I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Perindopryl należy do inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) o wysokiej skuteczności hipotensyjnej oraz wielu korzystnych właściwościach wynikających z licznych efektów plejotropowych, z których znaczna część ujawnia się klinicznie, wzmacniając efekty kardio- i nefroprotektoryjne tego nowoczesnego leku. Do głównych działań plejotropowych należą: poprawa funkcji śródbłonna, zmniejszanie stresu oksydacyjnego, efekt przeciwzapalny, wpływ na równowagę między procesami pro- i przeciwzakrzepowymi, hamowanie patologicznej przebudowy ścian tętnic i lewej komory, obniżanie ciśnienia centralnego, wzrost insulinowrażliwości oraz inne efekty o mniejszej sile dowodów naukowych. Dzięki temu perindopryl osiąga bardzo korzystne wyniki w dużych badaniach oceniających kliniczny efekt działania leku w grupach chorych o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym oraz obciążonych metabolicznie, co znajduje swoje odbicie również w aktualnych zaleceniach towarzystw kardiologicznych. Lek ten nie jest jednakże pozbawiony działań niepożądanych charakterystycznych dla inhibitorów ACE, choć część z nich wydaje się mieć łagodniejszy przebieg niż w przypadku innych leków z tej grupy, co wpływa na korzystny profil bezpieczeństwa terapii.

Słowa kluczowe: perindopryl, efekty plejotropowe

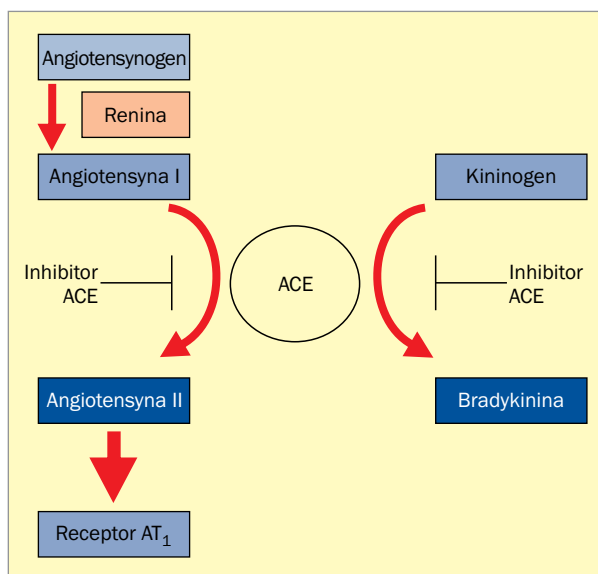
(Folia Cardiologica 2014; 9, 2: 173–178)

Wstęp

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), zwane też inhibitorami kininazy II, należą do podstawowych leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego pod względem ilości i jakości dowodów naukowych przytaczanych w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących leczenia chorób układu krążenia. W powszechnej świadomości leki te kojarzą się najczęściej z farmakoterapią nadciśnienia tętniczego, przewlekłej niewydolności serca (CHF, *chronic heart failure*) oraz okołozawałowej dysfunkcji skurczowej lewej komory [1–3]. Obecnie jest to liczna grupa substancji hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA,

renin–angiotensyn–aldosterone), których historia sięga roku 1970. Z jadu żmii brazylijskiej *Bothrops jararaca* wyizolowano wówczas pierwszy inhibitor ACE – teprotyd, posiadający strukturę nonapeptydu, zaś 6 lat później zsyntetyzowano pierwszy niepeptydowy lek z tej grupy – kaptopryl, co dało początek licznej rodzinie obecnie znanych substancji aktywnych. Oprócz inhibicji układu RAA leki te charakteryzują się również działaniem modulującym układ kalikreina–kininy poprzez inhibicję kininazy II i powodują zahamowanie degradacji bradykininy i wzmocnienie efektu naczyniorozszerzającego tej substancji. Wspomniane dwa główne mechanizmy aktywności biologicznej inhibitorów ACE (ryc. 1) są w dużej mierze odpowiedzialne za ich kardio- i nefroprotektoryjne działanie, stanowiące podstawę stosowania klinicznego tych leków, jak również za działania

Adres do korespondencji: lek. Maciej Krzysztof Kluk, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii w Kielcach, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: maciej.kluk@gmail.com



Rycina 1. Główne mechanizmy aktywności biologicznej inhibitorów konwertazy angiotensyny; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny

niepożądane stanowiące u części chorych wskazanie do zaprzestania leczenia. Zauważono, że pozytywne efekty działania inhibitorów ACE są większe także w zakresie wpływu na chorobę i śmiertelność sercowo-naczyniową niż przewidywane efekty wynikające z działania ściśle przeciwnadciśnieniowego, co może być związane z wieloma działaniami plejotropowymi, które wzmacniają siłę działania wspomnianych podstawowych mechanizmów działania inhibitorów ACE. Jednym z najlepiej przebadanych pod kątem skuteczności klinicznej oraz efektów plejotropowych inhibitorów ACE jest perindopryl, nowoczesna cząsteczka o korzystnych właściwościach farmakobiologicznych.

Właściwości farmakobiologiczne perindoprylu – wpływ na układ RAA i stężenie bradykininy

Inhibitory ACE wykazują różnice w zakresie powinowactwa do frakcji enzymu konwertującego angiotensynę I. Nowoczesne lipofilne cząsteczki, takie jak perindopryl, ramipryl i trandolapryl, charakteryzują się wyższą specyficnością wiązania z tkankową frakcją ACE (tzw. tkankowe inhibitory ACE), natomiast tradycyjne hydrofilne leki, takie jak enalapryl i kaptopryl, silnie wiążą się z frakcją osoczkową enzymu (tzw. osoczkowe inhibitory ACE) [4, 5]. Nie udowodniono do tej pory, aby istniały klinicznie istotne różnice pomiędzy obiema grupami inhibitorów ACE w redukcji chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, jednakże wiadomo, że leki z grupy tkankowych inhibitorów ACE charakteryzują się korzystniejszymi właściwościami farmakokinetycznymi głównie w zakresie długości okresu efektywnego działania hipotensyjnego, czyli wskaźnika T/P

(*through/peak ratio*), jak również większą zdolnością selektywnego wiązania bradykininy w porównaniu z inhibitorami osoczkowymi ACE, co może mieć znaczenie kliniczne [6].

Perindopryl jest prolekiem zawierającym grupę karboksylową, którego frakcja osoczkowa w 30–50% jest przekształcana przez wątrobowe esterazy w czynny metabolit – perindoprylat oraz w nieaktywne pochodne (w wyniku procesów dehydratacji i glukuronidacji), wydalone przez nerki. Perindoprylat osiąga stężenie maksymalne w osoczu po 3–7 godzinach od podania i wykazuje dwufazową kinetykę eliminacji: główny okres półtrwania wynosi 3–10 godzin dla frakcji osoczkowej, zaś 30–120 godzin dla frakcji tkankowej dzięki powolnej dysocjacji leku z połączeń z ACE działającą na lokalne tkankowe układy RAA. Lek ten ma wysokie powinowactwo do tkankowej frakcji ACE, podobnie jak ramipryl i trandolapryl. Tkankowe inhibitory ACE charakteryzują się długim czasem półtrwania związanym z korzystną dobową efektywnością hipotensyjną mierzona wskaźnikiem T/P. Perindopryl cechuje się najwyższą wśród inhibitorów ACE wartością wskaźnika T/P wynoszącą 87–100%, przy 50–60% dla ramiprylu, 50–100% dla trandolaprylu oraz tylko 10–60% dla osoczkowych inhibitorów ACE, takich jak enalapryl i kaptopryl. Jednocześnie bardzo istotną funkcjonalnie właściwością perindoprylu jest najwyższe, stwierdzone w dotychczas przeprowadzonych badaniach, powinowactwo do miejsc wiążących bradykininę w ACE. Miernikiem tej specyficzności jest wskaźnik selektywnego wiązania bradykinina/angiotensyna I, który dla perindoprylu wynosi 1,44, dla pozostałych tkankowych inhibitorów ACE również przekracza 1,0 (odpowiednio ramipryl – 1,16 i trandolapryl – 1,08), natomiast najniższą wartość przyjmuje dla osoczkowego inhibitora ACE, enalaprylu, i wynosi 1,0 (równowaga wiązania z bradykininą i angiotensyną I). Co więcej, porównując równoważne dawki i zdolności wiązania angiotensyny I wykazano, że perindoprylat posiada prawie o 50% większą zdolność wiązania bradykininy w porównaniu z enalaprylatem [6]. Zależności te udowodnili Ceconi i wsp., wskazując jednocześnie możliwe implikacje kliniczne wysokiej zdolności tkankowych inhibitorów ACE na czele z perindoprylem do hamowania rozkładu bradykininy [6]. Już w 2005 roku Moreau i wsp. dowiedli, że obniżona aktywność bradykininy mającej działanie przeciwzapalne i kardioprotekcyjne może brać udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego, CHF i zawału serca [7]. W badaniu *Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial Dysfunction and Neurohormonal Activation Trial* (PERTINENT), będącym subanalizą badania EUROPA, a przeprowadzonym przez Ceconi i wsp. w 2007 roku, wykazano, że roczna terapia choroby niedokrwiennej serca perindoprylem w dawce 8 mg dziennie skutkowała istotnym klinicznie wzrostem stężenia bradykininy (o 17%, $p < 0,05$) i równoległym spadkiem stężenia angiotensyny II (o 27%, $p < 0,05$) w porównaniu z placebo [8]. Wzrost stężenia bradykininy indukował istotny statystycznie wzrost poziomu

ekspresji genu dla śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) o 19% i wzrost aktywności tego enzymu o 27%, przy poziomach korelacji bradykinina–ekspresja genu dla syntazy NO oraz bradykinina–aktywność syntazy NO wynoszących odpowiednio $r = 0,45$ i $r = 0,43$ przy poziomie wnioskowania statystycznego $p < 0,05$. Wzrost stężenia NO w śródbłonku wykazuje efekt wazodylatacyjny, co klinicznie zmniejsza opór obwodowy i obciążenie następcze. Ponadto bradykinina hamuje adhezję monocytów (efekt przeciwważalny), aktywuje fibrynolizę poprzez wzrost aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (w 2002 roku udowodnił to Fogari i wsp. oraz rok później potwierdził Matsumo i wsp. [9, 10]), działa natriuretycznie bezpośrednio w cewkach nerkowych, spowalnia remodeling małych naczyń, redukuje stres oksydacyjny i działa ochronnie na śródbłonek poprzez hamowanie apoptozy komórek endotelium i miocytów [11, 12]. Jednym z ciekawych działań perindoprylu ujawniającego się dzięki aktywacji syntazy NO w komórkach astrogleju hipokampa jest również spowalnianie postępu zaburzeń poznawczych w mysich modelach choroby Alzheimera, co może w przyszłości pozwolić na rozszerzenie wskazań do stosowania tego leku także poza kardiologię [13].

Indukowany aktywnością inhibitora ACE wzrost stężenia bradykininy w łożysku płucnym wpływa prawdopodobnie na pojawienie się kaszlu jako jednego z działań niepożądanych terapii. Wysokie powinowactwo perindoprylu do miejsc wiążących bradykininę w ACE intuicyjnie powinno znacząco zwiększać częstość kaszlu jako powikłania leczenia tym lekiem, tymczasem Tumanan-Mendoza i wsp. wykazali, że perindopryl charakteryzuje się jednym z najniższych wskaźników występowania kaszlu w grupie inhibitorów ACE [14]. Wytłumaczenia tego pozornego paradoksu podjęli się Ceconi i wsp. w analizie wyników badania PERTINENT, stwierdzając, że pomimo wysokiego powinowactwa do bradykininy i istotnego wzrostu jej aktywności w przebiegu leczenia perindoprylem lek utrzymywał stężenia tej substancji w zakresach właściwych dla osób zdrowych, co może

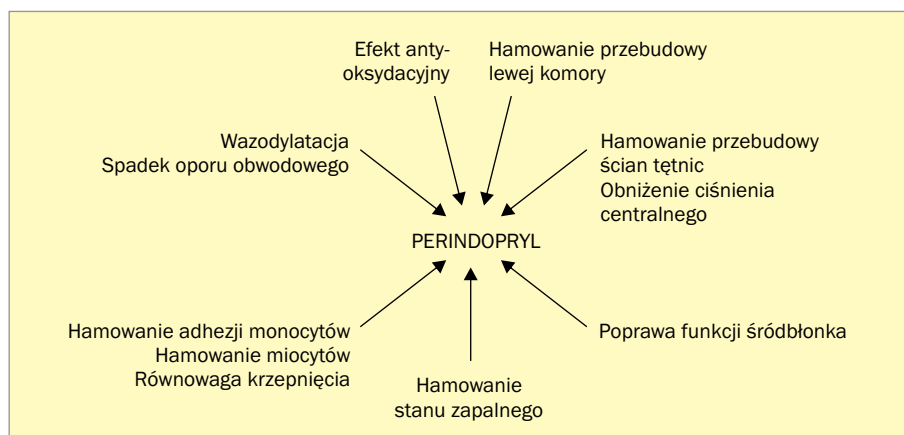
tłumaczyć niską częstość występowania kaszlu podczas terapii perindoprylem i sugeruje poszukiwanie dodatkowych czynników odpowiedzialnych za to powikłanie w przebiegu leczenia inhibitorami ACE [8].

Efekty plejotropowe perindoprylu — czy korzystny efekt hipotensyjny wystarczy?

Opierając się przede wszystkim na wynikach badania *EUROpean trial On reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease* (EUROPA), opublikowanych w 2003 roku, Campbell zauważył, że redukcja częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie terapii perindoprylem jest większa niż przewidywana wyłącznie dla działania obniżającego ciśnienie tętnicze [15, 16]. Oznacza to, że wspomniane efekty plejotropowe leku pozwalają na uzyskanie dodatkowych korzyści terapeutycznych poza głównym mechanizmem działania. Poznane dotychczas pozahipotensyjne działania inhibitorów ACE podsumowano w tabeli 1. Efekty plejotropowe dotyczące perindoprylu przedstawiono na rycinie 2. Jeden z podstawowych me-

Tabela 1. Działania plejotropowe inhibitorów konwertazy angiotensyny [6]

Angiotensyna II	Bradykinina
↓Skurcz naczyń	↑Rozkurcz naczyń
↓Adhezja monocytów	↑Hamowanie adhezji monocytów
↓Rozplem mięśniówki gładkiej naczyń	↑Ekspresja syntazy tlenu azotu
↓Trombogeneza	↑Fibrynoliza
↓Degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej	↑Wolne rodniki tlenowe
↓Wolne rodniki tlenowe	↑Hamowanie remodelingu
↓Funkcja śródbłonka	↑Funkcja śródbłonka



Rycina 2. Działania plejotropowe perindoprylu

chanizmów ich działania to efekt przeciwzapalny, jednakże większość badań w tym zakresie przeprowadzono u chorych z nadciśnieniem tętniczym i CHF często bez współistniejącej choroby wieńcowej, mającej istotną komponentę aktywacji procesów zapalnych. Wpływ inhibitorów ACE na procesy zapalne badano, uzyskując komórki zapalne od zdrowych osób [17]. Krysiak i wsp. przeprowadzili interesujące badanie, w którym porównywali tkankowy inhibitor ACE, perindopryl, z osoczymym inhibitorem ACE, enalaprylem, w zakresie efektów plejotropowych u 90 normotensyjnych pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (ekwiwalent fizjologicznego zapalenia) [17]. Ocenę i porównanie badanych parametrów przeprowadzono w 30. i 90. dniu terapii polegającej na podawaniu 20 mg/dobę enalaprylu lub 4 mg/dobę perindoprylu w porównaniu z placebo. Oba leki nie wykazały wpływu na wartości profilu lipidowego i profilu ciśnienia tętniczego u chorych normotensyjnych, natomiast perindopryl redukował istotnie stężenie białka chemotaktycznego dla monocytów (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*), utlenionych cząstek lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) i fibrynogenu, oba leki wpływały korzystnie, z przewagą perindoprylu, na stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) oraz interleukiny 10 (IL-10), natomiast perindopryl redukował istotnie stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) po 90. dniach terapii w porównaniu z neutralnym wpływem enalaprylu. Wyniki te wykazały silniejszy efekt przeciwzapalny, przeciwzakrzepowy i antyoksydacyjny perindoprylu w porównaniu z osoczymym inhibitorem ACE, natomiast korzystny wpływ perindoprylu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w postaci nadprodukcji PAI-1 i fibrynogenu może potencjalnie działać prewencyjnie odnośnie do ryzyka zdarzeń wieńcowych [17]. Neutralny wpływ na ciśnienie tętnicze u pacjentów normotensyjnych wskazuje na niskie ryzyko działań niepożądanych pod postacią hipotonii w tej grupie chorych. Z kolei Schindler i wsp. wykazali, że osoczowe inhibitory ACE (enalapryl, kaptopryl) w większym stopniu redukowały stężenie interleukiny 1 w porównaniu między innymi z perindoprylem [18]. Fogari i wsp. udowodnili, że perindopryl istotnie obniża stężenie fibrynogenu w stosunku do placebo, nie wykazano jednak, by był skuteczniejszy w tym zakresie w porównaniu z losartanem. Dowiedziono natomiast, że indukowany perindoprylem spadek stężenia fibrynogenu korelował istotnie ze wzrostem insulinowrażliwości u chorych z cechami zespołu metabolicznego [19]. Wzrost insulinowrażliwości wpływający na hamowanie progresji nefropatii cukrzycowej udowodnili również Polare i wsp. [20]. Kolejnym dowodem na korzystne efekty metaboliczne, w tym zmniejszenie insulinoporności u chorych z cukrzycą typu 2, jest praca Bricharda i wsp. [21]. Nefroprotektoryjne działanie perindoprylu polega również na istotnym względem placebo zmniejszeniu nasilenia

albuminurii, co wykazali u chorych z cukrzycą typu 1 i 2 Jerums i wsp. [22]. Do pozytywnych działań przeciwzakrzepowych można natomiast zaliczyć udowodnione przez Okrucka i wsp. [23] zmniejszenie stopnia agregacji płytek krwi indukowanej adrenaliną wraz z wydłużeniem terapii perindoprylem z tygodnia do miesiąca, co może pośrednio potwierdzać ochronny wpływ na śródbłonek i ścianę tętnic. Pomimo korzystnych obserwacji nie udało się do tej pory określić minimalnego skutecznego okresu ujawnienia się efektów plejotropowych inhibitorów ACE, w tym perindoprylu, jednakże wydaje się, że im dłuższy okres stosowania, tym korzystniejszy i stabilniejszy efekt może ujawnić się klinicznie (tab. 1, ryc. 1) [24].

Istotnym efektem plejotropowym perindoprylu wydaje się wspomniane ochronne działanie na funkcję śródbłonna, co wykazała grupa badaczy w badaniu *The Perindopril-Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial* (PERFECT), będącym subanalizą badania EUROPA [25]. Badanie trwające 3 lata miało charakter randomizowanej podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo, w którym oceniano wpływ długoterminowej terapii perindoprylem w dawce 8 mg/dobę na wskaźnik wazodylatacji indukowanej przepływem (FMD, *flow-mediated vasodilatation*), wykładnik funkcji śródbłonna. W grupie 333 chorych wykazano korzystny, choć nieistotny statystycznie wpływ perindoprylu na poprawę funkcji śródbłonna mierzoną wzrostem FMD po 36 miesiącach terapii. Wzrost FMD w grupie pacjentów otrzymujących perindopryl był o 0,55% wyższy niż w grupie placebo ($p = 0,23$) [25]. Ghiadoni i wsp. również wykazali korzystny wpływ terapii perindoprylem na FMD w porównaniu z nifedypiną, amlodypiną, atenololem, nebiwololem i telmisartanem [26]. Z kolei McFarlane i wsp. nie wykazali wpływu perindoprylu na FMD u chorych z cukrzycą typu 1 podczas 12-tygodniowej terapii. Badana grupa była jednak nieliczna ($n = 20$) [27].

Podobnie podkreśla się również protekcyjne działanie perindoprylu na ścianę tętnic. W badaniu *Perindopril'S Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiography and IntraVascular ultrasound Evaluation* (PERSPECTIVE) wykazano, że w populacji normotensyjnych chorych ze stabilną chorobą wieńcową stosowanie perindoprylu wpływa istotnie na zahamowanie, a przy zwiększeniu dawki także na regresję niezwapniałych blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [28, 29]. Antony i wsp. wykazali zwiększenie zdolności do autoregulacji tętnic wieńcowych pod wpływem perindoprylu [30], zaś Schwartzkopff i wsp. przedstawili efekt regresji włóknienia małych tętnic łożyska wieńcowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym podczas terapii hipotensyjnej perindoprylem [31]. Innym przykładem korzystnego wpływu inhibitorów ACE, w tym perindoprylu, na ścianę tętnic jest wpływ na ciśnienie centralne w dużych tętnicach. W przebiegu nadciśnienia tętniczego włóknista przebudowa ściany dużych tętnic skutkuje wzrostem sztywności, co w efekcie powoduje wzrost ciśnienia centralnego i związany z nim wzrost częstości zdarzeń

sercowo-naczyniowych, w tym udarów mózgu [32]. W wielu badaniach z zastosowaniem perindoprylu w schematach leczenia hipotensyjnego udowodniono, że lek ten wpływa istotnie na obniżenie ciśnienia centralnego przy często porównywalnym wpływie na obwodowe ciśnienie tętnicze i ciśnienie tętna, przy czym porównywano efekty hipotensyjne perindoprylu z atenololem (dla którego wykazano niekorzystny wpływ na ciśnienie centralne w skojarzeniu z diuretykiem w porównaniu z perindoprylem skojarzonym z amlodypiną w badaniu CAFE), antagonistami kanałów wapniowych i diuretykami [33]. Wpływ perindoprylu na zmniejszenie będącej miernikiem sztywności tętnic prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) wykazali Asmar i wsp. Po 2 miesiącach terapii PWV uległa zmniejszeniu o 0,9 m/s ($p < 0,001$) z tendencją do dalszej redukcji wraz z czasem leczenia [34]. W kontekście zmniejszenia sztywności tętnic mierzonej spadkiem PWV ważną obserwacją poczynili Lacouriere i wsp., stwierdzając, że efekt hipotensyjny perindoprylu wykazuje korelację ze spadkiem PWV tylko w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii, późniejszy dalszy spadek tego parametru i związanej z nim sztywności tętnic staje się niezależny od spadku ciśnienia tętniczego, na co mogą wpływać plejotropowe efekty działania leku [35]. Perindopryl wpływa ponadto nie tylko na hamowanie patologicznej przebudowy ściany tętnic, ale również wy-

kazuje działanie spowalniające pozawalową przebudowę mięśnia lewej komory, co wykazano w badaniu *Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction* (PREAMI) na grupie 1252 chorych powyżej 65. roku życia [36]. Wspominane już wcześniej korzystne skojarzenie perindoprylu z indapamidem wpływa również korzystnie na redukcję masy lewej komory w porównaniu z atenololem [37], a także enalaprylem [38]. Pozwala bowiem na lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego szczególnie u chorych z nadciśnieniem tętniczym umiarkowanego i ciężkiego stopnia, jest neutralne metabolicznie pod względem wpływu na gospodarkę węglowodanową i lipidową, a także skuteczne hipotensyjnie [33].

Często cytowane dowody kliniczne z dużych badań zdecydowanie potwierdzają efektywność opisywanych powyżej działań. Perindopryl to „bohater” znanych prób klinicznych przeprowadzonych w dużych grupach pacjentów: EUROPA, PROGRESS, ADVANCE, HYVET oraz licznych metaanaliz w różnych populacjach (np. van Vark [39] w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym). Co istotne, wyniki te są jednoznaczne i pozytywne.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Perindopril is a very effective ACE inhibitor having numerous beneficial features based on pleiotropic effects which are clinically relevant and enhance cardioprotective and nephroprotective effects of this modern drug. The main pleiotropic effects of perindopril are: improvement of endothelium function, reduction of oxidative stress, antiinflammatory effect, pro- and antifibrinolytic effects, inhibition of vessel and left ventricle wall remodelling, reduction of central hypertension, increasing sensitivity to insulin. Perindopril was proved to be very effective in various clinical trials, especially in patients with high risk of cardiovascular events, which is also reflected in European Society of Cardiology recommendations. Perindopril is not free from adverse effects, but they seem to be milder when compared to other ACE inhibitors; therefore perindopril may be considered a safe drug.

Key words: perindopril, pleiotropic effects

(Folia Cardiologica 2014; 9, 2: 173–178)

Piśmiennictwo

- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013; 31: 1281–1357.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2012; 14: 803–869.
- Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytuczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn. Tętn.* 2011; 15: 55–92.
- Jędrusik P., Lewandowski J. Inhibitory konwertazy angiotensyny — 33 pytania i odpowiedzi. Medical Education, Warszawa 2009.
- Filipiak K.J., Niewada M. Efekt klasy a inhibitory konwertazy angiotensyny. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2001; 3: 329–336.
- Ceconi C., Francolini G., Olivares A. i wsp. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 577: 1–6.
- Moreau M.E., Garbacki N., Molinaro G. i wsp. 2005. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J. Pharmacol. Sci.* 2005; 99: 6–38.
- Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J. i wsp. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc. Res.* 2007; 73: 237–246.

9. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. i wsp. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 316–320.
10. Matsumo T., Minai K., Horie H. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibition but not angiotensin II type 1 receptor antagonism augments coronary release of tissue plasminogen activator in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1373–1379.
11. Bertrand M.E. Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors: a review of recent trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1559–1569.
12. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2005; 3: 15–29.
13. Dong Y.F., Kataoka K., Tokutomi Y., Nako H. i wsp. Perindopril, a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevents cognitive impairment in mouse models of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2011; 25: 2911–2920.
14. Tumanan-Mendoza B.A., Dansb A.L., Lucienne Villacinc L., Mendozad V.L. Dechallenge and rechallenge method showed different incidences of cough among four ACE-Is. *J. Clin. Epidemiol.* 2007; 60: 547–553.
15. Fox K.M. EUROpean trial On reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
16. Campbell D.J. A review of perindopril in the reduction of cardiovascular events. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2006; 2: 117–124.
17. Krysiak R., Okopień B. Pleiotropic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in normotensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol. Rep.* 2008; 60: 514–523.
18. Schindler R., Dinarello C.A., Koch K.M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors suppress synthesis of tumour necrosis factor and interleukin 1 by human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine* 1995; 7: 526–533.
19. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. i wsp. Ace inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J. Cardiovascular. Pharmacol.* 1998; 32: 616–620.
20. Pollare T., Lithell H., Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and capropril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 868–873.
21. Brichard S.M., Santoni J.P., Thomas J.R. i wsp. Long term reduction of microalbuminuria after 1 year of angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. *Diab. Metab.* 1989; 16: 30–36.
22. Jerums G., Allen T.J., Campbell D.J. i wsp. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 890–899.
23. Okrucka A., Pechan J., Kratochvilova H. Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet functions in essential hypertension. *Platelets* 1998; 9: 63–67.
24. Dendorfer A., Dominiak P., Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005; 170: 407–442.
25. Bots M.L., Remme W.J., Luscher T.F., Fox K.M.; and EUROPA-PERFECT Investigators. ACE Inhibition and Endothelial Function: main findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007; 21: 269–279.
26. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. i wsp. Different effects of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281–1286.
27. McFarlane R., McCredie R.J., Bonney M.A. i wsp. Angiotensin converting enzyme inhibition and arterial endothelial function in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1999; 16: 62–66.
28. Rodriguez-Granillo G.A., Vos J., Bruining N.; and Investigators of the EUROPA Study. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 159–163.
29. Bruining S.N., de Winter S., Roelandt J.R.; and EUROPA/PERSPECTIVE Investigators. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance of atherosclerosis progression/regression studies. *Coron. Artery Dis.* 2009; 20: 409–414.
30. Antony I., Chemla D., Lerebours G., Nitenberg A. Restoration of flow-dependent coronary dilation by ACE inhibition improves papaverine-induced maximal coronary blood flow in hypertensive patients: demonstration that large epicardial coronary arteries are more than conductance vessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 36: 570–576.
31. Schwartzkopf B., Brehm M., Mundhenke M., Strauer B.E. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 220–225.
32. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
33. Jankowski P., Dębicka-Dąbrowska D., Kawecka-Jaszcz K. Wpływ leków przeciwnadciśnieniowych na obwodowe i centralne ciśnienie tętnicze – co lekarz praktyk wiedzieć powinien? *Chor. Ser. Nacz.* 2008; 5: 209–214.
34. Asmar R., Topouchian J., Pannier B., Benetos A., Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 813–814.
35. Strippoli G.F., Craig M., Deeks J.J., Schena F.P., Craig J.C. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and real outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *Br. Med. J.* 2004; 329: 828.
36. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 659–666.
37. de Luca N., Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.F., Safar M.E.; REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1623–1630.
38. Dahlöf B., Gosse P., Guéret P. i wsp. Perindopril/indapamide combination analapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2063–2070.
39. van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2088–2097.