

Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny u pacjentów z zawałem serca — zmiana paradygmatu

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet im. K. Marcinkowskiego, Poznań



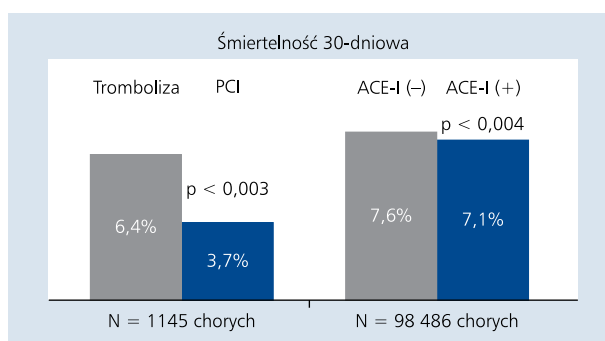
Stosowanie inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny (ACE-I) u pacjentów z ostrym zawałem serca oraz po przebyciu jego ostrej fazy jest dobrze udokumentowane w badaniach EBM (medycyna oparta na faktach) i stało się powszechnie akceptowaną praktyką. Można się zastanowić, czy wobec powyżej konkretnie sformułowanego paradygmatu rozsądne jest prowadzenie dalszych rozważań na ten temat? Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny wprowadzono jednak do leczenia pacjentów z zawałem serca w latach 80. ubiegłego stulecia, a od tego czasu strategie terapeutyczne stosowane w zawałe serca oraz po jego przebyciu bardzo się zmieniły. Zastosowanie leczenia interwencyjnego oraz intensywnych terapii przeciwplatekowej i hipolipemizującej znamienne obniżyło śmiertelność w ostrym zawałe serca. Treścią niniejszego artykułu jest więc próba odpowiedzi na dwa pytania:

Można się zastanowić, czy wobec powyżej konkretnie sformułowanego paradygmatu rozsądne jest prowadzenie dalszych rozważań na ten temat? Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny wprowadzono jednak do leczenia pacjentów z zawałem serca w latach 80. ubiegłego stulecia, a od tego czasu strategie terapeutyczne stosowane w zawałe serca oraz po jego przebyciu bardzo się zmieniły. Zastosowanie leczenia interwencyjnego oraz intensywnych terapii przeciwplatekowej i hipolipemizującej znamienne obniżyło śmiertelność w ostrym zawałe serca. Treścią niniejszego artykułu jest więc próba odpowiedzi na dwa pytania:

- Czy ACE-I nadal istotnie wpływają na redukcję śmiertelności w ostrym zawałe serca?
- Jakie jest miejsce i korzyści kliniczne z długotrwałego stosowania ACE-I u chorych leczonych za pomocą skutecznej angioplastyki tętnic wieńcowych oraz intensywnych terapii przeciwplatekowej i hipolipemizującej?

Rozważmy zatem pytanie pierwsze. Czy ACE-I nadal istotnie wpływają na redukcję śmiertelności w ostrym zawałe serca? W latach 80. ubiegłego stulecia dwie metody leczenia ostrej fazy zawału serca były intensywnie badane i wprowadzane do powszechnego stosowania: leczenie interwencyjne za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) oraz podawanie od pierwszych godzin ACE-I. Punktem wyjścia do dyskusji będzie porównanie dwóch metaanaliz [1, 2], których wyniki przedstawiono na rycinie 1. Obie metaanalizy:

- dotyczyły tylko kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych;
- prezentowały wyniki badań z lat 85./95. ubiegłego wieku i mają podobny czas publikacji;



Rycina 1. Wyniki metaanaliz dwóch strategii terapeutycznych stosowanych w ostrym zawałe serca: inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE-I) vs. placebo [2] i przezskórna interwencja wieńcowa (PCI) vs. tromboliza [1]. Dokładny opis w tekście

- oceniały ten sam punkt końcowy — 30-dniową śmiertelność całkowitą;
- dotyczyły definicji zawału serca z okresu jeszcze przed oficjalnie obowiązującym podziałem na zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI).

Ponadto w obu metaanalizach współautorem był Salim Yusuf.

Obie były również pierwszymi dużymi metaanalizami oceniającymi różne strategie terapeutyczne w zawałe serca. O ile jednak metaanaliza dotycząca PCI (1145 chorych) była wielokrotnie powtarzana i weryfikowana, o tyle metaanaliza oceniająca skuteczność ACE-I (98 486 pacjentów) była pierwszą i ostatnią. Jest to o tyle istotne, że w kolejnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) opublikowanych po 2000 r., zarówno dotyczących STEMI, jak i NSTEMI, przy obu typach zawału powtarzano informacje z tej samej (bo jedynej) metaanalizy.

Wyraźnie widać różnice w efekcie terapeutycznym. Bezwzględna istotna redukcja ryzyka (RR) przy zastosowa-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet im. K. Marcinkowskiego, ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań, e-mail: stefan.grajak@skpp.edu.pl

Suplement: Copyright © „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. 2016

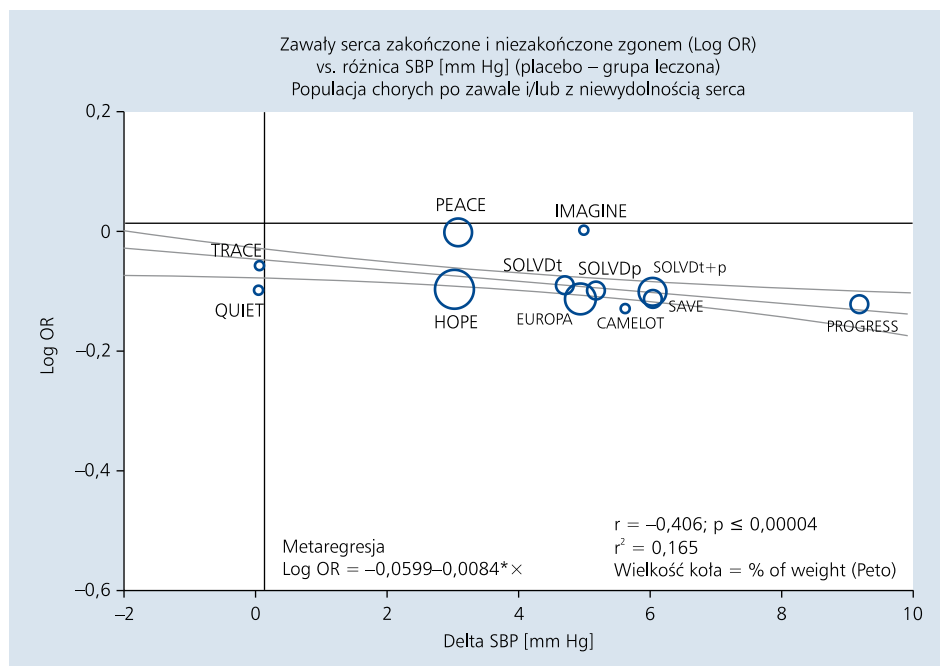
niu PCI wynosiła 2,7%, natomiast oszacowany wskaźnik NNT (*number need to treatment*) — 37. W przypadku terapii za pomocą ACE-I parametry te wynosiły odpowiednio 0,5% i 200. W grupie leczonej interwencyjnie stosowano dziś praktycznie zarzucone stenty metalowe lub jedynie angioplastykę balonową. Nie wdrażano intensywnej terapii przeciwplatekowej, a ponadto nie było jeszcze rekomendowanego systemu bezpośredniego transportu chorych. Z kolei w całej populacji włączonej do metaanalizy oceniającej wpływ ACE-I zaledwie u 60% osób zastosowano trombolizę (brak danych o jej skuteczności); żaden chory nie był leczony za pomocą PCI. Pacjenci otrzymywali ACE-I doustnie w pierwszych godzinach zawału (0–36 godz.). Leczenie kontynuowano zaledwie przez 30 dni. Pierwszymi ACE-I były podawane doustnie kaptopril, lisinopril i dożylnie enalapril. Skuteczność ACE-I była istotnie większa w zawałe ściany przedniej, natomiast nie stwierdzono korzystnego wpływu połączenia ACE-I z trombolizą na redukcję śmiertelności [2]. Sposób terapii zawału serca w ostatnich 25–30 latach istotnie się zmienił. Do aktualnie obowiązujących strategii leczenia zawału serca w jego ostrej fazie należą: systemy bezpośredniego transportu, mechaniczne udrażnianie tętnicy odpowiedzialnej za zawał, nowe generacje stentów, intensywne terapie przeciwkrzepliwa i przeciwplatekowa. Oszacowany 20 lat temu w omawianej metaanalizie wskaźnik NNT dla ACE-I jest bardzo niski (200) i znacznie gorszy od oszacowanego np. dla kwasu acetylosalicylowego (NNT = 12) [3]. Po 2000 r. nie ukazało się żadne badanie kliniczne weryfikujące korzystny wpływ ACE-I na redukcję 30-dniowej śmiertelności u chorych z zawałem serca leczonych interwencyjnie z nowoczesnym wsparciem farmakologicznym. Uzasadnione jest więc przypuszczenie, że stosowanie ACE-I u chorych w pierwszej dobie zawału serca leczonych mechaniczną interwencją nie będzie istotnie wpływało na śmiertelność krótkoterminową. Nie wydaje się również, aby w najbliższym czasie przeprowadzono randomizowane badanie oceniające wpływ ACE-I na śmiertelność krótkoterminową u pacjentów z zawałem serca leczonych zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami. Ponadto w roku publikacji omawianej metaanalizy nie obowiązywał powszechnie akceptowany podział na STEMI oraz NSTEMI. W kolejnych wytycznych ESC opublikowanych po 2000 r. dotyczących obu postaci klinicznych zawału serca — mimo ewidentnych patogenetycznych różnic — powoływano się na wyniki tej samej, bo jedynej metaanalizy z 1998 r. [2]. W niektórych wytycznych zalecano nawet stosowanie sartanów, chociaż leki te nie były nigdy testowane w ostrej fazie zawału serca. W rekomendacjach ESC ukazujących się w kolejnych latach, wobec braku nowych badań, powoli, ale konsekwentnie zmieniano akcenty w zaleceniach dotyczących stosowania ACE-I w ostrej fazie zawału serca (szczegółowa analiza tych zmian przekracza ramy niniejszego artykułu). Od początku mocno rekomendowane takie ACE-I, jak: trandolapril [4], ramipril [5] czy ponownie przebadany kaptopril [6]

w istocie były podawane między 3. a 16. dobą po ostrej fazie zawału u chorych z frakcją wyrzutową poniżej 40%. Ponadto w porównaniu z pierwszymi badaniami okres stosowania leku wynosił 2–3 lat.

W wytycznych dotyczących STEMI, NSTEMI i rewaskularyzacji powoli zrezygnowano z rekomendacji określonych ACE-I oraz sposobów ich dawkowania w pierwszych dobach zawału na rzecz długotrwałego ich stosowania w prewencji wtórnej. W ostatnich zaleceniach dotyczących zarówno STEMI [3], NSTEMI [7], jak i rewaskularyzacji [8] podkreślono konieczność podawania ACE-I po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego i/lub rewaskularyzacji, w prewencji wtórnej, szczególnie u chorych z grupy podwyższonego ryzyka (klasa I, poziom A; u pozostałych IIA). Wydaje się więc, że ACE-I nie muszą być konieczne podane w pierwszej dobie zawału, jakkolwiek stosowanie ich w prewencji wtórnej jest uzasadnione. Prawdopodobnie najpowszechniejszą praktyką jest przypisywanie tych leków pacjentom w dniu wypisania (lub przed) ze szpitala.

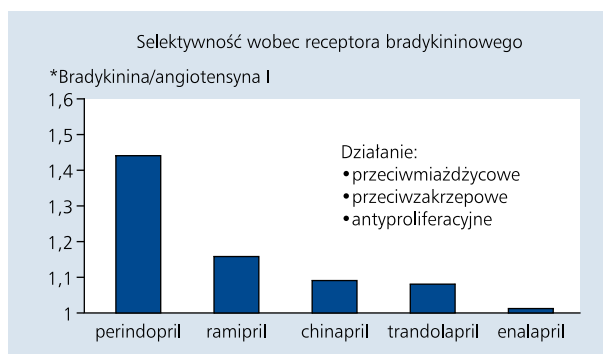
Rozważmy pytanie drugie: Jakie jest miejsce i korzyści kliniczne z długotrwałego stosowania ACE-I u chorych leczonych za pomocą skutecznej angioplastyki tętnic wieńcowych oraz intensywnych terapii przeciwplatekowej i hipolipemizującej?

W tym pozornie prostym pytaniu kryje się bardzo poważny problem kliniczny. Można się bowiem zastanowić, czy ACE-I po skutecznym i szybkim udrożnieniu tętnicy odpowiedzialnej za zawał, intensywnym leczeniu hipolipemizującym czy przeciwplatekowym nadal zachowują swoją skuteczność w redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej. W czasach powszechnie stosowanej polipragmazji i niechęci chorych do przyjmowania większej liczby tabletek wybór optymalnego (o udowodnionej skuteczności) leczenia staje się podstawowym problemem ambulatoryjnym. Jak już wspomniano, ACE-I stosowane przez rok i dłużej po przebyciu ostrej fazy zawału serca u pacjentów z upośledzoną funkcją lewej komory istotnie redukowały śmiertelność sercowo-naczyniową i powikłania sercowo-naczyniowe [4, 5, 9]. Dowodzi to, że w okresie stabilizacji choroby wieńcowej po przebyciu ostrej fazy, podczas długotrwałego leczenia ujawnia się ich korzystny wpływ na pozawałową przebudowę serca oraz naczynioprotekcyjne (antymiażdżycowe) działanie. U osób ze stabilną chorobą wieńcową istotną redukcję częstości występowania zawału serca stwierdzono w badaniach SAVE z kaptoprilem [9], SOLVD z enalaprilem [10, 11], HOPE z ramiprilem [12] oraz EUROPA z perindoprilem [13], natomiast konieczność rewaskularyzacji (PCI/CABG) — w badaniach SAVE [9] i HOPE [12]. W wytycznych ESC dotyczących stabilnej choroby wieńcowej rekomenduje się terapię za pomocą ACE-I szczególnie u chorych z grupy podwyższonego ryzyka (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność lewej komory — klasa I, poziom A) [14]. Na rycinie 2 przedstawiono metaregresję oszacowaną dla zależności między obniżeniem ciśnienia tętniczego (zmienna x) a redukcją występowania zawału serca zakończonego i niezakończonego zgonem (zmienna y). Analizowane badania



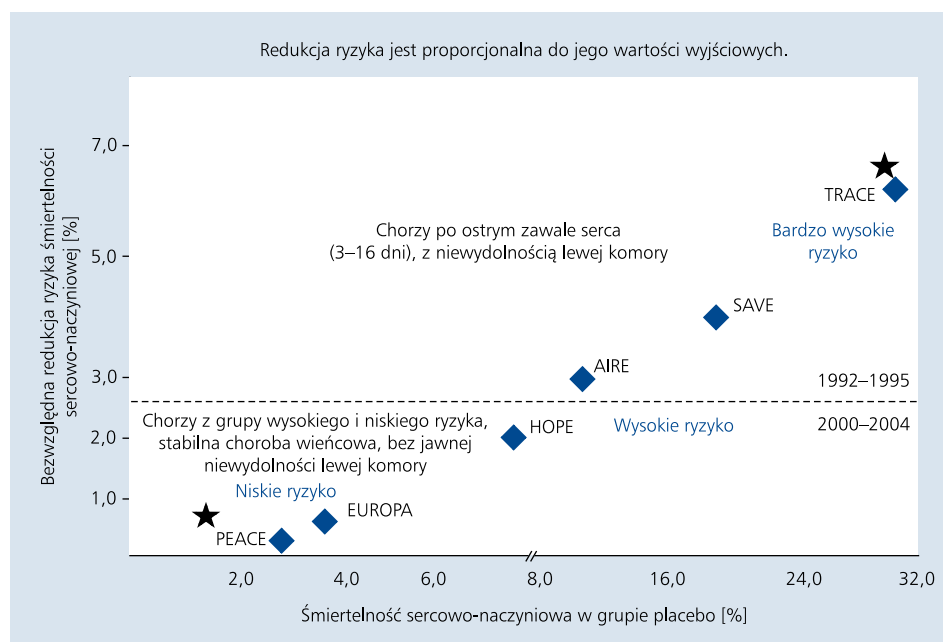
Rycina 2. Metaregresja między spadkiem skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) a redukcją zawałów zakończonych i niezakończonych zgonem. Dokładny opis w tekście [Grajek S, Paradowski S, Poznań 2006]

obejmowały pacjentów po zawałe serca bez lub ze współistniejącą niewydolnością sercowo-naczyniową i stabilną chorobą wieńcową. U tych osób nadciśnienie tętnicze było kontrolowane farmakologicznie i średnie wartości ciśnienia skurczowego w poszczególnych badaniach wynosiły 119–139 mm Hg. Jak widać, zależność jest istotna ($p \leq 0,00004$, $n = 53\,318$), choć jej siła jest niewielka ($r = -0,406$), co oznacza, że zaledwie w szesnastu procentach można tłumaczyć redukcję zawału serca efektem hipotensyjnym. Należy przypomnieć, że dla podobnych zależności oszacowanych w populacjach osób z wysokim ciśnieniem tętniczym odpowiednie wartości zawsze przekraczały 50%, co oznacza dominujący wpływ efektu hipotensyjnego. Zatem w populacji osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, z chorobą niedokrwienną redukcja częstości występowania zawału serca przede wszystkim zależy od pozahipotensyjnych właściwości ACE-I, czyli efektu naczynioprotekcyjnego (plejotropowego). Wiele danych wskazuje, że mechanizm ten wiąże się z hamowaniem degradacji bradykininy. Ponadto z badań eksperymentalnych przeprowadzonych na ludzkich komórkach śródbłonna naczyniowego wynika, że efekt ten jest bardzo różnicowany (ryc. 3) i — spośród różnych ACE-I — najsilniejszy w przypadku perindoprilu [15]. Nie dziwi zatem fakt, że przy podobnym działaniu hipotensyjnym poszczególne ACE-I wykazują wyraźne różnice w działaniu plejotropowym, dlatego też wyniki badań są różne — np. perindopril (EUROPA) [13] vs. trandolapril (PEACE) [16]. Ocena skuteczności całej grupy ACE-I w prewencji wtórnej zarówno po zawałe serca, jak i w stabilnej chorobie wieńcowej jest trudna.



Rycina 3. Wpływ różnych inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny na selektywność blokowania receptora bradykininowego [15]; *Selektywność do miejsca łączącego bradykininę w stosunku do miejsca łączącego angiotensynę I

Zależy ona bowiem nie tylko (niestety) od siły ich naczynioprotekcyjnego (antymiażdżycowego) działania, ale również od wyjściowego ryzyka śmiertelności w badanej populacji, metody leczenia tych chorych i wielu innych czynników. Na rycinie 4 przedstawiono zależność między bezwzględną redukcją śmiertelności sercowo-naczyniowej w grupie leczonej ACE-I a śmiertelnością sercowo-naczyniową w grupie stosującej placebo. Bardzo wyraźnie widać, że redukcja śmiertelności sercowo-naczyniowej u osób przyjmujących ACE-I była proporcjonalna do wyjściowego ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej w grupie placebo. W badaniach z lat 1992–1995 (chorzy po ostrym zawałe serca z objawami niewydol-



Rycina 4. Zależność między wyjściowym ryzykiem śmiertelności sercowo-naczyniowej a jego bezwzględną redukcją pod wpływem leczenia za pomocą inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny. *Badania z trandolaprilem. Dokładny opis w tekście [Grajek S, Paradowski S, Poznań 2006]

ności serca) przy ogromnej śmiertelności w grupie placebo (12–32%) zaobserwowano znaczną jej redukcję u osób przyjmujących ACE-I — w granicach 3–7%. W badaniach z lat 2000–2004 (chorzy z grupy umiarkowanego i niskiego ryzyka, stabilna choroba wieńcowa) było analogicznie, w grupie placebo odsetki wynosiły 4–8%, a redukcja śmiertelności wśród pacjentów otrzymujących ACE-I — 0,5–2%. W starszych badaniach nie stosowano w leczeniu angioplastyki tętnic wieńcowych (niewielkie odsetki CABG), zaś u 70–80% chorych w leczeniu przeciwpłytkowym wykorzystywano jedynie kwas acetylosalicylowy; ponadto praktycznie nie podawano statyn. W badaniach przeprowadzonych po 2000 r. populacje były znacznie skuteczniej leczone, czego wyrazem jest mniejsza śmiertelność w grupie placebo i w konsekwencji mniejsza bezwzględna redukcja śmiertelności w grupie stosującej ACE-I. Klasyczny przykład omawianej zależności stanowi porównanie wyników badań TRACE (1995) [17] oraz PEACE (2004) [16]. W obu próbach testowanym ACE-I był trandolapril. W badaniu TRACE przy śmiertelności sercowo-naczyniowej w grupie placebo wynoszącej ponad 33% zaobserwowano największe bezwzględne jej zmniejszenie w grupie ACE-I — o 6%. W badaniu PEACE te wskaźniki wynosiły odpowiednio 3,7% i 0,2%. Badania PEACE [16] i EUROPA [13] obejmują populacje osób ze stabilną chorobą wieńcową z niemal identycznym leczeniem farmakologicznym i podobną śmiertelnością sercowo-naczyniową — 3,7% vs. 4,1%. Trandolapril okazał się całkowicie nieskuteczny, natomiast perindopril spowodował istotną redukcję w zakresie niemal wszystkich punktów końcowych. Mierzona wielkością redukcji śmiertelności sercowo-naczy-

niowej skuteczność ramiprilu jest większa od perindoprilu — 2,0% vs. 0,6%, jednak należy pamiętać, że jest ona proporcjonalna do wyjściowych wartości tego punktu końcowego — 8,1% vs. 4,1% w grupie placebo. Ponadto obciążona większym ryzykiem populacja badania HOPE [12] była poddana mniej intensywnej terapii farmakologicznej w porównaniu z populacją badania EUROPA [13]; kwas acetylosalicylowy — 75% vs. 92%, beta-adrenolityki — 39% vs. 62%, statyny — 28% vs. 69%, rewaskularyzacja (CABG/PCI) — 43% vs. 58%. W tabelach 1 i 2 przedstawiono częstość występowania czynników ryzyka (*atherosclerotic burden* — „ładunek miażdżycowy”) oraz stosowane leczenie w populacjach ocenianych w badaniach HOPE, PEACE i EUROPA. Spośród badań obejmujących chorych ze stabilną dławicą piersiową populacja HOPE była „najbardziej wrażliwa” na działanie ACE-I, a „najmniej wrażliwe” były populacje leczone trandolaprilem (PEACE) i perindoprilem (EUROPA). Szczególnie te ostatnie badania podnoszą kwestię zawartą w drugim pytaniu. Czy ACE-I dodatkowo spowodują zmniejszenie śmiertelności w populacjach pacjentów po skutecznej rewaskularyzacji, poddanych terapii przeciwpłytkowej (nierzadko podwójnej), intensywnemu leczeniu hipolipemizującemu i terapii beta-adrenolitykami (tab. 2). Wszystkie elementy tego złożonego leczenia niezależnie od siebie istotnie zmniejszają śmiertelność sercowo-naczyniową. Ponadto obecnie niemal wszyscy pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową przyjmują kwas acetylosalicylowy, który, jak wiadomo, osłabia o ponad 10% efektywność leczenia ACE-I [18]. Paradoksalnie ostatnie badanie, w którym wykazano znamiennej redukcję złożonego

Tabela 1. „Ładunek miażdżycowy” w populacjach badań HOPE, EUROPA i PEACE. Dokładny opis w tekście

Czynnik ryzyka	HOPE	EUROPA	PEACE
„Ładunek miażdżycowy”	+20%	>	>
Wiek [lata]	66	60	64
Kobiety	27%	15%	18%
Rozpoznana choroba wieńcowa	80%	100%	100%
Przebyty zawał serca	53%	65%	55%
Choroba naczyń obwodowych	43%	7%	–
Udar	11%	3%	7%
Cukrzyca	38%	12%	17%
Nadciśnienie tętnicze	47%	27%	46%
Hipercholesterolemia	66%	63%	60%
Śmiertelność całkowita w grupie placebo	12,2%	6,9%	8,1%
Śmiertelność sercowo-naczyniowa w grupie placebo	8,1%	4,1%	3,7%

Tabela 2. Stosowane leczenie w populacjach badań HOPE, EUROPA i PEACE. Dokładny opis w tekście

Leczenie	HOPE	EUROPA	PEACE	
Zakres leczenia	– 35%	<	>	Wpływ na śmiertelność niezależny od ACE-I
Kwas acetylosalicylowy	75,3%	92%	90%	**
Beta-adrenolityki	39%	62%	60%	Brak danych
Statyny	28%	58% (69% po 3 latach)	70%	*
Rewaskularyzacja (CABG/PTCA)	43,4%	58,5%	72%	*
Śmiertelność sercowo-naczyniowa w grupie placebo	8,1%	4,1%	3,7%	

*Niezależny od ACE-I wpływ na śmiertelność stosowanych leków, który w przypadku kwasu acetylosalicylowego jest dwa razy silniejszy od pozostałych; ACE-I — inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA — przeszczepienie śródniczyny angioplastyka wieńcowa

punktu końcowego u osób ze stabilną chorobą wieńcową (EUROPA z perindopilem), obejmuje dużą subpopulację (pacjenci po rewaskularyzacji) leczoną farmakologicznie zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi prewencji wtórnej. W tej podgrupie chorych (n = 6709) perindopril utrzymał swoją skuteczność, istotnie redukując złożony punkt końcowy oraz ryzyko wystąpienia ponownego zawału serca [19]. Ponadto najnowsze subanalizy dowodzą, że w tej populacji istnieje wyraźna i korzystna klinicznie interakcja perindoprilu z beta-adrenolitykami [20]. Zatem u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną, u chorych po zawałe serca w ramach prewencji wtórnej perindopril ciągle wykazuje swoją skuteczność kliniczną, również przy stosowaniu innych udokumentowanych metod leczenia.

Jak wspomniano, po 2004 r. nie przeprowadzono nowych randomizowanych badań oceniających skuteczność terapii za pomocą ACE-I u chorych po zawałe serca leczonych zgodnie z aktualnie obowiązującą strategią. Jednak zasad-

ność ich stosowania potwierdzają wyniki nowych dużych rejestrów obejmujących pacjentów leczonych skutecznie PCI wraz z nowoczesną farmakoterapią [21, 22]. Ponadto rejestry te dostarczają danych przemawiających za istotnie większą skutecznością kliniczną długotrwałego przyjmowania ACE-I w przeciwieństwie do receptorów angiotensyny II [22].

Podsumowując powyższe rozważania, należy stwierdzić, że nie ma bezwzględnej potrzeby podawania ACE-I w pierwszych 24–36 godzinach ostrego zawału serca u osób leczonych skutecznym udrożnieniem tętnicy odpowiedzialnej za zawał z pełnym wsparciem farmakologicznym. Natomiast uzasadnione jest zalecanie długotrwałego stosowania ACE-I, spośród których perindopril charakteryzuje się najlepiej udokumentowaną skutecznością kliniczną.

Konflikt interesów: Autor otrzymywał honoraria za przygotowanie publikacji i wykładów od firm: Servier, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Abbott, AstraZeneca, EGIS, Berlin-Chemie, Bayer.

Piśmiennictwo

1. Michels K, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affects mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (metaanalysis) of the randomized clinical trials. *Circulation*, 1999; 91: 476–484.
2. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation*, 1998; 97: 2202–2212.
3. Steg PhG, James SK, Atar D et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. *Kardiol Pol*, 2012; 70 (suppl. 4): S255–S318.
4. Kober L, Pedersen T, Carlesn J et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med*, 1995; 333: 1670–1666.
5. AIRE-Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 1993; 342: 821–828.
6. Latini R, Tognoni R, Maggioni A et al. Clinical effects of early angiotensin converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin. Systematic overview of individual data from 96 712 randomized patients. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1891–1807.
7. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016; 37: 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
8. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego w 2014 roku. *Kardiol Pol*, 2014; 72: 1253–1379. doi: 10.5603/KP.2014.0224.
9. Pfefer M, Braunwald E, Moye L et al. Effect of captopril on mortality and morbidity with left ventricular function after myocardial infarction. Result of the survival and ventricular enlargement trial. *N Eng J Med*, 1992; 327: 669–677.
10. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejections and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991; 325: 293–298.
11. The 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: 685–692.
12. The HOPE Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med*, 2000; 342: 145–152.
13. The EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized double-blind, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003; 362: 782–788.
14. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. The task force of the management of stable coronary artery disease of European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehv296.
15. 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: 1–6.
16. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med*, 2004; 351: 2058–2068.
17. Køber L, Torp-Pedersen Ch, Carlsen JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor. Trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Eng J Med*, 1995; 333: 1670–1676.
18. Cleland JGF. Is aspirin useful in primary prevention? *Eur Heart J*, 2013; 34: 3412–3418.
19. Fox K, Bertrand M, Remme W et al. Efficacy of perindopril in reducing risk of cardiac events in patients with revascularized coronary artery disease. *Am Heart J*, 2007; 153: 629–635.
20. Bertrant M, Ferrari R, Remme W et al. Perindopril and beta-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable CAD patients: EUROPA subanalysis. *Am Heart J*, 2015; 170: 1092–1098.
21. Milonas Ch, Jernberg T, Lindback J et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on year mortality and frequency of repeat myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction. RIKS-HIA Group. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 1229–1234.
22. Harara M, Sakata Y, Nakatani G et al. Comparison of 5-year survival after myocardial infarction using angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker. *Am J Cardiol*, 2014; 114: 1–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.055.