

# Peryndopryl — formuła XXI wieku. *A never ending story*

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Stefan  
Grajek,  
I Klinika Kardiologii,  
Uniwersytet Medyczny  
w Poznaniu,  
ul. Długa 1/2,  
61-848 Poznań,  
e-mail:  
stefan.grajek@skpp.edu.pl

Copyright© by the Author,  
2023

## STRESZCZENIE

Peryndopryl jest lekiem z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II. W pracy omówiono różnorakie mechanizmy działania leku, efektem których jest działanie hipotensyjne, naczynioprotekcyjne, kardioprotekcyjne, przeciwzapalne. Mechanizmy te przekładają się na działanie antymiażdżycowe, wykorzystywane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak i choroby niedokrwiennej serca. W tej ostatniej, pomimo agresywnego leczenia farmakologicznego i interwencyjnego lek nadal wnosi „wartość dodaną” do złożonego leczenia, redukując ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz kolejnych zawałów serca. W redukcji ryzyka powikłań miażdżycowych jest skuteczniejszy od sartanów, równie skuteczny jak ramipryl, szczególnie u chorych w wieku podeszłym. Wyjątkowe korzyści odnoszą chorzy z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami miażdżycowymi oraz chorzy z przewlekłym zespołem wieńcowym po przebyłym zawale serca.

**Słowa kluczowe:** ACEi, nadciśnienie tętnicze, peryndopryl, przewlekły zespół wieńcowy

## WSTĘP

W Polsce peryndopryl został wprowadzony do obrotu 22 lipca 1992 roku. Mija więc 31 lat od powszechnego zastosowania leku. Jest to okres wystarczająco długi, aby postawić ważne klinicznie pytania. Peryndopryl został życzliwie przyjęty w środowisku lekarskim, okazał się bowiem lekiem skutecznym i bezpiecznym w terapii nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca. Czy jednak nadal spełnia terapeutyczne oczekiwania? Czy wobec nieustannego postępu w zakresie farmakoterapii chorób układu krążenia nie podzieli losu niegdyś atrakcyjnych, a dziś zapomnianych leków, takich jak: nitraty o przedłużonym działaniu, dipirydamol, tienopirydyny, czy też kwasu acetylosalicylowego, którego pozycja wyraźnie słabnie na rzecz nowych leków przeciwplatekcyjnych. Innymi słowy, zasadnicze pytanie brzmi: czy peryndopryl „nie zestarzał się”, tracąc moc skutecznego działania w porównaniu z nowocześniejszymi lekami i strategiami terapeutycznymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego?

## PERYNDOPRYL — MECHANIZMY DZIAŁANIA

Peryndopryl, z uwagi na mechanizm działania, należy do grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi, *angiotensin-converting enzyme-inhibitors*), których skuteczność terapeutyczną potwierdzono w licznych badaniach randomizowanych i metaanalizach. Z uwagi na silny efekt hipotensyjny początkowo ACEi znalazły zastosowanie przede wszystkim w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Bardzo wcześnie się jednak okazało, że blokada i osoczkowego, i tkankowego układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensin–aldosterone system*) z towarzyszącym wzrostem bradykininy to nie tylko efekt hipotensyjny. Leki te uruchamiają szereg dodatkowych mechanizmów: naczynioprotekcyjnych, przeciwzkrzepowych i sercowoprotekcyjnych [1].

Peryndopryl, blokując aktywność układu RAA, zmniejsza opór obwodowy i prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Nadto lek powoduje istotny wzrost stężenia bradykininy,

co oprócz zasadniczego, reninowego efektu wazodylacyjnego skutkuje wzrostem syntezy tlenku azotu (NO, *nitric oxide*), śródbłonkowego czynnika hiperpolaryzującego (EDHF, *endothelium-derived hyperpolarizing factor*) i zmniejszeniem produkcji wolnych rodników tlenowych odpowiedzialnych za stres oksydacyjny [2]. Co więcej, spośród powszechnie stosowanych ACEi (ramipryl, chinapryl, trandolapryl, enalapryl) peryndopryl najskuteczniej blokuje receptor bradykininowy [3]. W następstwie tych mechanizmów molekularnych dochodzi do normalizacji funkcji śródbłonka, którą charakteryzuje poprawna odpowiedź na zmiany przepływu krwi w tętnicy (ciśnienie transmuralne) oraz inne bodźce, takie jak: spadek ciśnienia tętniczego, niskie temperatury, stymulacja farmakologiczna. Normalizacja funkcji śródbłonka ma szczególne znaczenie u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca. Peryndopryl skuteczniej niż sartany (telmisartan), leki blokujące kanał wapniowy (amlodypina, nitrendypina) i  $\beta$ -adrenolityki (atenolol) przywraca prawidłowy przepływ w tętnicach obwodowych [4]. Lek równie skutecznie normalizuje funkcję śródbłonka w obrębie tętnic wieńcowych [5]. U ludzi wzrost stężenia bradykininy koreluje z dawką peryndoprylu [2]. W badaniu PERTINENT u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS, *chronic coronary syndrome*) peryndopryl po roku stosowania całkowicie znormalizował wyjściowo obniżone w surowicy stężenie bradykininy [6]. Na ponury żart zakrawa, że w trakcie zażywania ACEi skutecznej protekcji śródbłonka towarzyszy wzrost częstości niepożądanego objawu, jakim jest bradykinozależny kaszel. Niestety, uporczywy może zniechęcać niektórych chorych do stosowania leków. Rzeczywista nietolerancja kaszlu to jedyny poważny powód rezygnacji z ACEi na rzecz inhibitorów receptora (AT<sub>1</sub>) angiotensyny II (ARB, *angiotensin II receptor blocker*) — powszechnie nazywanych sartanami.

Kolejnym istotnym mechanizmem protekcyjnym ściany naczyniowej jest ochrona komórek śródbłonka przed apoptozą. W badaniach klinicznych u ludzi z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono, że spośród tak powszechnie używanych ACEi, jak: enalapryl, chinalapryl, ramipryl trandolapryl najsilniejsze działanie antyapoptotyczne wykazuje peryndopryl [7]. Co więcej, u chorych po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego walsartan, w przeciwieństwie do peryndoprylu, pozostawał bez wpływu na proces apoptozy [8]. Jak wiadomo, apoptoza komórek śródbłonkowych odsłania błonę sprężystą wewnętrzną (podstawową) naczyń i inicjuje proces miażdżycowy. Jest to nieswoisty proces zapalny, w następstwie którego dochodzi do wzrostu aktywności układu RAA w ścianie naczyniowej [9, 10]. Leki z grupy ACEi, hamując aktywność RAA, tłumią proces zapalny. Dzięki efektowi bradykininowemu normalizują funkcję komórek śródbłonka, zmniejszają ich apoptozę, a ponadto modulują wiele procesów molekularnych regulujących proliferację komórek śródbłonkowych, mięśni gładkich i miofibroblastów [11–13]. Działanie statyn i ACEi się różni. O ile statyny powodują zmniejszenie objętości

blaszki miażdżycowej (zmniejszają zawartość lipidów i tłumią odczyn zapalny), o tyle ACEi prowadzą do jej „stabilizacji” [11, 14–16]. Ten efekt „stabilizujący” blaszkę miażdżycową polega na jej włóknieniu (odmienne działania ACEi na różne fenotypy fibrocytów/fibroblastów), a także redukcji odczynu zapalnego. Efekt ten w dużym stopniu zależy od stopnia kalcyfikacji blaszki [16]. Te dodatkowe pozahipotensyjne własności ACEi (działanie plejotropowe) bardzo wyraźnie odróżnia je od innych grup leków hipotensyjnych: sartanów [17, 18] i antagonistów kanału wapniowego [19].

Niewykluczone, że w przeciwieństwie do sartanów korzystniejszy efekt plejotropowy obserwowany po leczeniu ACEi wynika z większej redukcji stężeń molekuł prozapalnych, takich jak białko C-reaktywne, (CRP, *C-reactive protein*), czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) i interleukina 6 (IL-6) we krwi [20]. Interesującym spostrzeżeniem jest spadek stężenia molekuł adhezyjnych w surowicy krwi w trakcie leczenia peryndoprylem [21]. Molekuły te umożliwiają destrukcyjne oddziaływanie aktywnych makrofagów na komórki śródbłonka i mięśni gładkich ściany naczyniowej. Indukując ich martwicę, „inicjują” proces miażdżycowy. Dodatkowo ACEi mają interesujące, choć nieco już zapomniane działania profibrynolityczne: w przeciwieństwie do inhibitorów receptora angiotensyny II ACEi zwiększają potencjał fibrynolityczny we krwi obwodowej [22, 23]. U chorych z nadciśnieniem tętniczym w obszarze krążenia wieńcowego peryndopryl w porównaniu z losartanem wykazuje silniejsze własności profibrynolityczne [24].

Niezależne od działania hipotensyjnego dodatkowe (wymienione) efekty plejotropowe ujawniają wyraźny naczynioprotekcyjny wpływ na ścianę tętnicy, co w istocie sprowadza się do ich wspólnego działania antymiażdżycowego. Peryndopryl jest lekiem, którego mechanizmy działania hipotensyjnego (poprzez hamowanie konwertyazy, bradykininozależną wazodylatację, śródbłonkową regulację wazomotoryczną i efekt profibrynolityczny) zostały udokumentowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym w obszarze krążenia wieńcowego [5, 10, 16, 23, 25]. To szczególne właściwości pośród ACEi. We wszystkich badaniach lek wykazał istotną skuteczność oczekiwanego mechanizmu działania. Nie zaskakuje więc znaczna redukcja ryzyka zawału serca obserwowana w dużych randomizowanych badaniach klinicznych. Problem ten omówiono w dalszej części pracy.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym poza naczynioprotekcyjnym działaniem leków równie istotna jest protekcja narządowa. Sprowadza się ona przede wszystkim do odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego i innych modyfikowalnych czynników ryzyka, ograniczenia przerostu lewej komory i jej patologicznej przebudowy, najczęściej wynikającej z współistniejącej miażdżycy tętnic wieńcowych i w efekcie rozwoju niewydolności serca. Peryndopryl wykazuje skuteczne działanie na wielu poziomach patogeny choroby nadciśnieniowej. U chorych leczonych

**Tabela 1.** Hipotensyjne i plejotropowe działanie peryndoprylu

Działanie naczynioprotekcyjne	Działanie kardioprotekcyjne	Krzepliwość/ /molekuły osoczowe	Efekt hipotensyjny
↓↓ RAAS w ścianie naczyniowej	↓ masy mięśniowej	↓ aktywności płytek	↓ ciśnienia tętniczego
↑ bradykininozależnej dylatacji	↓↓ tkanki włóknistej	↑ działania	↓ oporu naczyniowego RAAS-zależnego
↑ normalizacji funkcji śródbłonka: NO, EDHF, prostacyklina	↓↓ zwłóknienia okołonaczyniowego	profibrynolitycznego	↓ ciśnienia przezścienne
↓ ekspresji proendoteliny	↓ oporu wieńcowego	↓ molekuł adhezyjnych	↑ normalizacji przebudowy ściany naczyniowej
↓ wazokonstrykcji <i>via</i> AT <sub>1</sub>	↑↑ rezerwy wieńcowej	↓ molekuł prozapalnych: CRP, TNF-α, IL-6	↑ działania antymiażdżycowego
<i>Normalizacja wazomotoryki</i>	<i>Korzystny wpływ na przebudowę serca</i>	<i>Stabilizacja blaszki miażdżycowej</i>	↓ ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych
↓↓ apoptozy			
↓ proliferacji miofibroblastów			
↓ proliferacji komórek mięśni gładkich			
<i>Stabilizacja blaszki miażdżycowej</i>			

↓ — spadek; ↑ — wzrost

Skróty: CRP (C-reactive protein), białko C-reaktywne; EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor), śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący; IL-6, interleukina 6; NO, tlenek azotu; RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system), układ renina-angiotensyna-aldosteron; TNF-α (tumor necrosis factor α), czynnik martwicy nowotworów α

peryndoprylem seryjne biopsje mięśnia serca potwierdziły korzystny wpływ leku na przebudowę lewej komory [25]. Po 12 miesiącach leczenia hipotensyjnego stwierdzono istotny spadek masy mięśniowej i wymiarów miocytów, zmniejszoną zawartość kolagenu (zwłóknienie śródmiąższowe i okołonaczyniowe), którym to zmianom towarzyszył istotny wzrost rezerwy wieńcowej. Korzystny wpływ peryndoprylu na przebudowę lewej komory wynika również z jego własności blokowania syntezy aldosteronu w mięśniu serca [26]. Jak wiadomo, aldosteron jest potężnym czynnikiem prozwłóknieniowym. W cytowanych wcześniej badaniach biopsyjnych spadek masy mięśniowej wynosił około 11%, średnica miocytu zmniejszyła się o 8%, natomiast zawartość kolagenu spadła o 22%, a zwłóknienie przydanki aż o 54%. Proporcje te wskazują, że zmniejszenie masy lewej komory wynikało przede wszystkim ze spadku zawartości tkanki włóknistej (element bierny, wzrost sztywności mięśnia), a nie z ubytku elementu kurczliwego (sarkomer). Jednocześnie zaobserwowany wzrost rezerwy wieńcowej o 67% ze spadkiem oporu wewnątrzmięśniowego o 33% dowodzi, że peryndopryl wykazuje „fizjologiczny” wpływ na przebudowę lewej komory. Nie dziwi więc, że u chorych z chorobą niedokrwienną serca już po 3 miesiącach leczenia peryndoprylem obserwowano wzrost kurczliwości lewej komory korelujący ze stężeniem bradykininy w surowicy [27]. Korzystny wpływ leku na przebudowę lewej komory potwierdzono w dużym randomizowanym badaniu PREAMI [28]. U chorych po zawale serca (60% z nadciśnieniem tętniczym) w trakcie 12-miesięcznej obserwacji w porównaniu z grupą placebo stwierdzono istotnie rzadszą negatywną przebudowę serca (zdefiniowaną jako >8% wzrost wskaźnika objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory); 27,7% vs. 51,2% ( $P < 0,001$ ) oraz rzadsze hospitalizacje z powodu niewydolności krążenia [28]. Mechanizmy działania leku zestawiono w tabeli 1.

Jak wynika z przedstawionych danych, peryndopryl spełnia kryteria wyjątkowo skutecznego leku hipotensyjnego. W trakcie terapii lekiem obserwuje się:

- Istotne zmniejszenie oporu obwodowego ze spadkiem ciśnienia tętniczego. Własności farmakokinetyczne leku umożliwiają jego dawkowanie raz na dobę [29, 30].
- Wyjątkowo efektywną protekcję serca, zapobiegającą patologicznej przebudowie lewej komory.
- Uruchomienie szeregu pozahipotensyjnych mechanizmów molekularnych (działanie plejotropowe) o naczynioprotekcyjnym wpływie na ścianę tętnic. Hamując progresję miażdżycy, lek zmniejsza ryzyko powikłań narządowych.
- W połączeniu z innymi lekami hipotensyjnymi pogłębia redukcję ciśnienia tętniczego, ale nie traci swoich własności plejotropowych. Umożliwia to synergistyczne działanie naczynioprotekcyjne na przykład ze statynami czy lekami hamującymi kanał wapniowy. Ten ważny problem kliniczny zostanie poruszony w dalszej części pracy.

W tabeli 2 zestawiono niektóre wyniki dużych badań klinicznych z randomizacją, w których oceniano peryndopryl. Są to: PROGRESS [31], EUROPA [32], ASCOT [33], PREAMI [28] ADVANCE [34] oraz HYVET [35]. Jak wynika z ocenianych populacji (tab. 2), w istocie substratem działania peryndoprylu — którym leczono 27 000 chorych — była miażdżycza tętnic. Dla tych chorych oprócz oczywistego efektu hipotensyjnego również ważny był efekt plejotropowy. Oszacowane wskaźniki redukcji ryzyka wskazują na wysoką skuteczność leku. Pierwotny punkt końcowy był w każdym badaniu konstruowany inaczej, ale największą jego składową zwykle są powikłania wieńcowe i/lub naczyniowe. Najgłębszą redukcję ryzyka (ok. 22,5%) stwierdzono dla zawałów zakończonych i niezakończonych zgonem, co zdaje się potwierdzać szczególne własności

**Tabela 2.** Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych leczonych peryndoprylem w monoterapii i terapii skojarzonej — dane z dużych badań z randomizacją

	Badana populacja/czas obserwacji	Liczba badanych/ramię aktywne	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	Śmiertelność ogólna	Wszystkie incydenty wieńcowe/naczyniowe	Zawały serca zakończone i/lub niezakończone zgonem	Pierwotny punkt końcowy
<b>PROGRESS</b> 2001	Niedokrwienny udar mózgu/4 lata	3 051	−9%	−4%	−26%	−36% <sup>b</sup>	−28%
<b>EUROPA</b> 2003	Przewlekły zespół wieńcowy/5 lat	6 110	−14%	−11%	−20%	−24%	−20%
<b>ASCOT</b> 2005	Nadciśnienie tętnicze/5,5 roku	9 639	−24%	−11%	−13%	−13% <sup>c</sup>	−14% <sup>d</sup>
<b>ADVANCE</b> 2007	Cukrzyca/4,3 roku	5 569	−18%	−14%	−14%	−11%	−9%
<b>HYVET</b> 2008	Nadciśnienie tętnicze/1,8 roku (>80. roku życia)	1 993	−23%	−21%	−34% <sup>a</sup>	−28%	−30%
<b>PREAMI</b> 2006	Przewlekły zespół wieńcowy, po zawałe/1 rok	654		Ocena progresji wskaźnika końcowo-rozkurczowego			−78%

**Łącznie 27 016 chorych leczonych peryndoprylem w monoterapii i terapii skojarzonej**

<sup>a</sup>Jakikolwiek epizod naczyniowy; <sup>b</sup>Zawał serca niezakończony zgonem; <sup>c</sup>Bez niemego klinicznie zawału serca; <sup>d</sup>Pierwotny punkt końcowy + rewaskularyzacja

kardioprotekcyjne leku. Nie dziwi więc większa redukcja ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej (17,6%) niż śmiertelności ogólnej (12,2%).

### NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

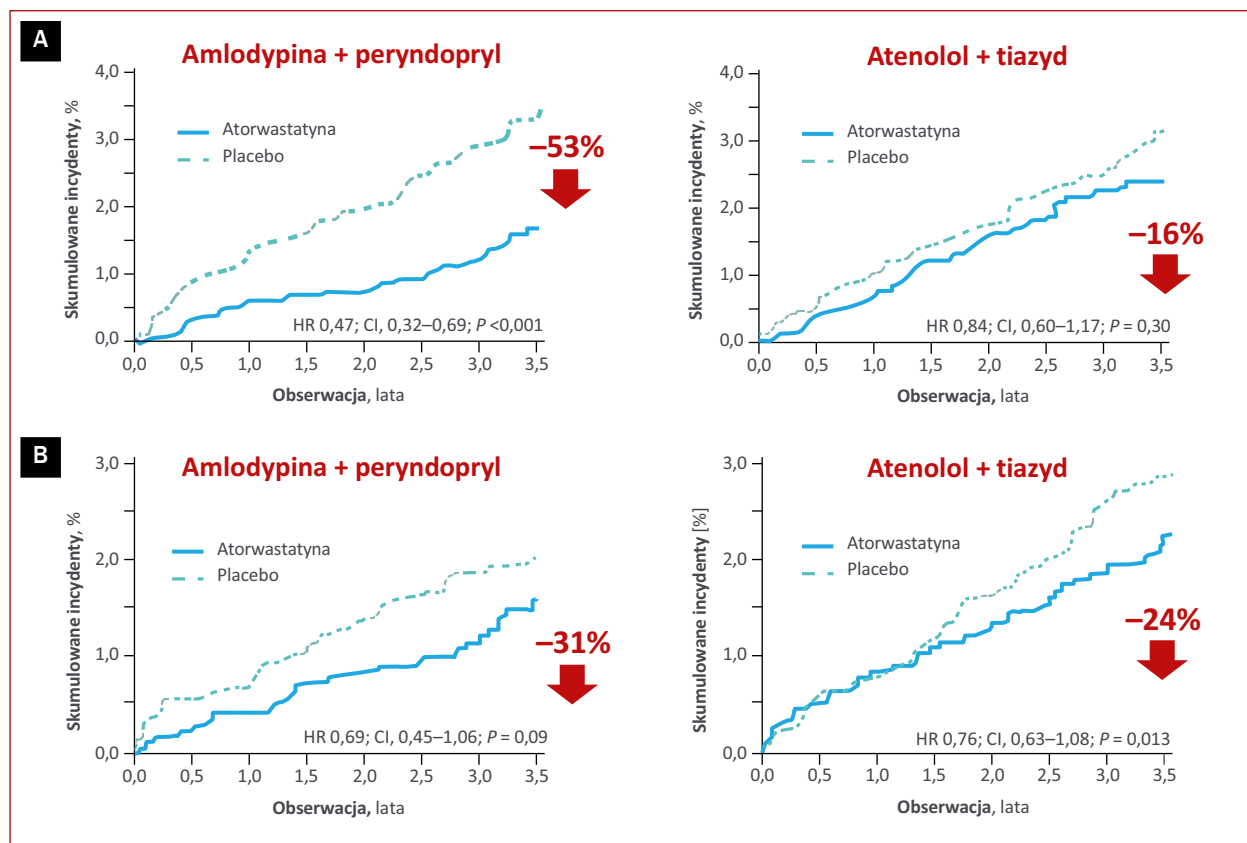
Badanie HYVET dotyczyło leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym i powyżej 80. roku życia [35]. W **tabeli 2** przedstawiono — w tej trudnej do leczenia grupie chorych — znaczącą redukcję wskaźników ryzyka różnych zdarzeń sercowych. W przedłużonej wersji badania kontynuowano przez kolejne 12 miesięcy terapię peryndoprylem 2,5 mg do 5 mg + indapamid 1,25 mg pół tabletki lub cała tabletki, obserwując dalszą redukcję śmiertelności, ale i niewielki wzrost niedokrwiennych udarów mózgu [36]. Wszelako wiek leczonych wynosił powyżej 85. roku życia. Autorzy rekomendują kontynuowanie leczenia peryndoprylem i indapamidem z częstszą niż zwykle kontrolą ciśnienia tętniczego i wartościami docelowymi poniżej 160–150/80 mm Hg [36]. Jest to szczególna populacja chorych, wymagająca nadzwyczaj ostrożnej farmakoterapii.

Hipertensjologdy zaliczają badanie ASCOT do badań przełomowych (tzw. kultowych). Wykazano w nim niezwykłą skuteczność jednoczesnej terapii hipotensyjnej i hipolipemizującej, dowodząc konieczności leczenia — poza kontrolą ciśnienia tętniczego — współistniejących czynników ryzyka. Nadto badanie dostarczyło jednoznacznych przesłanek do uznania wyższości hipotensyjnej terapii skojarzonej nad monoterapią, „otwierając drogę” do stosowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym inicjującego leczenia preparatami złożonymi — dziś już powszechnie stosowanymi [33, 37]. Do badania ASCOT włączono 19 257 chorych z umiarkowanym nadciśnieniem

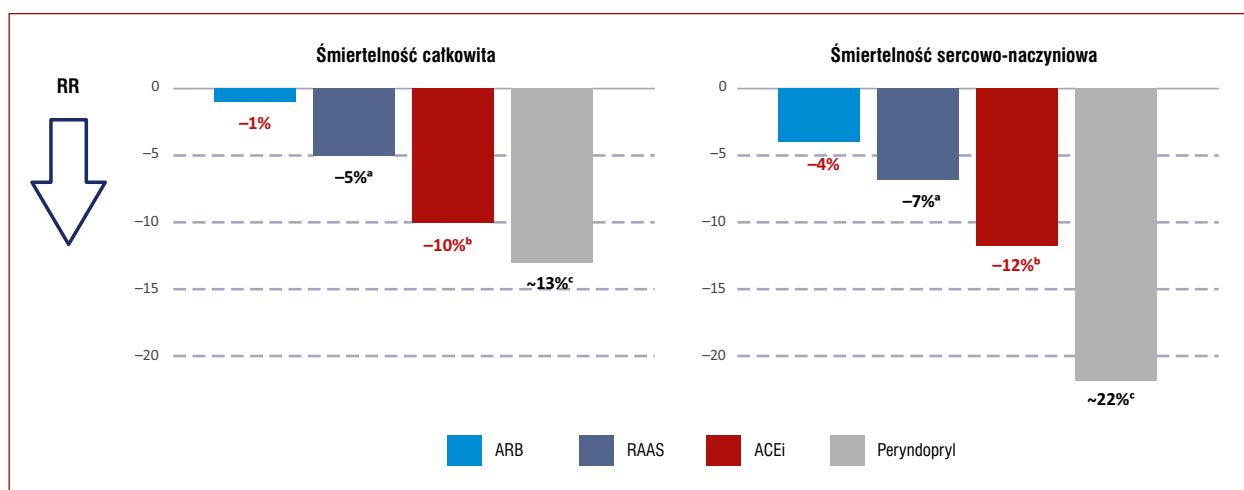
tętniczym, projektując dwie strategie terapeutyczne (plan 2 × 2). W pierwszej chorych zrandomizowano do jednej z dwóch grup leczenia hipotensyjnego: amlodypina i peryndopryl vs. atenolol z tiazidem (okres obserwacji 5,5 roku). Po 2 latach przeprowadzono kolejną randomizację, wszyscy leczeni hipotensyjnie (niezależnie od grupy terapeutycznej) zostali po raz wtóry zrandomizowani do dodatkowego leczenia atorwastatiną 10 mg vs. placebo (okres obserwacji 3 lata). W strategii hipotensyjnej [33] zaobserwowano zaskakująco wysoką redukcję powikłań narządowych w grupie amlodypiny z peryndoprylem. Różnica ciśnień między grupami (oczywiście istotna z uwagi na dużą grupę badanych) po 5,5 roku leczenia była znikoma i wynosiła 2,7 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i 1,9 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego na korzyść amlodypiny z peryndoprylem. Oczywiście można założyć, że wartości ciśnienia — jakkolwiek niewielkie — prezentujące średnią z długiego okresu obserwacji tłumaczą istotnie większe korzyści kliniczne u chorych leczonych amlodypiną z peryndoprylem. Czy jednak jest to jedynie słuszna interpretacja? Obecnie dysponujemy — niedostępnymi w czasach publikacji ASCOT-BPLA — narzędziami analitycznymi pozwalającymi rzucić „więcej światła” na problem. Są nimi równania regresji oszacowane na wielkich, kilkusettyśięcznych (613 815 badanych) populacjach hipertoniców [38]. Skoro wiadomo, jak dużej redukcji ryzyka danego powikłania można się spodziewać przy obniżeniu ciśnienia na przykład skurczowego o 10 mm Hg, to można wyliczyć, jakiej redukcji należy się spodziewać przy obniżeniu ciśnienia o 2,7 mm Hg [39]. Tak więc w ASCOT-BPLA całkowite zdarzenia sercowo-naczyniowe były zredukowane o 16%, podczas gdy z równania regresji przy obserwowanym spadku

ciśnienia skurczowego wskaźnik winien spaść o około 6%. Dla udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem oszacowane wskaźniki wynosiły odpowiednio 23% i 7,3%, natomiast dla śmiertelności całkowitej odpowiednie wartości wynosiły 11% i 3,5%. Korekta o wartości pomiarów ciśnień mierzonych w aorcie, nie na tętnicy promieniowej [40], zmniejszyła oszacowane różnice, ale nadal były one znaczące w porównaniu z rzeczywistymi wartościami wskaźników z badania ASCOT-BPLA [39]. Oczywiście można wątpić w wiarygodność takiej korekty, pozwala ona jednak zakwestionować powszechną interpretację ciśnieniocentryczną, uznającą efekt hipotensyjny za jedyny w działaniu leków obniżających ciśnienie tętnicze, w tym przypadku peryndoprylu i amlodypiny. Kiedy jednak uwzględnia się ich pozahipotensyjne (plejotropowe) własności, trzeba pamiętać, że nawet niewielkie spadki ciśnienia tętniczego „przysłaniają” to działanie. Można je „odsłonić” w analizach statystycznych [18, 19, 41] i „zaskakujących” efektach klinicznych. W ramieniu LLA ciśnienie w obu grupach było identyczne i wynosiło przed dołączeniem atorwastatyny 164/95 mm Hg, po zakończeniu badania 138/80 mm Hg.

Stężenie cholesterolu całkowitego w grupie atorwastatyny obniżyło się z 133 mg% do 90 mg%, w grupie placebo zaś pozostało na tym samym poziomie: 133 mg% do 127 mg%. Różnica ta przełożyła się na głębszą i istotną redukcję ryzyka. Redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz procedur zabiegowych (PCI, *percutaneous coronary intervention* — przeszćróna interwencja wieńcowa; CABG, *coronary artery bypass grafting* — pomostowanie aortalno-wieńcowe) w grupie amlodypiny i peryndoprylu + (atorwastatyna vs. placebo) wynosiła HR (*hazard ratio* — ryzyko względne) 0,73 (0,60–0,80), a w grupie atenololu i tiazynu + (atorwastatyna vs. placebo) wynosiła HR 0,85 (0,71–1,02). Na **rycynie 1** przedstawiono ryzyko zawałów i udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem w obu ramionach leczenia hipotensyjnego. Atorwastatyna w połączeniu z peryndoprylem i amlodypiną okazała się — „zaskakująco” — znacznie bardziej skuteczna. Przy tym samym zakresie obniżenia ciśnienia tętniczego uzyskany efekt kliniczny tłumaczyć można tylko plejotropowymi własnościami peryndoprylu i amlodypiny w interakcji z atorwastatyną [42]. O własnościach plejotro-



**Rycina 1.** Korzystny synergizm działania peryndoprylu z atorwastatyną u chorych z nadciśnieniem tętniczym i umiarkowanie podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL; Badanie ASCOT: **A.** Skumulowane krzywe zawałów zakończonych i niezakończonych zgonem w obu leczonych grupach — 3,5 roku obserwacji [42]; **B.** Skumulowane krzywe udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem w obu leczonych grupach — 3,5 roku obserwacji [42]; W obu grupach identyczne ciśnienie tętnicze — wyjściowo 164/95 mm Hg, na koniec badania 138/80 mm Hg; Cholesterol całkowity w grupie z atorwastatyną 133 mg% do 90 mg%, w grupie placebo 133 mg% do 127 mg%  
Skróty: CI (*confidence interval*), przedział ufności; HR (*hazard ratio*), współczynnik ryzyka; LDL (*low-density lipoprotein cholesterol*), cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości



**Rycina 2.** Redukcja ryzyka (RR) śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej u leczonych inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron — metaanaliza 158 998 chorych [47]

\*Istotna redukcja, leczeni inhibitorami RAAS vs. nieleczeni inhibitorami RAAS; <sup>b</sup>Istotna redukcja ACEi vs. ARB; <sup>c</sup>3 wybrane badania o największej redukcji ryzyka: ADVANCE, ASCOT-BPLA, HYVET

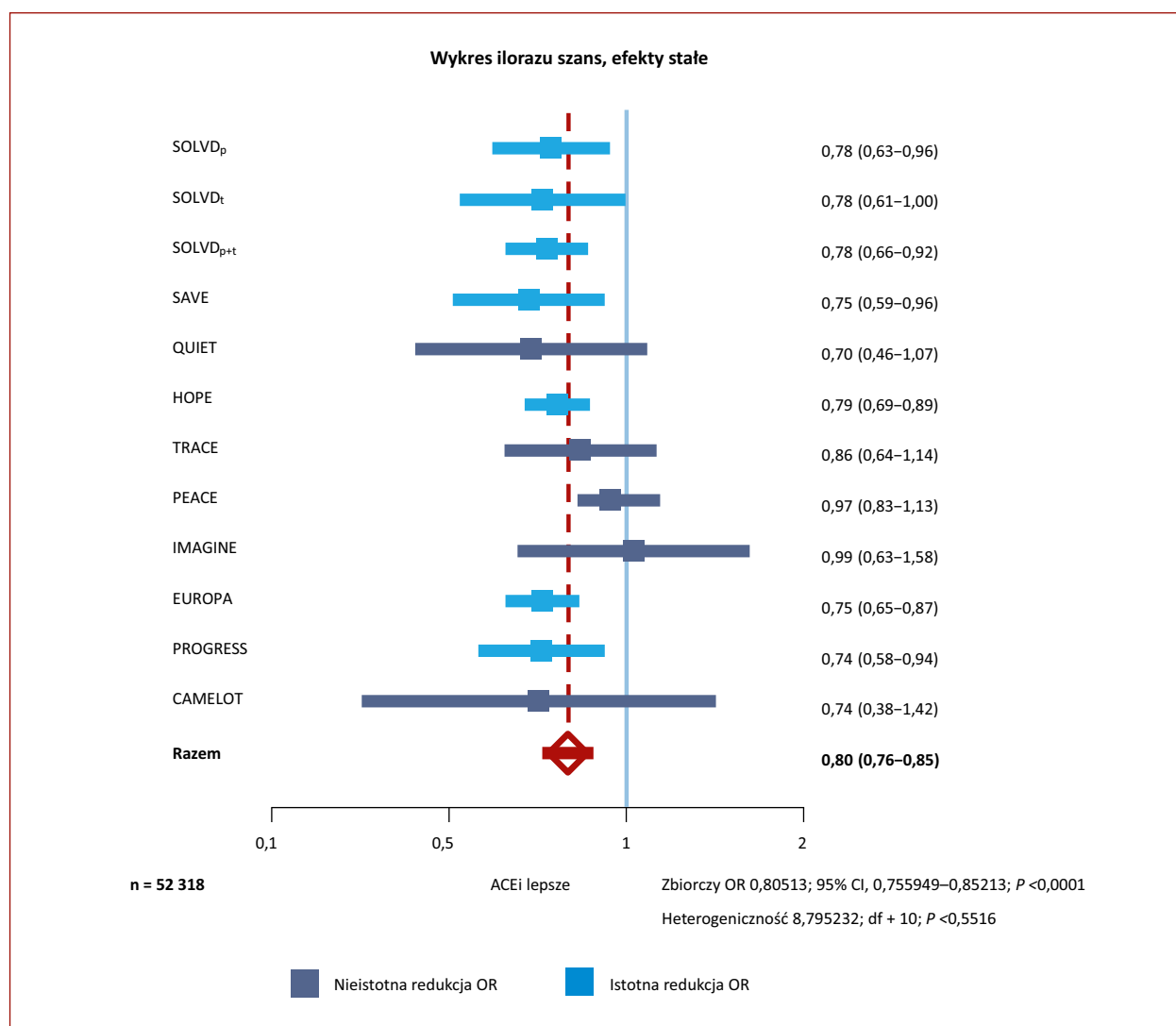
Skróty: ACEi (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*), inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB (*angiotensin receptor blocker*), antagonist receptoru angiotensynowego; RAAS (*renin-angiotensin-aldosterone system*), układ renina-angiotensyna-aldosteron

powych peryndoprylu już wspomniano, amlodypina zaś ma również udokumentowane właściwości naczynioprotekcyjne [43, 44]. Korzystną interakcję (niezależną od redukcji ciśnienia tętniczego) między peryndoprylem i amlodypiną obserwowano uprzednio również w badaniu EUROPA [45]. Powyższa analiza potwierdza naczynioprotekcyjne właściwości peryndoprylu, który w interakcji ze statynami i amlodypiną umożliwia osiągnięcie „zaskakująco” głębokiej redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Ta „potrójna terapia” stanowiła przesłankę do wprowadzenia złożonych preparatów naczynioprotekcyjnych [46]. Właściwości te stanowią najistotniejszą cechę odróżniającą ACEi od inhibitorów receptora AT<sub>1</sub> (sartanów). Te ostatnie, wykazując właściwości hipotensyjne, pozbawione są naczynioprotekcyjnych w zakresie, jakim prezentują je ACEi [18]. Wyniki ogromnej metaanalizy obejmującej 158 998 chorych z nadciśnieniem tętniczym potwierdziły większą skuteczność ACEi (ryc. 2). Leki hamujące układ RAA łącznie redukują istotnie śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową, ale spośród nich tylko ACEi wykazują to działanie. Wśród nich najskuteczniejszy okazał się peryndopryl [47].

### PRZEWLEKŁY ZESPÓŁ WIEŃCOWY

Mocnym dowodem potwierdzającym znaczenie właściwości naczynioprotekcyjnych ACEi są rekomendacje ich stosowania u chorych z CCS. Zalecenia te nie są obwarowane koniecznością współistnienia nadciśnienia tętniczego. W metaanalizie obejmującej badania EUROPA, ADVANCE, PROGRESS u chorych z CCS i kontrolowanym farmakologicznie ciśnieniem tętniczym Brugts i wsp. wykazali, że niezależnie od głębokości efektu hipotensyjnego w następstwie leczenia peryndoprylem (różnice ok. 1–2 mm Hg

ciśnienia rozkurczowego i 5–6 mm Hg ciśnienia skurczowego) ryzyko śmiertelności ogólnej, sercowo-naczyniowej, zawału serca i udaru mózgu było niemal identyczne [48]. W licznych badaniach z randomizacją wykazano, że przewlekłe stosowanie ACEi u chorych wysokiego ryzyka powikłań miażdżycowych powoduje istotną ich redukcję, szczególnie ryzyka zawału serca zakończonego i niezakończonym zgonem. W badaniach z lat 90. ubiegłego stulecia istotną redukcję zawału obserwowano po enalaprylu — SOLVD [49–51], kaptoprylu — SAVE [52–53], ramiprylu — HOPE [54] i peryndoprylu — EUROPA [55]. Inne znane ACEi, takie jak chinapryl, trandolapryl, nie ujawniły równie silnej redukcji ryzyka zawału serca [56–58]. Na rycinie 3 przedstawiono oszacowaną metaanalizę obrazującą wpływ ACEi na redukcję ryzyka zawału w trakcie wieloletniej terapii [59]. Jak łatwo zauważyć, wśród ACEi nie uwzględniono zofenoprylu. Do metaanalizy włączono tylko te badania, których obserwacje prowadzono powyżej roku, do 2–3 lat i więcej. W badaniu SMILE 1 (zofenopryl po zawale serca) obserwacje prowadzono do 12. miesiąca, ponadto lek włączano w trakcie ostrej fazy zawału serca [60, 61]. O stosowaniu ACEi w tym okresie zawału serca napisałem w dalszej części pracy. W prezentowanej na rycinie 3 metaanalizie większość chorych była normotonikami lub ciśnienie tętnicze było kontrolowane farmakologicznie i większość przeżyła zawał serca, prezentując klasyczny CCS. U części, szczególnie z pozawałową niewydolnością serca, obserwowano tendencję do hipotonii. Łącznie ACEi zmniejszają ryzyko zawału o około 20%, ale — jak widać — są wyraźne różnice między poszczególnymi lekami. Peryndopryl w dwóch wielkich badaniach istotnie zredukował ryzyko zawałów serca zakończonych i niezakończonych zgonem o około 24%–26% [31, 55]. Część chorych leczo-



**Rycina 3.** ACEi i ryzyko zawału serca zakończony i niezakończony zgonem [59]

Skróty: ACEi (angiotensin-converting enzyme inhibitor), inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; CI (confidence interval), przedział ufności; OR (odds ratio), iloraz szans

nych kaptoprylem [52] i enalaprylem [49–51] miała upośledzoną frakcję wyrzutową, więc efekt leczenia można było wiązać również z korzystnym wpływem na przebudowę lewej komory. Jednakże peryndopryl [31, 55] i ramipryl [54] stosowano u chorych bez upośledzonej frakcji wyrzutowej, efekt hipotensyjny zaś (normotonicy lub ciśnienie kontrolowane farmakologicznie) był niewielki. Redukcja ryzyka zawału serca wynikała przede wszystkim z działania naczynioprotekcyjnego (plejotropowego) obu leków. W subanalizie badania SMILE 1 [61] wykazano redukcję ryzyka zawału serca po zofenoprylu jedynie u hipertoniców. Podobnych korzyści klinicznych nie obserwowano u normotoniców, co zdaje się potwierdzać słabe własności plejotropowe leku. Danchin przedstawił metaanalizę z 7 badań (36 690 pacjentów) obejmującą chorych po zawale serca (40%–70%), z cukrzycą (9%–39%), kontrolowanym farmakologicznie ciśnieniem tętniczym (27%–60%), angioplastyką wieńcową (30%–100%) i pomostowaniem aortalno-wieńcowym

(8%–40%), niewykazujących dysfunkcji lewej komory i objawów niewydolności serca. Stosowanie ACEi spowodowało istotną redukcję ryzyka: śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej, udarów mózgu i zawałów serca. Zakwalifikowani do metaanalizy chorzy bez istotnie upośledzonej kurczliwości potwierdzają założenie o redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego przede wszystkim dzięki mechanizmom plejotropowym [62]. Jak wspomniano, efekt ten wykazano również odrębnie dla peryndoprylu [48]. Wydaje się więc, że oprócz hipotensyjnego najbardziej korzystne jest działanie naczynioprotekcyjne ACEi. Wysoka skuteczność tej grupy leków upoważnia do rekomendowania ich chorym podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Stanowisko takie uwzględniono w obowiązujących aktualnie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zarówno dotyczących prewencji wtórnej po zawale serca z uniesieniem odcinka ST [63], bez uniesienia

odcinka ST [64] u chorych z CCS [65], chorych po rewaskularyzacji [66], jak i w wytycznych dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej [67], nie wspominając o chorych z nadciśnieniem tętniczym [68]. W wytycznych, akceptując własności naczynioprotekcyjne ACEi, nie zaleca się ich stosowania jedynie u chorych z nadciśnieniem tętniczym, lecz u wszystkich chorych wysokiego ryzyka powikłań miażdżycowych. Co więcej, uwzględniając słabsze własności plejotropowe sartanów — wynikające przede wszystkim z ich działania hipotensyjnego — zaleca się stosowanie ACEi w pierwszej kolejności zaś w przypadku ich nietolerancji (kaszel), w drugiej kolejności zaleca się sartany. Rozważając skuteczność ACEi w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych bez nadciśnienia tętniczego, należy poruszyć kilka istotnych problemów klinicznych.

**1. Czy w dobie powszechnej rewaskularyzacji wspartej agresywnym leczeniem farmakologicznym ACEi wnoszą „wartość dodaną” do złożonej optymalnej terapii farmakologicznej (OTF)?** Rewaskularyzacja wieńcowa (PCI, CABG), podobnie jak statyny, leki przeciwplatekcyjne, kwas acetylosalicylowy, leki blokujące receptory  $\beta$ , redukuje śmiertelność i zdarzenia sercowo-naczyniowe. Nadto w wielu przypadkach konieczne jest poszerzenie leczenia farmakologicznego z powodu chorób współistniejących, również wpływających na przeżywalność. Konieczność zażywania wielu leków osłabia chęć współpracy chorego i zniechęca do przestrzegania zaleceń, osłabiając skuteczność OTF. Dlatego rozumiejąc potrzebę indywidualizacji leczenia, trzeba pamiętać, że OTF winna zawierać leki niezbędne, o sprawdzonym i skutecznym działaniu, zawarte w minimalnej liczbie tabletek. Skuteczność OTF koreluje z konsekwencją i czasem jej stosowania. Czy zatem ACEi cieszą się „przywilejem niezbędności” w OTF? W badaniu EUROPA peryndopryl istotnie zredukował złożony punkt końcowy zarówno u rewaskularyzowanych, jak i nierewaskularyzowanych chorych [69]. Niemal wszyscy byli leczeni kwasem acetylosalicylowym, nadto jego redukcję obserwowano u leczonych i nieleczonych statynami, podobnie jak lekami blokującymi receptory  $\beta$ . Warto przypomnieć, że w podobnych populacjach chorych chinapryl [70, 71] i trandolapryl [72] nie redukowały ryzyka zawału serca i innych zdarzeń sercowych, natomiast ramipryl — zaskakująco — u chorych po rewaskularyzacji nie redukował ryzyka kolejnego zawału serca [73]. W ocenie wielkości redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, po uwzględnieniu interakcji z innymi lekami OTF, dowiedziono utrzymującego się nadal istotnego wpływu ACEi. Na podstawie skorygowanego wskaźnika regresji  $\beta$  korygowano efekt ACEi i sartanów o jednoczesne zażywanie statyn, kwasu acetylosalicylowego,  $\beta$ -adrenolityków [74]. Leki z grupy ACEi istotnie redukowały ryzyko śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej, nadto tylko peryndopryl i ramipryl istotnie zmniejszały ryzyko zawału serca zakończonego i niezakończonego zgonem. Co więcej, w podobnej procedurze analitycznej, sartany nie redukowały istotnie śmiertelności ogólnej, sercowo-naczyniowej

i zawałów serca, jedynie zmniejszając — podobnie jak ACEi — ryzyko udarów mózgu [74]. W wielu badaniach wykazano korzystną interakcję pomiędzy ACEi i statynami [75]. Najnowsze analizy dostarczyły jednoznacznych dowodów przemawiających za korzystnym synergistycznym działaniem peryndoprylu ze statynami [76]. Podobnie korzystną interakcję obserwowano między peryndoprylem a lekami blokującymi kanał wapniowy [45, 46] zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i w CCS. Reasumując, powyższe dane utwierdzają w przekonaniu, że peryndopryl spełnia „przywilej niezbędności” zarówno w leczeniu, jak i prewencji kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, stanowiąc wraz ze statynami „twarde jądro leczenia przeciwmiażdżycowego” [59]. W eksperymencie klinicznym (badanie ORBITA, podwójnie ślepa próba) u chorych ze stabilną dusznicą bolesną oceniano wpływ agresywnej OTF na dolegliwości dławicowe i niedokrwienie podczas testu wysiłkowego po implantacji stentu (grupa PCI). W grupie kontrolnej (tylko OTF) podczas koronarografii ograniczono się jedynie do pomiaru gradientu ciśnień i mimo jego istotności nie implantowano stentu. Po 12 tygodniach leczenia bóle dławicowe występowały w obu grupach niemal w tych samym odsetku (CCS 0/1; PCI 47% vs. grupa kontrolna 51%). Zmiany niedokrwienne w elektrokardiogramie podczas testu wysiłkowego u chorych z implantacją stentu pojawiły się nieco później (o 16 s) i różnica ta była nieistotna w porównaniu z grupą kontrolną [77]. Warto zauważyć, że rekomendowanym w protokole badania składnikiem OTF — oprócz statyn, aspiryny, leków blokujących receptory  $\beta$  i blokujących kanał wapniowy — był peryndopryl.

**2. Kolejnym problemem, który należy rozważyć, jest spór o skuteczność antymiażdżycowego działania ACEi i sartanów.** W niniejszej pracy, omawiając patomechanizm działania obu grup leków, jednoznacznie wskazywano na znacznie silniejsze własności naczynioprotekcyjne (plejotropowe) ACEi. Spór rozpoczął się od prezentacji słynnej metaanalizy Straussa i Halla opublikowanej w 2006 roku na łamach „Circulation” [18]. Autorzy dowiedli, że sartany w przeciwieństwie do ACEi powodują w niejasnym mechanizmie istotny wzrost ryzyka zawału serca (*ARB paradox*) — słabsza protekcja naczyniowa? Kolejne metaanalizy tej problematyki obejmowały badania przeprowadzone w ubiegłym stuleciu, w zasadzie ukończone przed 2010 rokiem [18, 78–83]. Początkowo badania te, z randomizacją, dotyczyły porównań ACEi z placebo. Wprowadzone później sartany z reguły porównywano z innymi lekami hipotensyjnymi. W jedynym badaniu z randomizacją (*head-to-head*) ONTARGET telmisartan okazał się nie gorszy statystycznie (*non-inferiority*) w porównaniu z ramiprylem [84]. Wszelako „nie gorszy statystycznie” nie oznacza, że oba leki są równoważne klinicznie. Badanie to posłużyło jednak do skonstruowania metaanalizy uzasadniającej równoważność ACEi i sartanów [81]. W tak skonstruowanej metaanalizie 75% chorych pochodziło z badania ONTARGET, które samo w sobie wzbudza wiele



**Tabela 3.** ACEi vs. sartany w optymalnej terapii farmakologicznej

Autor, rok publikacji	Grupa badana (n)	Obserwacja (lata)	M/PS	Pierwotny punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy	PCI, CABG	Leki przeciwciwłytkowe	Statyny	β-adrenolityki	Istotna przewaga
Hara i wsp. [85], 2014	n = 4 425 STEMI/NSTEMI Wypis ze szpitala	5	Tak	IR	IR	90,7% vs. 94,2%	98,1% vs. 98,5%	40,0% vs. 57,0%	48,8% vs. 62,2%	ACEi
Choi i wsp. [86], 2018	n = 12 481 STEMI/NSTEMI Wypis ze szpitala	1–3	Tak	IR	IR	95,4% vs. 92,0%	97,6% vs. 95,7%	95,2% vs. 94,6%	91,7% vs. 84,7%	ACEi
Kim <sup>a</sup> i wsp. [87], 2019	n = 11 706 STEMI Wypis ze szpitala DES Wszyscy statyny	2	Tak	NR <sup>a</sup>	IR <sup>a</sup>	100% vs. 100%	99,5% vs. 99,5%	100% vs. 100%	83,2% vs. 83,7%	ACEi
Lee i wsp. [88], 2023	n = 3 984 STEMI/nadciśnienie tętnicze Wypis ze szpitala	2	Tak	IR	IR	95,4% vs. 95,2%	99,8% vs. 99,8%	100% vs. 100%	89,6% vs. 88,3%	ACEi

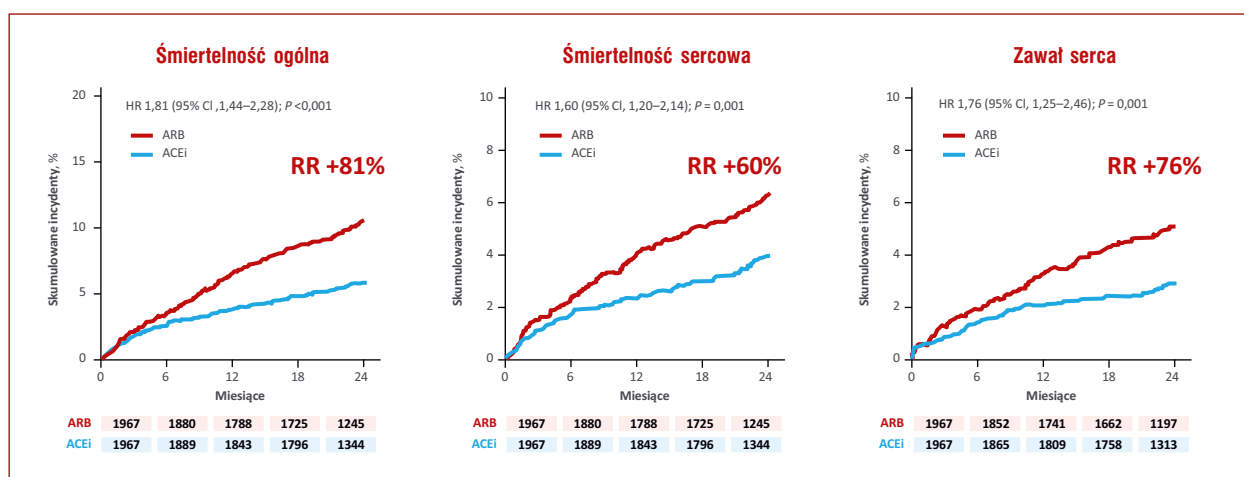
M/PS — poza klasyczną regresją Coxa stosowano *matching* — dopasowywanie przy pomocy prawdopodobieństwa przynależności do grupy eksperymentalnej (*propensity score*)

<sup>a</sup>Rejestr KAMIR-NIH. Pierwotny punkt końcowy → MACE (*major adverse cardiac events*, główne zdarzenia sercowe): zgon sercowy, zawał serca, rewaskularyzacja. Drugorzędowy punkt końcowy → zgon ogólny, zgon sercowy, zawał serca rewaskularyzacja, hospitalizacje z powodu niewydolności krążenia, udar mózgu  
Skróty: ACEi (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*), inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; CABG (*coronary artery bypass graft*), pomost aortalno-wieńcowy; IR, istotna redukcja ryzyka; NR, nieistotna redukcja ryzyka; PCI (*percutaneous coronary intervention*), przeszczepna interwencja wieńcowa

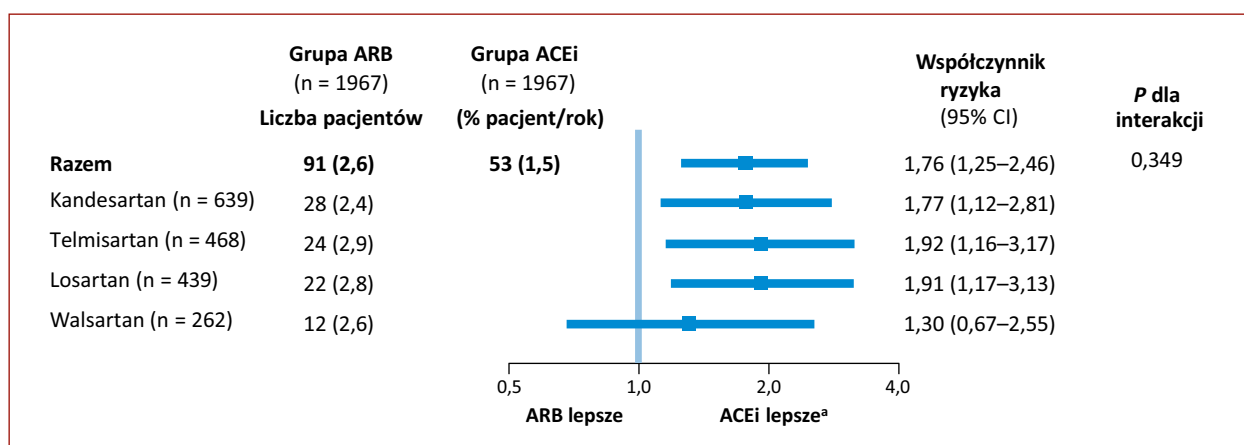
wątpliwości [83]. Ta wyraźna asymetria niewątpliwie prowadzi do błędnego wnioskowania. Ponieważ w porównaniu z sartanami częściej odstawiano ACEi z powodu nietolerancji (kaszel), autorzy uważają, że przy podobnej (?) prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych lepiej stosować sartany. Jest to wniosek wątpliwy, tym bardziej że w żadnym z badań, w których z powodu nietolerancji ACEi porównywano sartany z placebo — nie uzyskano istotnej redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych [83]. Trzy ważne badania z zastosowaniem ACEi u chorych z podwyższonym ryzykiem zdarzeń wieńcowych przeprowadzono w pierwszym pięcioleciu wieku XXI: HOPE w 2000 roku [54], EURO-PA w 2003 roku [55] i PEACE w 2004 roku [72]. Po 2010 roku pojawiły się wyniki dużych rejestrów obserwacyjnych chorych po rewaskularyzacji, na pełnym leczeniu OTF, w których porównywano podgrupy leczone ACEi i sartanami. W tabeli 3 zestawiono dane z dwóch rejestrów OACIS [85] i KAMIR-NIH [86–88]. Wyraźnie widać, że u chorych z chorobą wieńcową, leczonych rewaskularyzacją z bardzo dobrym wsparciem farmakologicznym, istotną redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych obserwowano w grupach leczonych ACEi, nie sartanami. Potwierdza to spostrzeżenie o „wartości dodanej”, jaką w przeciwieństwie do sartanów wnoszą ACEi u chorych z CCS. Nie ma wątpliwości, że dominacja ACEi nad sartanami wynika z silniejszych własności naczynioprotekcyjnych, które nie ulegają zmniejszeniu w interakcji z innymi lekami redukującymi także ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Także nowe generacje stentów (DES, *drug eluting stents* — stenty uwalniające lek) przy 100-procentowej statynoterapii nie neutralizują

redukcji ryzyka po ACEi. Potwierdza to starsze spostrzeżenia o korzystnej interakcji między ACEi a statynami [42, 75, 76]. Na uwagę zasługuje, że powyższe korzystne interakcje obejmują chorych po zawale serca bez współistniejącego nadciśnienia, jak i z nadciśnieniem tętniczym (tab. 3). Prawdą jest, że Messerli i Bangalore w cytowanej powyżej metaanalizie [81] obarczonej błędem niezrównoważenia („ciężaru” — *weight*) włączonych badań, z uwagi na dobry efekt hipotensyjny i lepszą tolerancję (kaszel) sartanów, rekomendują je — w pierwszej kolejności — u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nie wspominają o normotonikach, jakkolwiek niemo zakładają, że efekt winien być podobny. Hipotensyjny zapewne tak, lecz plejotropowy — bardziej wyrazisty u normotoników — zapewne nie. Wyniki analizy Lee [88] zaprzeczają takiej terapii „zastępczej” i wskazują na przewagę OTF opartej na ACEi (ryc. 4). Na uwagę zasługuje, że u ponad 50% leczonych w grupie ACEi stosowano peryndopryl (ryc. 5). Wyniki te raz jeszcze wskazują, że u chorych z CCS zarówno bez współistniejącego nadciśnienia tętniczym, jak i ze współistniejącym peryndopryl wraz ze statynami jest lekiem niezbędnym w leczeniu miażdżycy tętnic, co daje mu pozycję uprzywilejowaną wśród innych ACEi.

**3. Jednym z rozpowszechnionych mitów terapeutycznych jest przekonanie o silniejszej redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych ramiprylem w porównaniu z chorymi leczonymi peryndoprylem.** Jest to opinia nieuzasadniona. W ewaluacji wyników leczenia należy uwzględnić charakterystykę populacji, w obrębie której badano dany lek. Powszechnie



**Rycina 4.** ACEi vs. sartany w optymalnej terapii farmakologicznej chorych z nadciśnieniem tętniczym i zawałem serca (STEMI — dane z rejestru KAMIR-NIH [88]); Chorzy po zawale serca z nadciśnieniem tętniczym, wszyscy leczeni implantacją stentu, statynami oraz podwójną terapią przeciwplatekową [88]. Dane szczegółowe w tabeli 3  
Skróty: ACEi (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*), inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB (*angiotensin receptor blocker*), antagonist receptoru angiotensynowego; CI (*confidence interval*), przedział ufności; HR (*hazard ratio*), współczynnik ryzyka; RR, redukcja ryzyka



**Rycina 5.** Porównanie redukcji ryzyka ponownego zawału serca w trakcie 2-letniej obserwacji leków z grupy sartanów vs. ACEi stosowanych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zawałem serca leczonych PCI, podwójną terapią przeciwplatekową i statynami — dane z rejestru KAMIR-NIH [88]

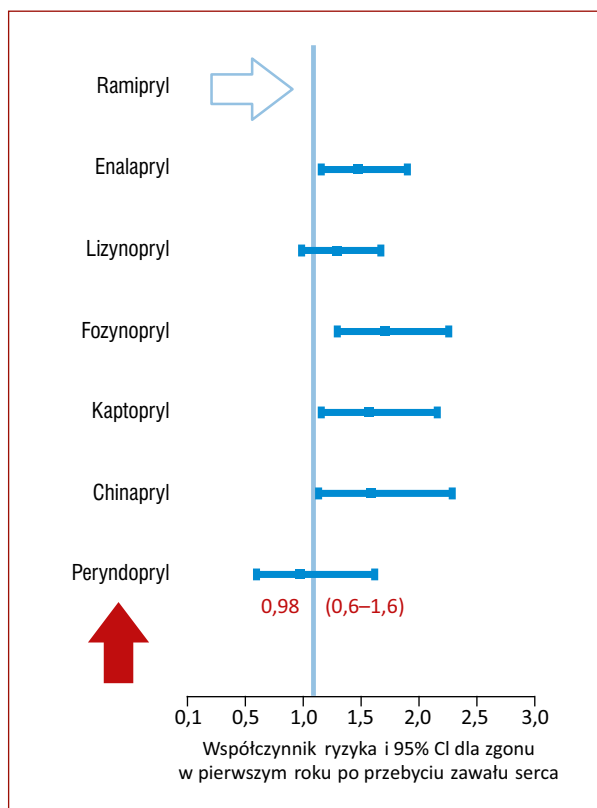
<sup>a</sup>W grupie ACEi — 51% chorych leczonych peryndoprylem, 42% ramiprylem [88]

Skróty: ACEi (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*), inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB (*angiotensin receptor blocker*), antagonist receptoru angiotensynowego; CI (*confidence interval*), przedział ufności; PCI (*percutaneous coronary intervention*), przeszłokrotna interwencja wieńcowa

wiadomo, że takie czynniki, jak wiek, płeć, współchorobowość (cukrzyca, niewydolność serca) czy wielkość ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych istotnie modyfikują końcowe wyniki. W badaniach własnych [56] wykazano, że stosowanie diuretyków istotnie koreluje ze śmiertelnością całkowitą w grupie placebo. Jak wiadomo, odsetek zażywających diuretyki koreluje z liczbą hipertoniców i chorych z niewydolnością serca, jest to więc pośredni (ale klinicznie ważny) wskaźnik chorobowości danej populacji. Mając na względzie powyższe uwagi, można porównać wyniki

badania. W badaniu HOPE [54] złożony punkt końcowy, składający się ze zgonu sercowo-naczyniowego oraz zawałów serca, udarów mózgu niezakończonych zgonem u chorych leczonych ramiprylem w porównaniu z placebo uległ redukcji o 22%. W badaniu EUROPA końcowy punkt złożony ze zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonych zgonem i zatrzymania czynności serca u chorych leczonych peryndoprylem w porównaniu z placebo uległ redukcji o 20%–21% [55]. W badaniu HOPE ryzyko zawału serca zakończonych i niezakończonych zgonem ramipryl

zredukował o 20%–21% [54, 73], analogiczny wskaźnik w badaniu EUROPA wyniósł 21%–24%. W zbliżonej do obu tych populacji chorych z badania PROGRESS (pacjenci po przebytych udarze mózgu) redukcja ryzyka incydentów naczyniowych po leczeniu peryndoprylem spadła o 26%, zawałów serca niezakończonych zgonem o 36% [89, 90]. Z powyższego zestawienia wynika, że stopień względnej redukcji ryzyka zdarzeń wieńcowych (RRR, *relative risk reduction*) u chorych leczonych peryndoprylem czy ramiprylem jest w zasadzie identyczny. Wrażenie głębszej redukcji ryzyka w grupie ramiprylu może wynikać z większej bezwzględnej redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jest to jednak wrażenie mylne, jak bowiem wykazano poprzednio [56–58], bezwzględna redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych jest wprost proporcjonalna do ich wartości w grupie placebo. W badaniu HOPE śmiertelność sercowo-naczyniowa wynosiła 8,1% w grupie placebo i została zredukowana o 2,4% po leczeniu ramiprylem. W badaniu EUROPA śmiertelność sercowo-naczyniowa była o połowę mniejsza, wynosiła 4,1% w grupie placebo i została zredukowana o 0,6% u leczonych peryndoprylem. Wskaźniki dla zawałów serca (zakończonych i niezakończonych zgonem) wynosiły w badaniach HOPE 12,3% — redukcja o 2,4%, EUROPA odpowiednio 6,8% i 1,6%. Śmiertelność ogólna wynosiła w badaniach HOPE i EUROPA, odpowiednio, 12,2% i 6,9%. Wyraźnie widać, populacja HOPE prezentowała znacznie większe ryzyko sercowo-naczyniowe, dlatego redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w wartościach bezwzględnych była większa, nadto populacja HOPE była mniej agresywnie leczona farmakologicznie [56], z czego wynika większy efekt leczenia ramiprylem. Mimo tych „niekorzystnych” dla peryndoprylu warunków, lek zredukował istotnie zdarzenia sercowo-naczyniowe na tym samym poziomie skuteczności (RRR) co ramipryl. Co więcej, w ostatnio opublikowanej metaanalizie peryndopryl vs. placebo zredukował on istotnie ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej, zawałów serca i udarów mózgu niezakończonych zgonem — łącznie o 20%, a ryzyko zawałów serca niezakończonych zgonem o 29% [76]. Przekonanie o silniejszym działaniu ramiprylu jest więc nieuzasadnione. Wydaje się, że chronologia publikowanych badań z zastosowaniem ACEi u chorych z CCS, chorych wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych bez współistniejącej niewydolności serca wpłynęła na fałszywe przekonanie o nadzwyczaj skutecznej naczynioprotekcji ramiprylu. Warto przypomnieć kolejność publikacji: ramipryl — HOPE 2000 rok [54], peryndopryl — EUROPA 2003 rok [55] i trandolapryl — PEACE 2004 rok [72]. W szerokiej populacji chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań miażdżycowych ramipryl pierwszy ujawnił istotne własności plejotropowe. Sukces ten został w środowisku medycznym powszechnie zaakceptowany („kto pierwszy, ten lepszy”), utrwalając skłonność do powszechnego stosowania leku. Peryndopryl wykazuje identyczne, a nawet większe właściwości naczynioprotekcyjne. Dowodzi tego cytowana powyżej najnowsza metaanaliza [76],



**Rycina 6.** Porównanie wpływu różnych ACEi w odniesieniu do ramiprylu na ryzyko śmiertelności w pierwszym roku po przebyciu zawału serca u chorych powyżej 65. roku życia [90]  
Skróty: ACEi (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*), inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; CI (*confidence interval*), przedział ufności

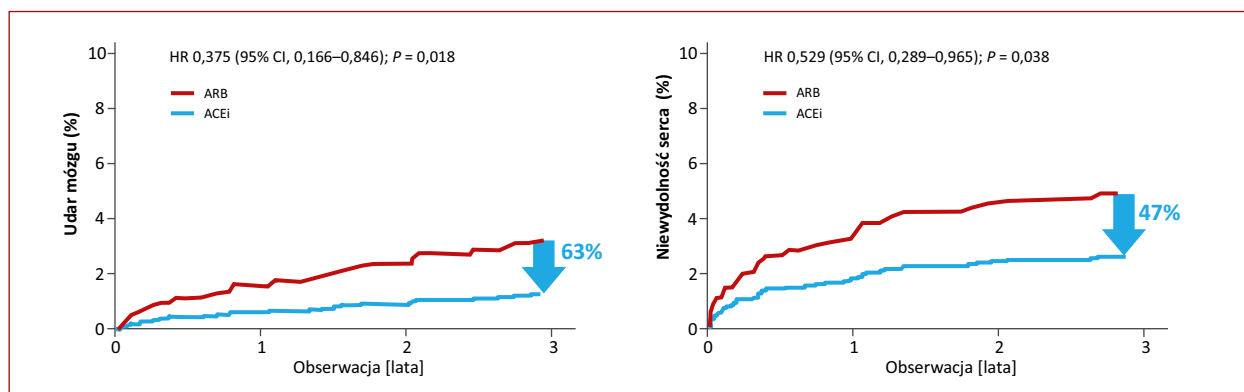
czy też uważna ocena powikłań naczyniowych w badaniu PROGRESS z roku 2001 [31, 89]. U chorych po przebytych udarze mózgu i/lub przejściowym niedokrwieniu mózgu oceniano wpływ leczenia peryndoprylem na naczyniopochodne powikłania mózgowe. W tej populacji wysokiego ryzyka zdarzeń naczyniowych w okresie 4 lat obserwacji odnotowywano także występowanie powikłań ze strony naczyń obwodowych i krążenia wieńcowego. Śmiertelność sercowo-naczyniowa w grupie placebo wynosiła 6,4%, a w grupie peryndoprylu 5,9%, duże zdarzenia naczyniowe odpowiednio 19,7% vs. 15,0%. Po leczeniu peryndoprylem redukcja ryzyka ich wystąpienia zmniejszyła się o 26% (tab. 2), a zawałów serca niezakończonych zgonem 3,1% vs. 2,0% — o 36% (tab. 2). Oszacowane wskaźniki nie są mniejsze od podobnych dla ramiprylu, a nawet je przewyższają. Potwierdza to również badanie, w którym oceniano wpływ różnych ACEi na roczną śmiertelność chorych powyżej 65. roku życia, po przebyciu zawału serca [90]. Na **rycynie 6** przedstawiono oszacowane wskaźniki ryzyka różnych ACEi w odniesieniu do ramiprylu. Jak widać, spośród takich, jak: enalapryl, lisinopryl, fosinopryl, captopryl i chinapryl, jedynie peryndopryl charakteryzował niższy i nieistotnie różny od ramiprylu (wartość referencyjna) wskaźnik ryzyka, pozostałe były istotnie wyższe. Nadto należy przypomnieć,

że w badaniu HOPE ramipryl nie zredukował istotnie ryzyka zawału serca u chorych po rewaskularyzacji [73]. Nie ma więc dostatecznych racji, aby podtrzymywać mityczne myślenie, jakoby ramipryl prezentował własności naczynioprotekcyjne przewyższające działanie peryndoprylu.

**4. W 1998 roku Yusuf opublikował pierwszą i ostatnią metaanalizę podsumowującą doświadczenia z zastosowaniem ACEi w leczeniu ostrej fazy zawału serca** [91]. U 98 496 chorych włączonych do metaanalizy podawanie ACEi w formie doustnej spowodowało bezwzględny i istotny spadek śmiertelności 30-dniowej o 0,5% [91]. Oszacowany wskaźnik, który określa liczbę pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (NNT, *number needed to treat*) wynosił około 1/200. Wynik nie był oszałamiającym sukcesem, ale trzeba pamiętać, że u żadnego z chorych włączonych do metaanalizy nie zastosowano pierwotnej angioplastyki. Należy podkreślić, że „siła” dowodowa była jednak znaczna, w analizie uwzględniono bowiem indywidualne dane każdego z 98 496 chorych reprezentujących różne badania kliniczne. Autorzy badania SMILE [60, 61] nie dostarczyli swoich wyników, zofenopryl nie „wszedł” więc do tej ważnej klinicznej analizy. Wyniki metaanalizy stanowiły naukową (EBM, *evidence base medicine* — medycyna oparta na faktach) przesłankę do stosowania ACEi u chorych bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego. Metaanalizę skonstruowano przed powszechnie przyjętym podziałem na zawał serca z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST [93], dlatego pierwsze wytyczne rekomendujące stosowanie ACEi dotyczyły zawału serca z uniesieniem odcinka ST. W europejskich rekomendacjach dla STEMI z lat 2003 i 2008 wyraźnie podkreślono konieczność ich stosowania w pierwszych 24 godzinach (do 36 godzin) świeżego zawału serca [93, 94]. Zmiana obowiązującego paradygmatu pojawiła się niedwuznacznie w wytycznych ESC z 2012 roku dotyczących STEMI, w których po raz pierwszy zaakcentowano konieczność przewlekłego, wieloletniego podawania ACEi po przebyciu ostrej fazy zawału [41]. Automatycznie pozostałe wytyczne dotyczące zawału serca bez uniesienia odcinka ST, CCS czy rewaskularyzacji położyły nacisk przede wszystkim na konieczność przewlekłego stosowania ACEi. Dlaczego przyjęto taką strategię? W metaanalizie Yusufa u żadnego ze 100 tysięcy chorych z zawałem serca nie zastosowano przeszłokrojnej angioplastyki (PCI), a u zaledwie 60% chorych zastosowano leczenie fibrynolityczne [91]. Skuteczność ówczesnego leczenia w porównaniu ze współczesną strategią interwencyjną (w 95%–98% chorych ma otwarte naczynie dożawałowe, nowe dożylnie leki przeciwkrzepliwie i przeciw płytkowe) była znacznie mniejsza. Zaledwie u połowy chorych można było oczekiwać uzyskania drożności naczynia dożawałowego. W tej sytuacji doustne ACEi poprzez różne mechanizmy: wzrost stężenia bradykininy, zmniejszenie aktywności układu sympatykocznego, własności profibrynolityczne, spadek obciążenia następczego

(*afterload*) i inne, jedynie mogły korzystnie modyfikować kliniczny przebieg zawału serca. Subtelne mechanizmy molekularne w zderzeniu z mechanicznym przywróceniem perfuzji, wspartym potężnym działaniem przeciwkrzepliwym w ostrej fazie zawału, zagubiły znaczenie, tracąc swoją skuteczność. Wszelako znaczenie ACEi po badaniach HOPE, EUROPA i PEACE ogromnie wzrosło w prewencji wtórnej (ale i pierwotnej) zawału serca. Wspomniane molekularne mechanizmy plejotropowe ujawniły swoją moc podczas przewlekłego (wieloletniego) stosowania. Dlatego obecnie rekomenduje się ACEi u chorych po przebyciu ostrej fazy, zalecając je przed wypisem ze szpitala i podkreślając konieczność wieloletniego zażywania [63–67]. Sukces terapeutyczny ACEi zależy od konsekwentnego zażywania leku w odpowiedniej dawce. Dla peryndoprylu wynosi ona 10 mg/dobę. Krzywe Kaplana-Meiera, obrazujące przeżywalność w grupie placebo i grupie leczonej, w miarę upływu czasu wzrastają, ale rozchodzą się między sobą na korzyść tych ostatnich. Ta dyskrepancja między krzywymi z czasem się zwiększa, niejako „kapitalizując” uzyskane korzyści terapeutyczne. Nieuzasadnione przerwanie leczenia powoduje ich utratę. Jednakże przerwanie leczenia po dostatecznie długim okresie konsekwentnego zażywania leków, na przykład w badaniu ASCOT (peryndopryl i amlodypina 5,5 roku czy atorwastatyna 3 lata) nawet po 16 latach od zaprzestania reżimu terapeutycznego, skutkuje uchwytnymi klinicznie korzyściami (pamięć komórkowa?) [95]. Jest to oczywiście dobrodziejstwo — szczególnie dla pacjentów niechętnie współpracujących, ale przede wszystkim jest to dowód potwierdzający skuteczność długotrwałej farmakoterapii i w żadnym wypadku nie upoważnia do samowolnego przerywania leczenia. Kluczem do sukcesu jest konsekwentna, kontrolowana farmakoterapia.

**5. Na uwagę zasługuje, że peryndopryl wykazuje szczególną skuteczność u osób w wieku podeszłym.** W cytowanym badaniu HYVET [35], obejmującym chorych z nadciśnieniem tętniczym powyżej 80. roku życia, uzyskano istotną redukcję zgonów z powodu udarów mózgu i zgonów z powodu jakichkolwiek zdarzeń naczyniowych. W tej „kruchoj” i niezwykle trudnej do leczenia populacji stosowanie indapamidu (100% badanych) i peryndoprylu (75% badanych) w dawce 2,5 mg i/lub 5 mg 1 × dziennie w okresie 4-letniej obserwacji (mediana 2 lata) spowodowało redukcję względnego ryzyka (RRR) rozwoju niewydolności krążenia o 64% [35]. Podobnie w cytowanym badaniu Pilote i wsp. [90] dotyczącym populacji chorych po przebyciu zawału serca powyżej 65. roku życia. W okresie jednorocznej obserwacji w tej grupie chorych obserwowano redukcję ryzyka rozwoju niewydolności krążenia o 56%. Co więcej, w porównaniu z innymi ACEi (lisinopryl, enalapryl, chinapryl, fosinopryl, captopryl) jedynie peryndopryl i ramipryl istotnie redukowały śmiertelność ogólną (ryc. 7) [90]. Warto przypomnieć, że w badaniu EUROPA peryndopryl zmniejszył ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia o 39%. Przynajmniej te rezultaty, bowiem antycypowały one wyniki ostatnio opublikowa-



**Rycina 7.** ACEi i sartany u chorych po ostrym zawale serca w wieku powyżej 65 lat, bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego (zmodyfikowano na podstawie [96])

nego rejestru koreańskiego KAMIR-NIH, obejmującego normotoników po zawale serca i ukończeniu 65. roku życia [96]. Na **rycynie 7** przedstawiono najistotniejszy wynik badania. W porównaniu z sartanami ACEi w populacji chorych w wieku podeszłym zredukowały względne ryzyko udarów mózgu o 63% oraz niewydolności serca o 47% [96]. Przytoczone wyniki wskazują, że peryndopryl, dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku podeszłym, jest w tej populacji wyjątkowo skutecznym lekiem.

**6. Wieloletnie doświadczenie dowodzi, że przewlekłe stosowanie peryndoprylu nie jest obciążone poważnymi powikłaniami i w zasadzie jedynym objawem niepożądanym jest kaszel.** Objaw ten, związany ze wzrostem stężenia bradykininy, jest immanentnie wbudowany w mechanizm działania ACEi i dotyczy w mniejszym lub większym stopniu wszystkich leków tej grupy. Interesujące jest spostrzeżenie, że w przypadku peryndoprylu czy ramiprylu objawy kaszlu częściej są odnotowywane przez lekarzy opieki podstawowej niż rejestrowane w dużych badaniach randomizowanych [97]. I odwrotnie: u chorych leczonych peryndoprylem odstawienie leku obserwowano częściej w badaniach z randomizacją niż w codziennej praktyce medycznej [97]. Ta dyskrepancja wskazuje na ulotność i zmienność tego objawu, co utrudnia rzeczywistą ocenę występowania kaszlu podczas leczenia peryndoprylem. Nadto, analizując wyniki metaanalizy Bangalore i wsp. [97], można odnieść wrażenie, że leki o największej skuteczności klinicznej (peryndopryl, ramipryl) były „obciążone” największymi odsetkami osób kaszlących. Nie bez znaczenia jest, że autorzy metaanalizy prezentują pogląd o równoważności efektów klinicznych ACEi i sartanów, więc wyekspozowanie objawu niepożądanego, jakim jest kaszel, ich zdaniem automatycznie preferuje stosowanie sartanów [81, 82]. Moim zdaniem jest to zbyt daleko idące, klinicznie nieusprawiedliwione uproszczenie. W odrębnej analizie dotyczącej tylko peryndoprylu [98] kaszel jest objawem rzadkim (1076/27492) (3,9%). Co ciekawe, objaw najczęściej występował w pierwszych 4 tygodniach (2,6% chorych) i o połowę rzadziej podczas 4 lat terapii (1,35% chorych), nieco częściej u kobiet i chorych powyżej 65. roku życia [98].

Nie jest to więc problem o dużym znaczeniu klinicznym. U wielu chorych suchy kaszel jest dyskretny, nieuciążliwy i ma charakter zmienny.

**7. Ostatnią ważną kwestią jest coraz częściej podnoszony problem stosowania ACEi w prewencji pierwotnej.** Wyniki dużych badań z randomizacją, w których oceniano zastosowanie ACEi w obligatoryjnym połączeniu ze statynami i ewentualne z kwasem acetylosalicylowym, dowodzą zasadności takich założeń [99]. W metaanalizie 3 dużych badań stosowanie *polypills* u chorych podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego w okresie 5 lat prowadziło do redukcji złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu, rewaskularyzacja) o około 40%, a poszczególnych składowych: zawału serca o 48%, udaru mózgu o 41%, rewaskularyzacji o 46% [99]. Niezwykle pouczające są wyniki rejestru skandynawskiego SWEDHEART dotyczącego chorych z pierwszorazowym zawałem serca [100]. Chorzy, którzy przed zawałem z powodu choroby wieńcowej lub tylko współistniejących czynników ryzyka byli leczeni farmakologicznie (14% statyny, 26% ACEi, 23% leki blokujące receptory  $\beta$ ), mieli w trakcie pobytu w szpitalu istotnie mniejszą śmiertelność i mniej poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeciwieństwie do „zdrowych”, nieleczonych (nikt nie brał ACEi, statyn,  $\beta$ -adrenolityków — nie było potrzeby?) uprzednio pacjentów. Co więcej, mniejsza śmiertelność sercowo-naczyniowa obserwowana w fazie szpitalnej była również istotnie zredukowana w trakcie 12-letniej obserwacji poszpitalnej (!), szczególnie u kobiet [100]. Wyniki rejestru sugerują konieczność bardziej wnikliwego wykrywania w ogólnej populacji czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, uzasadniających wdrożenie wcześniejszego, ale korzystnego klinicznie leczenia prewencyjnego [101]. Wyniki rejestru szwedzkiego potwierdzili inni badacze [102]. Niewątpliwie problem ten w najbliższej dekadzie będzie szczególnie dyskutowany. Jestem przekonany, że przed ACEi i peryndoprylem otwiera się kolejne 30-lecie „przywileju niezbędności” w farmakoterapii i prewencji powikłań miażdżycowych.

**Informacje o artykule**

**Konflikt interesów:** SG: wieloletni konsultant i wykładowca firmy Servier.

**Piśmiennictwo**

- Lon EM, Bosch J, Flather M, Yusuf S. Vascular and anti-ischaemic effects of ACE Inhibitors: Current Evidence and ongoing clinical trials. In: Yusuf S, Wilhelmsen L. ed. *Advanced Issues in Prevention and Treatment of Atherosclerosis*. Proceedings of the Symposium held at Amsterdam on Wednesday, August 23, 1995. Copyright Hochest Aktiengesellschaft IBBN .
- Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16(5): 309–321, doi: [10.1007/s40256-016-0173-4](https://doi.org/10.1007/s40256-016-0173-4).
- Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol*. 2007; 577(1–3): 1–6, doi: [10.1016/j.ejphar.2007.07.061](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.07.061), indexed in Pubmed: [17716647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716647/).
- Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003; 41(6): 1281–1286, doi: [10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22), indexed in Pubmed: [12719441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12719441/).
- Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation*. 1996; 94(12): 3115–3122, doi: [10.1161/01.cir.94.12.3115](https://doi.org/10.1161/01.cir.94.12.3115), indexed in Pubmed: [8989118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8989118/).
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007; 73(1): 237–246, doi: [10.1016/j.cardiores.2006.10.021](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.10.021), indexed in Pubmed: [17140552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17140552/).
- Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21(6): 423–429, doi: [10.1007/s10557-007-6068-5](https://doi.org/10.1007/s10557-007-6068-5), indexed in Pubmed: [18004652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18004652/).
- Cangiano E, Marchesini J, Campo G, et al. ACE inhibition modulates endothelial apoptosis and renewal via endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011; 11(3): 189–198, doi: [10.2165/11589400-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11589400-000000000-00000), indexed in Pubmed: [21619382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21619382/).
- Diet F, Pratt RE, Berry GJ, et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation*. 1996; 94(11): 2756–2767, doi: [10.1161/01.cir.94.11.2756](https://doi.org/10.1161/01.cir.94.11.2756), indexed in Pubmed: [8941100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8941100/).
- Zhuo JL, Mendelsohn FAO, Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension*. 2002; 39(2 Pt 2): 634–638, doi: [10.1161/hy0202.103417](https://doi.org/10.1161/hy0202.103417), indexed in Pubmed: [11882622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11882622/).
- Lévy BI. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implication for therapeutic blockade of the renin-angiotensin system. *Circulation*. 2004; 109(1): 8–13, doi: [10.1161/01.CIR.0000096609.73772.C5](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000096609.73772.C5), indexed in Pubmed: [14707017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14707017/).
- Campbell JH, Fennessy P, Campbell GR, et al. Effect of perindopril on the development of atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*. 1992; 19(1): 13–17, doi: [10.1111/j.1440-1681.1992.tb02804.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1992.tb02804.x), indexed in Pubmed: [1395111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1395111/).
- Okrucká A, Pechán J, Kratochvílová H. Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet functions in essential hypertension. *Platelets*. 1998; 9(1): 63–67, doi: [10.1080/09537109877022](https://doi.org/10.1080/09537109877022), indexed in Pubmed: [16793747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16793747/).
- Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation*. 2002; 105(16): 2000–2004, doi: [10.1161/01.cir.0000012528.89469.8e](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012528.89469.8e), indexed in Pubmed: [11997290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11997290/).
- Timmis AD. Plaque stabilisation in acute coronary syndromes: clinical considerations. *Heart*. 2003; 89(10): 1268–1272, doi: [10.1136/heart.89.10.1268](https://doi.org/10.1136/heart.89.10.1268), indexed in Pubmed: [12975445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12975445/).
- Bruining N, de Winter S, Roelandt JR, et al. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis*. 2009; 20(6): 409–414, doi: [10.1097/MCA.0b013e32832fa9b8](https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32832fa9b8), indexed in Pubmed: [19641457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19641457/).
- Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2007; 25(5): 951–958, doi: [10.1097/HJH.0b013e3280bad9b4](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3280bad9b4), indexed in Pubmed: [17414657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17414657/).
- Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation*. 2006; 114(8): 838–854, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594986](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594986), indexed in Pubmed: [16923768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16923768/).
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*. 2005; 46(2): 386–392, doi: [10.1161/01.HYP.0000174591.42889.a2](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000174591.42889.a2), indexed in Pubmed: [16009786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009786/).
- Awad K, Zaki MM, Mohammed M, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Effect of the renin-angiotensin system inhibitors on inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2022; 97(10): 1808–1823, doi: [10.1016/j.mayocp.2022.06.036](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.06.036), indexed in Pubmed: [36202494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36202494/).
- Wang XM, Li Y, Li HF, et al. Effects of perindopril on soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2002; 88(4): 417, doi: [10.1136/heart.88.4.417](https://doi.org/10.1136/heart.88.4.417), indexed in Pubmed: [12231609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12231609/).
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens*. 2002; 15(4 Pt 1): 316–320, doi: [10.1016/s0895-7061\(01\)02340-8](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02340-8), indexed in Pubmed: [11991216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11991216/).
- Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 32(4): 616–620, doi: [10.1097/00005344-199810000-00014](https://doi.org/10.1097/00005344-199810000-00014), indexed in Pubmed: [9781930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9781930/).
- Matsumoto T, Minai K, Horie H, et al. 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(8): 1373–1379, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)00162-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00162-1), indexed in Pubmed: [12706934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12706934/).
- Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, et al. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2000; 36(2): 220–225, doi: [10.1161/01.hyp.36.2.220](https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.2.220), indexed in Pubmed: [10948081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10948081/).
- Mizuno Y, Yasue H, Yoshimura M, et al. Effects of perindopril on aldosterone production in the failing human heart. *Am J Cardiol*. 2002; 89(10): 1197–1200, doi: [10.1016/s0002-9149\(02\)02304-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02304-4), indexed in Pubmed: [12008175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12008175/).
- Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, et al. Long-term treatment with perindopril ameliorates dobutamine-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Jpn J Pharmacol*. 2002; 88(1): 100–107, doi: [10.1254/jjp.88.100](https://doi.org/10.1254/jjp.88.100), indexed in Pubmed: [11855668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11855668/).
- Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition 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(6): 659–666, doi: [10.1001/archinte.166.6.659](https://doi.org/10.1001/archinte.166.6.659), indexed in Pubmed: [16567606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16567606/).
- Morgan TO, Anderson A. Different drug classes have variable effects on blood pressure depending on the time of day. *Am J Hypertens*. 2003; 16(1): 46–50, doi: [10.1016/s0895-7061\(02\)03081-9](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03081-9), indexed in Pubmed: [12517682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12517682/).
- Symonides B, Gaciong Z. Znaczenie leków w formie o powolnym uwalnianiu w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań. *Arterial Hypertension*. 2002; 6(2): 107–112.

31. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient. *Lancet*. 2001; 358: 1033–1041, doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)06178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06178-5), indexed in Pubmed: 11589932.
32. Fox KM. 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(9386): 782–788, doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14286-9), indexed in Pubmed: 13678872.
33. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9489): 895–906, doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67185-1), indexed in Pubmed: 16154016.
34. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9590): 829–840, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8), indexed in Pubmed: 17765963.
35. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358(18): 1887–1898, doi: [10.1056/NEJMoa0801369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369), indexed in Pubmed: 18378519.
36. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al. HYVET Study Group. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ*. 2011; 344: d7541, doi: [10.1136/bmj.d7541](https://doi.org/10.1136/bmj.d7541), indexed in Pubmed: 22218098.
37. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9364): 1149–1158, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0), indexed in Pubmed: 12686036.
38. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022): 957–967, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8), indexed in Pubmed: 26724178.
39. Grajek S. Kompleksowe leczenie chorych z nadciśnieniem tętniczym — nie tylko redukcja ciśnienia tętniczego. *Choroby Serca i Naczyń*. 2017; 14(6): 1–16.
40. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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(9): 1213–1225, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496), indexed in Pubmed: 16476843.
41. Grajek S. Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny u pacjentów z zawałem serca — zmiana paradygmatu. *Kardiologia Pol*. 2016; 74(Suppl II): 13–18, doi: [10.5603/kp.2016.0037](https://doi.org/10.5603/kp.2016.0037).
42. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006; 27(24): 2982–2988, doi: [10.1093/eurheartj/ehl403](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl403), indexed in Pubmed: 17145722.
43. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000; 102(13): 1503–1510, doi: [10.1161/01.cir.102.13.1503](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.13.1503), indexed in Pubmed: 11004140.
44. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292(18): 2217–2225, doi: [10.1001/jama.292.18.2217](https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2217), indexed in Pubmed: 15536108.
45. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*. 2010; 159(5): 795–802, doi: [10.1016/j.ahj.2009.12.042](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.12.042), indexed in Pubmed: 20435188.
46. Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ. Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin, perindopril, and amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16(4): 241–253, doi: [10.1007/s40256-016-0175-2](https://doi.org/10.1007/s40256-016-0175-2), indexed in Pubmed: 27256435.
47. 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(16): 2088–2097, doi: [10.1093/eurheartj/ehs075](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075), indexed in Pubmed: 22511654.
48. Brugts JJ, Ninomiya T, Boersma E, et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur Heart J*. 2009; 30(11): 1385–1394, doi: [10.1093/eurheartj/ehp103](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp103), indexed in Pubmed: 19346520.
49. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325(5): 293–302, doi: [10.1056/NEJM199108013250501](https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501), indexed in Pubmed: 2057034.
50. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992; 327(10): 685–691, doi: [10.1056/NEJM199209033271003](https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271003), indexed in Pubmed: 1463530.
51. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet*. 1992; 340(8829): 1173–1178, doi: [10.1016/0140-6736\(92\)92889-n](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92889-n), indexed in Pubmed: 1359258.
52. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992; 327(10): 669–677, doi: [10.1056/NEJM199209033271001](https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001), indexed in Pubmed: 1386652.
53. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moyé LA, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. *Circulation*. 1994; 90(4): 1731–1738, doi: [10.1161/01.cir.90.4.1731](https://doi.org/10.1161/01.cir.90.4.1731), indexed in Pubmed: 7923656.
54. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342(3): 145–153, doi: [10.1056/NEJM200001203420301](https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301), indexed in Pubmed: 10639539.
55. Fox KM. 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(9386): 782–788, doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14286-9), indexed in Pubmed: 13678872.
56. Grajek S. Krajobraz po PEACE. Czy wszystkie inhibitory ACE działają jednakowo? *Folia Cardiologica*. 2005; 12: 145–152.
57. Grajek S. EUROPA i inne badania — znaczenie peryndoprylu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. *Folia Cardiologica*. 2004; 11: 75–78.
58. Grajek S. The landscape after PEACE: do all ACE inhibitors act in an identical way? *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(2): 265–274, doi: [10.1185/030079906X80512](https://doi.org/10.1185/030079906X80512), indexed in Pubmed: 16466598.
59. Grajek S. Nowoczesna protekcja w nadciśnieniu tętniczym i przewlekłym zespole wieńcowym. *Choroby Serca i Naczyń*. 2020; 17(2): 84–95, doi: [10.5603/chsin.2020.0004](https://doi.org/10.5603/chsin.2020.0004).
60. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995; 332(2): 80–85, doi: [10.1056/NEJM199501123320203](https://doi.org/10.1056/NEJM199501123320203), indexed in Pubmed: 7990904.
61. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase

- of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. *Am J Hypertens*. 1999; 12(7): 665–672, doi: [10.1016/s0895-7061\(99\)00042-4](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00042-4), indexed in Pubmed: 10411363.
62. 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(7): 787–796, doi: [10.1001/archinte.166.7.787](https://doi.org/10.1001/archinte.166.7.787), indexed in Pubmed: 16606817.
  63. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: 28886621.
  64. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 1289–1367, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa575](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575), indexed in Pubmed: 32860058.
  65. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41(3): 407–477, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425), indexed in Pubmed: 31504439.
  66. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87–165, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394), indexed in Pubmed: 30165437.
  67. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: 34458905.
  68. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1–86.
  69. Fox KM, Bertrand ME, Remme WJ, et al. EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reducing risk of cardiac events in patients with revascularized coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007; 153(4): 629–635, doi: [10.1016/j.ahj.2007.01.032](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.032), indexed in Pubmed: 17383303.
  70. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2001; 87(9): 1058–1063, doi: [10.1016/s0002-9149\(01\)01461-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01461-8), indexed in Pubmed: 11348602.
  71. Rouleau JL, Warnica WJ, Baillet R, et al. IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme) Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2008; 117(1): 24–31, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.106.685073](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.106.685073), indexed in Pubmed: 18071079.
  72. Braunwald E, Domanski M, Fowler SE, et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(20): 2058–2068, doi: [10.1056/NEJMoa042739](https://doi.org/10.1056/NEJMoa042739), indexed in Pubmed: 15531767.
  73. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, et al. HOPE Investigators. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation*. 2001; 104(5): 522–526, doi: [10.1161/hc3001.093502](https://doi.org/10.1161/hc3001.093502), indexed in Pubmed: 11479247.
  74. Hoang V, Alam M, Addison D, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in coronary artery disease without heart failure in the modern statin era: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30(2): 189–198, doi: [10.1007/s10557-016-6652-7](https://doi.org/10.1007/s10557-016-6652-7), indexed in Pubmed: 26861251.
  75. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. GREACE Study Collaborative Group. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens*. 2004; 18(11): 781–788, doi: [10.1038/sj.jhh.1001748](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001748), indexed in Pubmed: 15229622.
  76. Radhoe SP, Boersma E, Bertrand M, et al. The effects of a perindopril-based regimen in relation to statin use on the outcomes of patients with vascular disease: a combined analysis of the ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s10557-022-07384-2](https://doi.org/10.1007/s10557-022-07384-2), indexed in Pubmed: 36194352.
  77. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10115): 31–40, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9), indexed in Pubmed: 29103656.
  78. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, et al. Angiotensin-Converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients without heart failure? Insights from 254,301 patients from randomized trials. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(1): 51–60, doi: [10.1016/j.mayocp.2015.10.019](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.019), indexed in Pubmed: 26763511.
  79. Messerli FH, Bangalore S. Angiotensin receptor blockers reduce cardiovascular events, including the risk of myocardial infarction. *Circulation*. 2017; 135(22): 2085–2087, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025950](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025950), indexed in Pubmed: 28559492.
  80. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers do not reduce risk of myocardial infarction, cardiovascular death, or total mortality. Further evidence for the ARB-MI Paradox. *Circulation*. 2017; 135(22): 2088–2090, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026112](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026112), indexed in Pubmed: 28559493.
  81. Messerli FH, Bangalore S, Bavish C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. To use or not to use? *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(13): 1474–1482, doi: [10.1016/j.jacc.2018.01.058](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.058), indexed in Pubmed: 29598869.
  82. Messerli FH, Bavishi C, Bangalore S. Why are we still prescribing angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Circulation*. 2022; 145(6): 413–415, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057835](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057835), indexed in Pubmed: 35130055.
  83. Grajek S, Marcinkowska J. TRANSCEND i inne badania. Głos w debacie o ryzyku zawału serca u chorych leczonych inhibitorami enzymu konwertującego lub inhibitorami receptora angiotensyny. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2009; 13(1): 1–11.
  84. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358(15): 1547–1559, doi: [10.1056/NEJMoa0801317](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801317), indexed in Pubmed: 18378520.
  85. Hara M, Sakata Y, Nakatani D, et al. OACIS Investigators. Comparison of 5-year survival after acute myocardial infarction using angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker. *Am J Cardiol*. 2014; 114(1): 1–8, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.03.055](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.03.055), indexed in Pubmed: 24819900.
  86. Choi InS, Park leB, Lee K, et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health (KAMIR-NIH) investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibitors provide better long-term survival benefits to patients with AMI than angiotensin II receptor blockers after survival hospital discharge. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018 [Epub ahead of print]: 1074248418795897, doi: [10.1177/1074248418795897](https://doi.org/10.1177/1074248418795897), indexed in Pubmed: 30130974.
  87. Kim YH, Her AY, Jeong MHo, et al. A comparison between statin with ACE inhibitor or ARB therapy in STEMI patients who underwent successful PCI with drug-eluting stents. *Atherosclerosis*. 2019; 289: 109–117, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.018](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.018), indexed in Pubmed: 31491742.
  88. Lee JG, Joo SJ, Kim SY, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers on clinical outcomes in hypertensive patients with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2023; 18(3): e0281460, doi: [10.1371/journal.pone.0281460](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281460), indexed in Pubmed: 36893150.
  89. MacMahon S, Chalmers J. Blood pressure lowering and ACE inhibition for the avoidance of cardiac and cerebral events. *Eur Heart J*. 2003; 24(5): 391–393, doi: [10.1016/s0195-668x\(02\)00459-1](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00459-1), indexed in Pubmed: 12633540.
  90. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med*. 2004; 141(2): 102–112, doi: [10.7326/0003-4819-141-2-200407200-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-2-200407200-00008), indexed in Pubmed: 15262665.



91. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998; 97(22): 2202–2212, doi: [10.1161/01.cir.97.22.2202](https://doi.org/10.1161/01.cir.97.22.2202), indexed in Pubmed: [9631869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9631869/).
92. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000; 21(18): 1502–1513, doi: [10.1053/euhj.2000.2305](https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2305), indexed in Pubmed: [10973764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973764/).
93. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003; 24(1): 28–66, doi: [10.1016/s0195-668x\(02\)00618-8](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00618-8), indexed in Pubmed: [12559937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559937/).
94. Van de Werf F, Bax J, Betriu A. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29(23): 2909–2945, doi: [10.1093/eurheartj/ehn416](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn416), indexed in Pubmed: [19004841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19004841/).
95. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018; 392(10153): 1127–1137, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31776-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31776-8), indexed in Pubmed: [30158072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158072/).
96. Ahn W, Rha SW, Choi B, et al. The impact of angiotensin-converting-enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers on 3-year clinical outcomes in elderly ( $\geq 65$ ) patients with acute myocardial infarction without hypertension. *Heart and Vessels*. 2023; 38(7): 898–908, doi: [10.1007/s00380-023-02244-x](https://doi.org/10.1007/s00380-023-02244-x), indexed in Pubmed: [36795168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795168/).
97. Bangalore S, Kumar S, Messerli F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the physicians' desk reference. *Am J Med*. 2010; 123(11): 1016–1030, doi: [10.1016/j.amjmed.2010.06.014](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.014), indexed in Pubmed: [21035591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21035591/).
98. Brugts JJ, Arima H, Remme W, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol*. 2014; 176(3): 718–723, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.07.108](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.108), indexed in Pubmed: [25189490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25189490/).
99. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021; 398(10306): 1133–1146, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4), indexed in Pubmed: [34469765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34469765/).
100. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *Lancet*. 2021; 397(10279): 1085–1094, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00272-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00272-5), indexed in Pubmed: [33711294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711294/).
101. Grajek S. Komentarz do artykułu "Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors". *Choroby Serca i Naczyn*. 2021; 18(2): 66–59.
102. Kong G, Chin YH, Chong B, et al. Higher mortality in acute coronary syndrome patients without standard modifiable risk factors: Results from a global meta-analysis of 1,285,722 patients. *Int J Cardiol*. 2023; 371: 432–440, doi: [10.1016/j.ijcard.2022.09.062](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.062), indexed in Pubmed: [36179904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36179904/).