

Korzyści ze stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w terapii chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z chorobą układu sercowo-naczyniowego — miejsce trandolaprilu

Benefits of treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with hypertension coexisting with cardiovascular disease — is there a place for trandolapril?

Andrzej Januszewicz, Aleksander Prejbisz

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

WPROWADZENIE

W opublikowanych w ostatnich latach wytycznych — zarówno rodzimych, jak i europejskich — podkreśla się konieczność wyboru leku hipotensyjnego w terapii nadciśnienia tętniczego nie tylko na podstawie skuteczności hipotensyjnej, ale także w odniesieniu do korzystnego wpływu na regresję subklinicznych uszkodzeń narządowych i zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie bez znaczenia pozostaje również wpływ na metabolizm glukozy i lipidów, a także profil tolerancji stosowanego leczenia. Wszystkie te czynniki nabierają szczególnego znaczenia u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego [1–5].

Jedną z grup leków hipotensyjnych o udokumentowanych licznych korzyściach w terapii nadciśnienia tętniczego, a także chorób układu sercowo-naczyniowego są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE). W czasie dwóch ostatnich dekad ich zastosowanie przeżyło ewolucję. Wprowadzono je do stosowania jako skuteczne leki hipotensyjne w monoterapii i leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego. Następnie wykazano korzystny wpływ leków z tej grupy na subkliniczne uszkodzenia narządowe nadciśnienia tętniczego. Potem, w dużych programach klinicznych zakończonych w pierwszym 10-leciu XXI w., dowiedziono, że korzyści z podawania inhibitorów ACE wiążą się ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego nie tylko u chorych na nadciśnienie tętnicze, ale również u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego — po przebyłym udarze mózgu, z chorobą wieńcową lub z niewydolnością serca [6–11].

W prezentowanym artykule, na przykładzie trandolaprilu, omówiono korzyści z leczenia inhibitorem ACE u chorych na

nadciśnienie tętnicze, a zwłaszcza u osób, u których współistnieje ono z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

SKUTECZNOŚĆ HIPOTENSYJNA INHIBITORÓW ACE

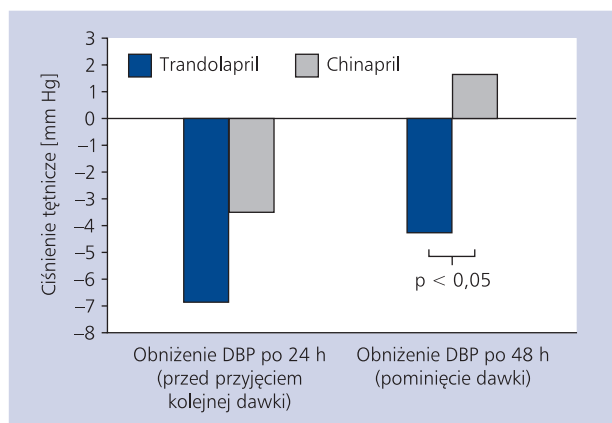
Inhibitory ACE stosuje się w monoterapii i leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego. Dotychczasowe obserwacje kliniczne wskazują na zasadność ich podawania w jednej dawce dobowej (większość preparatów) ze względu na długotrwały efekt hipotensyjny, co może ułatwić systematyczne prowadzenie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Skuteczność hipotensyjną omawianej grupy leków potwierdzono również w badaniach z całodobową rejestracją ciśnienia [12]. Ocena tą metodą pozwala na oszacowanie wskaźnika *trough/peak* (T/P), który służy do oceny, jak duża część maksymalnego efektu hipotensyjnego jest obserwowana po 24 godzinach od podania leku. Przyjmuje się, że leki stosowane raz na dobę powinny się charakteryzować wskaźnikiem T/P przekraczającym 50%. Analiza Zannada i wsp. [13], którą objęto badania kliniczne z zastosowaniem różnych inhibitorów ACE, wykazała, że omawiany przedstawiciel leków z tej grupy — trandolapril — charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem T/P, mieszczącym się w zakresie 50–100%; średnio wynosił 84%.

Długość okresu utrzymywania się efektu hipotensyjnego trandolaprilu u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym oceniono w badaniu THOR, którym objęto 2871 chorych. Przez 4 tygodnie badani otrzymywali trandolapril w dawce 2 mg na dobę raz dziennie. Potwierdzono istotny efekt hipotensyjny leku 24 i 48 godzin po podaniu ostatniej dawki [14]. Należy odnotować również badanie Radauceanu i wsp. [15], w którym uczestniczyło 92 chorych

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksander Prejbisz, Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel: +48 22 3434 346, faks: +48 22 3434 517, e-mail: aprejbisz@ikard.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Efekt hipotensyjny trandolaprilu (2 mg) i chinaprilu (20 mg) przed przyjęciem kolejnej dawki (24 h od ostatniej) i w przypadku pominięcia dawki (48 h od ostatniej dawki). Opracowano na podstawie [15]; DBP — ciśnienie rozkurczowe

na łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze. Losowo przydzielano ich do dwóch grup: otrzymującej trandolapril (2 mg) lub przyjmującej chinapril (20 mg). Udowodniono, że wskaźniki T/P ocenianych inhibitorów ACE wynosiły 85% i 62%. Dodatkowo po pominięciu dawki efekt hipotensyjny wciąż był obserwowany w przypadku trandolaprilu, natomiast w przypadku chinaprilu stwierdzano brak efektu hipotensyjnego 48 godzin po podaniu ostatniej dawki leku (ryc. 1) [15].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA INHIBITORÓW ACE

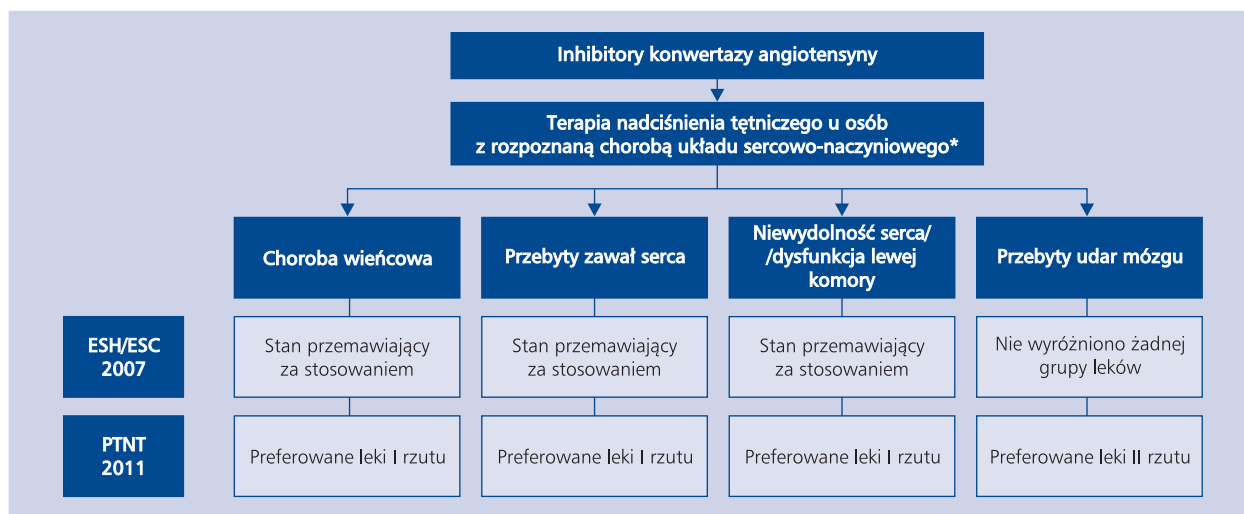
Zgodnie z zaleceniami *European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2007 r. i z 2013 r. oraz zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciś-

nienia Tętniczego (PTNT) z 2011 r. inhibitory ACE należą do głównych grup leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. W dokumentach ESH/ESC oraz PTNT szeroko omówiono korzyści i możliwości zastosowania tej grupy leków w terapii nadciśnienia tętniczego współistniejącego z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (ryc. 2). Sytuacje, w których bardziej korzystne niż zastosowanie inhibitorów ACE może być podawanie innych grup leków hipotensyjnych, zgodnie z omawianymi wytycznymi, podsumowano w tabeli 1 [4, 5].

WPLYW INHIBITORÓW ACE NA PROFIL WĘGLOWODANOWY

Omawiając miejsce inhibitorów ACE w terapii chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, należy podkreślić, że leki te nie wywierają niekorzystnego wpływu na metabolizm glukozy, a nawet w wielu badaniach klinicznych wykazano ich korzystne działanie na przemianę węglowodanową [16–18].

W metaanalizie badań klinicznych Elliot i Meyer [18] dowiedli, że — w porównaniu z chorymi leczonymi diuretykiem (grupa referencyjna) — względne zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy w trakcie stosowania inhibitorów ACE wyniosło –33% w grupach leczonych właśnie inhibitorem ACE. Warto również odnotować wyniki interesującego randomizowanego badania klinicznego STAR, którym objęto 240 chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z zespołem metabolicznym (obowiązkowym kryterium włączenia było nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo). Chorych losowo przydzielono do dwóch grup poddanych leczeniu skojarzonemu: inhibitorem ACE — trandolaprilem i antagonistą wapnia — werapamillem lub antagonistą receptora angiotensyny II — losartanem i diuretykiem tiazydowym — hydrochlorotiazidem. Stwierdzono,



Rycina 2. Miejsce inhibitorów konwertazy angiotensyny w terapii nadciśnienia tętniczego współistniejącego z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego — wytyczne ESH/ESC z 2007 r. oraz PTNT z 2011 r. [1, 4]; *wybrane sytuacje

Tabela 1. Stany przemawiające za stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) wg wytycznych ESH/ESC z 2013 r., a także stany kliniczne będące wskazaniami dodatkowymi do ich zastosowania jako leków I lub II rzutu wg wytycznych PTNT z 2011 r. — wyróżniono sytuacje związane z podawaniem inhibitorów ACE u osób z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego [4, 5]

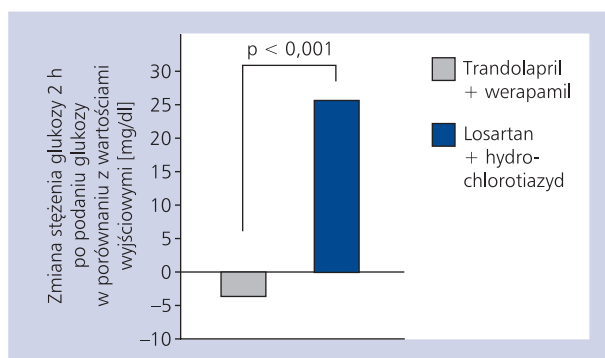
Stany przemawiające za stosowaniem inhibitorów ACE — zalecenia ESH/ESC z 2013 r.	Stany kliniczne będące wskazaniami dodatkowymi do zastosowania inhibitorów ACE — zalecenia PTNT z 2011 r.
Przerost lewej komory	Preferowane w leczeniu I rzutu:
Bezobjawowa miażdżycza	przerost lewej komory
Mikroalbuminuria	przebyty zawał serca
Niewydolność nerek	niewydolność serca
Przebyty zawał serca	choroba niedokrwienna serca*
Niewydolność serca	zespół metaboliczny
Prewencja migotania przedsionków**	cukrzyca
Schyłkowa niewydolność nerek/białkomocz	albuminuria/białkomocz
Choroba tętnic obwodowych	przewlekła choroba nerek/cukrzycowa/niecukrzycowa choroba nerek
Cukrzyca	niewydolność nerek
Zespół metaboliczny	zaburzenia potencji
	Preferowane w leczeniu II rzutu:
	przebyty udar mózgu
	nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku
	nadciśnienie tętnicze u osób po 80. rż.
	izolowane nadciśnienie skurczowe

*Preferowane perindopril i ramipril; **Rozważenie

że leczenie trandolapilem i werapilem w porównaniu ze stosowaniem losartanu i hydrochlorotiazidu charakteryzowało się brakiem niekorzystnego wpływu na parametry gospodarki węglowodanowej, ocenianej na podstawie stężenia glukozy w 2. godzinie testu doustnego obciążenia glukozą (ryc. 3), stężenia insuliny oraz odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). W grupie leczonej werapilem i trandolapilem obserwowano mniejszą częstość nowych przypadków cukrzycy niż w grupie leczonej losartanem i hydrochlorotiazidem [20].

INHIBITORY ACE W TERAPII CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2

Szczególną rolę inhibitorów ACE odgrywają w terapii nadciśnienia tętniczego współistniejącego z cukrzycą. Na zainteresowanie zasługuje badanie BENEDICT, do którego włączono 1204 chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z cukrzycą typu 2 oraz normoalbuminurią. W 4-letniej obserwacji oceniano wpływ inhibitora ACE (trandolaprilu), antagonisty wapnia (werapamilu) oraz leczenia skojarzonego przedstawicielami obu grup leków hipotensyjnych na zwiększenie albuminurii w badanej grupie chorych. W porównaniu z placebo korzystny wpływ, wyrażający się w zapobieganiu mikroalbuminurii, obserwowano jedynie u chorych, u których terapia była oparta na stosowaniu inhibitora ACE [21]. Należy również przywołać inną interesującą analizę tego badania, w której wykazano, że stosowanie trandolaprilu wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia



Rycina 3. Badanie STAR (*Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance*) — wpływ leczenia skojarzonego trandolapilem i werapilem lub losartanem i hydrochlorotiazidem na stężenie glukozy w 2. godzinie testu doustnego obciążenia glukozą (główny punkt końcowy badania). Opracowano na podstawie [20]

przerostu lewej komory (ocenianego na podstawie zapisu EKG) o 66% [22].

Warto w tym kontekście przywołać analizę wyników badania TRACE, w której dowiedziono, że korzyści ze stosowania inhibitora ACE — trandolaprilu — u chorych z ostrym zawałem serca i współistniejącą cukrzycą były bardziej wyrażone niż u chorych bez współistniejącej cukrzycy. Dotyczyło to m.in. wpływu na ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

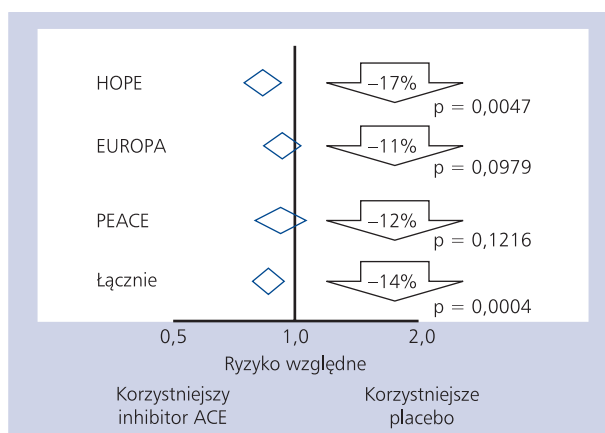
(zmniejszenie o 36% vs. 18%) i na ryzyko progresji do ciężkiej niewydolności serca (zmniejszenie o 62% vs. 19%) [23].

INHIBITORY ACE W TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO WSPÓLISTNIEJĄCEGO Z CHOROBA WIEŃCOWĄ

Omawiając miejsce inhibitorów ACE w leczeniu nadciśnienia tętniczego współistniejącego z chorobą wieńcową, należy odnotować metaanalizę *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'* (BPLTT) z udziałem prawie 150 tysięcy chorych włączonych do badań, w których oceniano leki hamujące układ renina–angiotensyna — inhibitory ACE i antagonistów receptora dla angiotensyny II [24]. Stwierdzono, że zarówno zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu czy poważnych zdarzeń wieńcowych, jak i zdarzeń związanych z niewydolnością serca w trakcie leczenia inhibitorami ACE oraz antagonistami receptora dla angiotensyny II korelowało z wielkością obniżenia ciśnienia tętniczego. W trakcie leczenia inhibitorami ACE obniżenie ciśnienia tętniczego o 5 mm Hg wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru mózgu, poważnych zdarzeń wieńcowych oraz zdarzeń związanych z niewydolnością serca o odpowiednio 19%, 16% i 27% [24]. Wykazano, że w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych obserwowany wpływ leczenia inhibitorami ACE był większy niż wynikałoby to jedynie z obniżenia ciśnienia tętniczego — odpowiadało to zmniejszeniu ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych o 9% przy założeniu braku różnic w wysokości ciśnienia tętniczego między porównywanymi grupami ($p = 0,004$) [24].

Należy również wspomnieć o metaanalizie, w której uczestniczyli chorzy włączeni do programów HOPE, EUROPA i PEACE — chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i osoby ze stabilną chorobą wieńcową bez współistniejącej dysfunkcji skurczowej lewej komory lub niewydolności serca.

Dowiedziano, że stosowanie inhibitorów ACE, w porównaniu z placebo, w tych trzech badaniach było związane z istotnym zmniejszeniem częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (ryc. 4), a także częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,3% vs. 5,2%; iloraz szans 0,82; 95-proc. przedział ufności 0,74–0,87; $p < 0,0001$) [25]. Wykazano również zmniejszenie częstości występowania niezakończonych zgonem zawałów serca oraz niezakończonych i zakończonych zgonem udarów mózgu u chorych otrzymujących inhibitor ACE w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo. Należy podkreślić, że w omawianej metaanalizie korzystny wpływ inhibitorów ACE obserwowano niezależnie od innych stosowanych leków o udowodnionej skuteczności, takich jak beta-adrenolityki, leki przeciwpłytkowe i leki hipolipemizujące. Korzystny wpływ inhibitorów ACE był również niezależny od wyjściowego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych — może to wskazywać na brak



Rycina 4. Wpływ stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny — badania HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), EUROPA (*European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Disease*) i PEACE (*Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition*). Opracowano na podstawie [25]

granicznego stopnia ryzyka dla skuteczności tej grupy leków u osób z chorobą naczyń na podłożu miażdżycy [25].

INHIBITORY ACE W TERAPII CHORYCH NA NADCIŚNIENIE TĘTNICZE PO PRZEBYTYM UDARZE MÓZGU

Miejsce inhibitorów ACE w terapii chorych na nadciśnienie tętnicze po przebytych udarach mózgu oceniono m.in. w badaniu PROGRESS. Wykazano w nim, że leczenie skojarzone oparte na inhibitorze ACE jest skutecznym i bezpiecznym sposobem zmniejszania ryzyka wystąpienia ponownego udaru mózgu zarówno u osób z podwyższonym, jak i prawidłowym ciśnieniem tętniczym [26]. Należy podkreślić, że trend w kierunku korzystnego efektu podawania inhibitora ACE, w postaci zmniejszenia częstości udarów mózgu o 24% ($p = 0,09$), obserwowano również w badaniu PEACE z zastosowaniem trandolaprilu u pacjentów z chorobą wieńcową [27].

STOSOWANIE INHIBITORÓW ACE U OSÓB Z ROZPOZNANĄ CHOROBA UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO BEZ NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

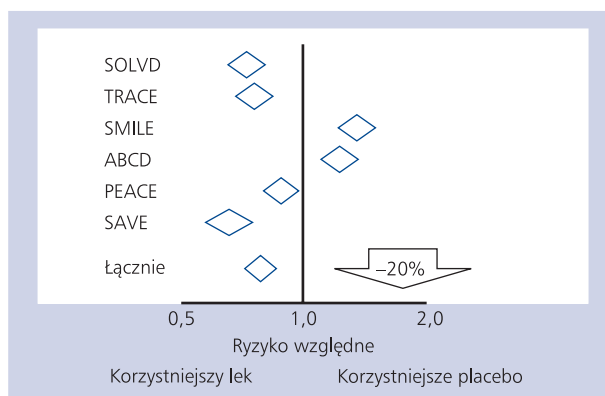
Stosowanie leków hipotensyjnych, w tym inhibitorów ACE, u osób z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego bez nadciśnienia tętniczego jest przedmiotem wielu kontrowersji. Do tego zagadnienia odniesiono się w ponownej ocenie wytycznych europejskich — w stanowisku ESH z 2009 r. Eksperti europejscy zaznaczają, że dane z badań klinicznych dotyczące stosowania terapii hipotensyjnej u osób z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego bez nadciśnienia tętniczego są sprzeczne [3].

Podsumowano, że zalecenie rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym i z chorobą naczyniowo-mózgową w wywiadzie oparto na wynikach badania PROGRESS (w którym stosowano inhibitor ACE). Eksperti ESH zwracają jednak uwagę, że u 50% osób w tym badaniu już wcześniej stosowano leczenie hipotensyjne (co utrudnia ocenę rzeczywistych wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego u tych chorych), a ponadto wyników tego badania nie potwierdzono w późniejszym dużym badaniu PROFESS [3].

Zdaniem ekspertów europejskich również wyniki badań dotyczących rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego u chorych z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową nie są jednoznaczne (w większości tych badań stosowano inhibitory ACE). Podkreślono fakt, że również do tych badań włączano chorych przyjmujących leki hipotensyjne, u których bez tej terapii mogłyby występować wyższe wartości ciśnienia tętniczego oraz istnienie znacznych różnic między wynikami poszczególnych badań. W stanowisku ESH zaznaczono również, że niezbędne są dalsze badania w celu określenia korzyści ze stosowania leków hipotensyjnych u osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową i prawidłowym ciśnieniem tętniczym [3].

Omawiając zagadnienie stosowania inhibitorów ACE u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego i z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, należy odnotować wyniki metaanalizy Thompson i wsp. [28]. Uwzględniono w niej dane z 25 badań klinicznych, do których włączono osoby z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, a także chorych na cukrzycę jako ekwiwalentem choroby układu sercowo-naczyniowego (w 15 badaniach stosowano inhibitory ACE). Z tych badań wyodrębniono dane 64 162 chorych, u których w momencie włączenia do badania nie stwierdzano nadciśnienia tętniczego (zdefiniowanego jako ciśnienie tętnicze wyższe od wartości granicznych lub wywiad nadciśnienia tętniczego). Wykazano, że leczenie hipotensyjne w tej grupie chorych wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu o 23%, zawału serca o 20% (ryc. 5), zdarzeń związanych z niewydolnością serca o 29%, zdarzeń sercowo-naczyniowych o 15%, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 17% i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 13% [28].

Trzeba również odnotować wyniki dwóch innych metaanaliz opublikowanych w 2012 r. W pierwszej z nich dowiedziono, że stosowanie leczenia hipotensyjnego (w tym inhibitorów ACE) w porównaniu z placebo u osób z prawidłowymi i wysokimi prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (16 badań, 70 664 chorych) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 22% [29]. W drugiej natomiast wykazano, że stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora dla angiotensyny II u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy lub obarczonych



Rycina 5. Wpływ zastosowania leków hipotensyjnych u osób z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego i bez nadciśnienia tętniczego na częstość występowania zawałów serca. Opracowano na podstawie [25]; SOLVD — *Studies of Left Ventricular Dysfunction*; TRACE — *Trandolapril Cardiac Evaluation Study*; SMILE — *Survival of Myocardial Infarction long-term evaluation*; ABCD — *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*; PEACE — *Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition*; SAVE — *Impact of Renal SympAthetic DenerVation on Chronic HypErTension*

zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia, ale charakteryzujących się wyjściowo prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (13 badań, 80 954 chorych), jest związane ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [8].

Wyniki tych analiz mogą wskazywać na korzyści ze stosowania inhibitorów ACE u osób bez nadciśnienia tętniczego. Konieczne są jednak dalsze badania, które posłużą szczegółowemu określeniu populacji chorych mogących odnieść korzyści z leczenia oraz wartości ciśnienia tętniczego, przy których należy rozpocząć leczenie oraz którymi należy się kierować w trakcie terapii.

PODSUMOWANIE

W niniejszym artykule, na przykładzie badań klinicznych i ich metaanaliz, w tym badań z zastosowaniem przedstawiciela inhibitorów ACE — trandolaprilu, omówiono istotne miejsce tej grupy leków w terapii nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza współistniejącego z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić, że liczne badania z zastosowaniem tego i innych inhibitorów ACE przyczyniły się do powstania bardzo szerokiej listy sytuacji klinicznych, w których wskazane jest ich stosowanie ze względu na skuteczność hipotensyjną, dobrą tolerancję, brak niekorzystnego wpływu na profil metaboliczny i — co najważniejsze — korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Konflikt interesów: Autorzy artykułu otrzymywali honoraria wykładowe od producentów inhibitorów ACE, w tym: Abbott, Sanofi-Aventis i Servier.

Piśmiennictwo

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 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). *J Hypertens*, 2007; 25: 1105–1187.
2. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2008 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2008; 12: C1–C30.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121–2158.
4. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2011; 15: 55–82.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 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 Jun 14 [Epub ahead of print].
6. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 787–796.
7. Hollenberg NK, Fisher ND, Nussberger J et al. Renal responses to three types of renin-angiotensin system blockers in patients with diabetes mellitus on a high-salt diet: a need for higher doses in diabetic patients? *J Hypertens*, 2011; 29: 2454–2461.
8. McAlister FA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2012; 33: 505–514.
9. Sowers JR, Raij L, Jialal I et al. Angiotensin receptor blocker/diuretic combination preserves insulin responses in obese hypertensives. *J Hypertens*, 2010; 28: 1761–1769.
10. Tocci G, Paneni F, Palano F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens*, 2011; 24: 582–590.
11. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. 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.
12. Januszewicz A, Prejbisz A. *Nadciśnienie tętnicze. Wybrane zagadnienia patogenezy, diagnostyki i leczenia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
13. Zannad F, Matzinger A, Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens*, 1996; 9: 633–643.
14. Gonzalez RF, de la Figuera M, Rodriguez JAS. Duration of trandolapril antihypertensive effect after 24 and 48 hours from last dose: THOR* Study. *Clin Drug Invest*, 1999; 17: 43–50.
15. Radauceanu A, Virion JM, Boivin JM, Zannad F. Time-effect profile of antihypertensive agents assessed with trough/peak ratio, smoothness index and dose omission: an ambulatory blood pressure monitoring study with trandolapril vs. quinapril. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002; 16: 545–554.
16. Januszewicz A, Januszewicz W, Rużyłło W. *Inhibitory konwersji angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
17. Kaplan NM. *Nadciśnienie tętnicze — aspekty kliniczne*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
18. Opolski G, Filipiak K. *Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2000.
19. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*, 2007; 369: 201–207.
20. Bakris G, Molitch M, Hewkin A et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2006; 29: 2592–2597.
21. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1941–1951.
22. Ruggenti P, Iliev I, Costa GM et al. Preventing left ventricular hypertrophy by ACE inhibition in hypertensive patients with type 2 diabetes: a prespecified analysis of the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT). *Diabetes Care*, 2008; 31: 1629–1634.
23. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 83–89.
24. Turnbull F, Neal B, Pfeiffer M et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*, 2007; 25: 951–958.
25. Dagenais GR, Pogue J, Fox K et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*, 2006; 368: 581–588.
26. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001; 358: 1033–1041.
27. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2058–2068.
28. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305: 913–922.
29. Sipahi I, Swaminathan A, Natesan V et al. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2012; 43: 432–440.