

Odkrycie inhibitorów konwertazy angiotensyny — historia sukcesu

Discovery of angiotensin converting-enzyme inhibitors — history of success

History of angiotensin converting-enzyme (ACE) inhibitors began in 1898 when Robert Tigerstedt and Per Bergman discovered renin, a proteolytic enzyme released from the juxtaglomerular apparatus of the kidneys, that is responsible for the regulation of arterial blood pressure. In 1934 Harry Goldblatt observed that unilateral ligation of the renal artery induced hypertension in a canine model. A few years later two groups led by Juan Fasciolo in Buenos Aires and Irvine Page and Oscar Helmer in Indianapolis independently reported on the discovery of angiotensin, a potent vasoconstrictor substance extracted from the venous blood drained from the ischemic kidney. Maurizio Rocha e Silva initiated experiments on the venom of the Brazilian viper, *Bothrops jararaca*, that resulted in the synthesis of teprotide, a first intravenous ACE inhibitor. The real breakthrough came when oral agents were developed: initially captopril in 1975, and shortly after that enalapril and lisinopril. In the late 1980s and early 1990s CONSENSUS, SAVE, SOLVD trials demonstrated a striking effect of ACE inhibition in patients with left ventricular systolic dysfunction or heart failure and this class of drugs became a cornerstone of treatment in this setting. Similarly, in the mid-1990s ISIS-4, GISSI-3, AIRE and TRACE investigators proved that in-hospital initiation of ACE blockade in the acute myocardial infarction scenario confers advantage in terms of the early overall mortality reduction and the left ventricular

remodelling and late sudden cardiac death prevention. Subsequently, at the beginning of 21th century HOPE and EUROPA studies expanded the benefits of ACE inhibitors to subjects with diabetes or evidence of vascular disease, including those with stable coronary artery disease, in a manner independent of left ventricular function. ACE inhibitors are still considered potent hypotensive agents, particularly advised in case of co-existence of left ventricular hypertrophy, asymptomatic atherosclerosis, previous myocardial infarction, heart failure, chronic renal disease with or without proteinuria, metabolic syndrome including diabetes and recurrent atrial fibrillation. CHARM-Added and RALES trials have recently indicated that dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAA) with ACE inhibitors and candesartan, an AT1 blocker, or spironolactone, an aldosterone antagonist, leads to a further clinically important reduction in relevant cardiovascular events in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular ejection fraction. The saga of the RAA pharmacotherapy continues: this year aliskiren, a first orally administered renin inhibitor, was approved for the treatment of hypertension in the United States.

Key words: *inhibitors of angiotensin-converting enzyme, history, hypertension, heart failure, atherosclerosis*

Adres do korespondencji: dr med. Maria Bogdan
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel.: (0 52) 585 40 23, faks: (0 52) 585 40 24
e-mail: kikkardiol@cm.umk.pl



NERKI A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Zastosowanie w praktyce klinicznej leków z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II, nazywanych inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE *angiotensin converting-enzyme*), jest uważane za jedno z największych osiągnięć farmakoterapii ostatnich lat.

Można dzisiaj przyjąć, że wykazanie przez Finów Roberta Tigerstedta i Pera Bergmana związku nerek z nadciśnieniem tętniczym miało niewątpliwy wpływ na zapoczątkowanie i dalszy rozwój ogromnej liczby badań nad lekami z tej grupy [1]. Już ponad 100 lat temu autorzy ci odkryli reninę — enzym proteolityczny o charakterze kwaśnej fosfatazy, która jest wytwarzana i gromadzona w komórkach wydzielniczych aparatu przykłębuszkowego nerek. Po wstrzyknięciu do organizmu królika substancja ta powodowała wzrost ciśnienia tętniczego.

Kolejnym doniosłym odkryciem było historyczne doświadczenie przeprowadzone w 1934 roku przez amerykańskiego patologa Harry'ego Goldblatta; wykazał on, że jednostronne zaciśnięcie tętnicy nerkowej u psa wywołuje nadciśnienie tętnicze [2, 3]. Asumpt do podjęcia przez Goldblatta powyższych badań eksperymentalnych dały jego własne obserwacje sekcyjne dotyczące częstego występowania zwężenia tętnicy nerkowej u osób zmarłych z powodu nadciśnienia tętniczego.

W latach 1937–1939 argentyński fizjolog Juan Fasciolo we krwi żyłnej pobranej z niedokrwionej nerki stwierdził obecność substancji, która podnosiła ciśnienie tętnicze [4]. Nazwał ją hipertensyną. Tę samą substancję w 1939 roku opisali niezależnie Amerykanie Irvine Page i Oscar Helmer, a nazwali ją angiotoniną [5]. Później wyżej wymienieni badacze wspólnie postanowili nadać tej substancji nazwę „angiotensyna”.

OD JADU ŻMII DO SYNTEZY KAPTOPRILU

W 1949 roku brazylijski patofizjolog Maurizio Rocha e Silva odkrył, że proteazy jadów żmij brazylijskich, trawiąc globulinę osocza, powodują wytworzenie się nonapeptydu, silnie rozkurczającego naczynia krwionośne i bardzo gwałtownie obniżającego wartość ciśnienia tętniczego [6]. Jednocześnie ten sam nonapeptyd był odpowiedzialny za powolny skurcz mięśniówki gładkiej oskrzeli i jelit, a także innych narządów. Nazwano go bradykininą (z języka greckiego: „*bradys*” — „powolny”; „*kinein*” — „ruszać”). Stwierdzono też, że bradykinina działa poprzez 2 swoiste receptory: receptor B1 — odpowiedzialny za skurcz mięśniówki gładkiej i powstawanie odczynu zapalnego w komórkach mezenchymy oraz receptor B2 — odpowiedzialny za rozkurcz mięśniówki gładkiej.

Następnym, niezwykle ważnym etapem było wyizolowanie w latach 1950–1956 przez zespół Leonarda Skeggsa z Cleveland konwertazy angiotensyny — enzy-

mu przekształcającego biologicznie nieaktywną angiotensynę I w aktywną biologicznie angiotensynę II [7]. Naturalną konsekwencją powyższych badań pozostawało znalezienie substancji hamującej ten enzym.

W latach 60. XX wieku dwaj uczeni — doktorant profesora Rocha e Silvy, Brazylijczyk Sergio Ferreira, i późniejszy laureat Nagrody Nobla, Anglik John Vane, udowodnili, że jad pięknej, ale jednocześnie jednej z najbardziej niebezpiecznych żmij brazylijskich, *Bothrops jararaca*, zawiera:

- wspomnianą wcześniej proteazę przyczyniającą się do wytworzenia z globulin ofiary bradykininy, co wywołuje ból i poraża naczynia krwionośne; oraz
- dodatkową substancję, która zwiększa jeszcze bardziej aktywność biologiczną bradykininy [8, 9].

Odkryto wówczas również bardzo istotny fakt, że bradykinina nie była inaktywowana podczas jej przepływu przez krążenie płucne tylko wtedy, gdy wcześniej dodano do perfundowanych płuc świnki morskiej wyciągi z jadu *Bothrops jararaca*. Sam Sergio Ferreira nazwał tę substancję *bradykinin potentiating factor* (BPF), a później wyodrębnił najaktywniejszą jej frakcję — penta-peptyd zawierający prolinę (BPF5). Stało się wobec tego zrozumiałe, dlaczego po ukąszeniu przez *Bothrops jararaca* występują między innymi: bardzo silny ból, gwałtowny spadek ciśnienia i ogromne osłabienie. Wątpiono jednak wówczas, aby w przyszłości mogły wyniknąć z tego odkrycia jakiejkolwiek korzyści dla leczenia ludzi. Dzięki uporowi badaczy, w tym głównie Johna Vane'a, wkrótce stwierdzono, że również *in vivo* bradykinina jest niszczona przez układ enzymatyczny znajdujący się w krążeniu płucnym i że to właśnie ten układ enzymatyczny jest blokowany przez BPF. Nazwano go kininazą 2 i udowodniono, że znajduje się on w komórkach śródbłonna całego organizmu. Niezwykłym odkryciem było również stwierdzenie, że identyczne białko enzymatyczne, to jest kininaza 2, odpowiada za konwersję biologicznie nieaktywnej angiotensyny I do biologicznie aktywnej angiotensyny II. Jednakże to białko enzymatyczne, chociaż tożsame z kininazą 2, nazwano enzymem konwertującym angiotensynę i nazwa ta została powszechnie przyjęta [10].

Po upływie kolejnych lat intensywnych prac badawczych wspomniani Sergio Ferreira i John Vane wraz z Anglikiem Mickem Bakhle dowiedli, że BPF w krążeniu płucnym hamuje rozpad bradykininy, a jednocześnie jest także inhibitorem konwersji angiotensyny I do angiotensyny II, to znaczy działa jako inhibitor ACE [9]. Odtąd BPF (= inhibitor ACE) był postrzegany jako mieszanina małych peptydów występujących w pewnych frakcjach wyciągu z jadu żmii *Bothrops jararaca*, a strukturę penta-peptydu (BPF5), jak wspomniano wyżej, odkrył Sergio Ferreira. Dodatkowo Mick Bakhle wysunął wówczas hi-

potęgę, że ACE jest enzymem umieszczonym na błonie komórkowej śródbłonna płuc [11].

Używając swego autorytetu, John Vane przekonał zarząd firmy farmaceutycznej Squibb z New Jersey do inwestycji w badania nad inhibitorami ACE. W 1970 roku Miguel Ondetti i David Cushman wyodrębnili z jadu żmii, a później także zsyntetyzowali w warunkach laboratoryjnych nonapeptyd zawierający prolinę (teprotyd), o aktywności inhibitora ACE [12, 13]. Gdy podano go dożylnie ochotnikom, bezspornie potwierdzono, że teprotyd hamuje konwersję angiotensyny I do angiotensyny II. W 1974 roku hipertensjolog John Laragh z *Cornell Medical Center* w Nowym Jorku po dożylnym podaniu teprotydu chorym na nadciśnienie tętnicze uzyskał normalizację wartości ciśnienia tętniczego [14]. Podstawowym problemem pozostawał brak wchłaniania teprotydu z przewodu pokarmowego. Już w 1972 roku, gdy rozpoczęto prace nad zastosowaniem teprotydu u ludzi, okazało się, że jest on zbyt dużą cząstką, aby przeniknąć przez barierę jelitową i jednocześnie podlega degradacji przez enzymy trawienne.

Niezaprzeczalny wkład w syntezę pierwszego doustnego inhibitora ACE, kaptoprylu, miało poznanie struktury przestrzennej enzymu trawiennego — karboksypeptydazy A. David Cushman, analizując wyniki badań z użyciem krystalografii rentgenowskiej, stwierdził uderzające podobieństwo między karboksypeptydazą A i ACE. Następnie Cushman i Ondetti, modyfikując poznany wcześniej inhibitor karboksypeptydazy A, jesienią 1975 roku zsyntetyzowali kaptopryl [13]. Lek ten okazał się substancją 1000-krotnie silniejszą od teprotydu i — co ważniejsze — dobrze wchłaniającą się z przewodu pokarmowego [15]. W grudniu 1976 roku rozpoczęto badania kliniczne z użyciem kaptoprylu, a już w 1977 roku Ferguson i wsp. opublikowali pierwsze wyniki tych prób [16]. W 1981 roku kaptopryl został wprowadzony do leczenia. Jednak początki stosowania tego inhibitora nie wydawały się wcale tak obiecujące. Używane wówczas wysokie dawki kaptoprylu powodowały liczne działania niepożądane, które wiązano między innymi z obecnością w cząsteczce grupy sulfhydrylowej (SH). Udowodniono jednak później, że grupa SH nie jest wadą kaptoprylu, ale raczej rozszerza jego właściwości lecznicze. Jej umiejscowienie w cząsteczce nie tylko nie stwarza podobieństwa do penicylaminy, ale warunkuje dodatkowo korzystną właściwość „zmiatania” wolnych rodników. Później odkryto, że główną barierę antyoksydacyjną, warunkującą cytoprotekcyjne działanie inhibitorów ACE, stanowi wytwarzany pod wpływem bradykininy tlenek azotu [17]. Powyższy mechanizm pozostaje wspólny dla wszystkich inhibitorów ACE.

W 1980 roku w laboratorium firmy Merck zsyntetyzowano 2 kolejne leki z grupy inhibitorów ACE (enalapryl

i lizynopryl), charakteryzujące się brakiem grupy SH i dłuższym od kaptoprylu okresem półtrwania [18].

Wkrótce też okazało się, że inhibitory ACE, uważane początkowo za leki przeznaczone tylko do leczenia nadciśnienia „wysokoreninowego”, w tym w przebiegu zwężenia tętnic nerkowych, właśnie w tym zespole chorobowym są przeciwwskazane — ze względu na możliwość powodowania przez nie gwałtownej progresji niewydolności nerek. Jeszcze w 1976 roku, omawiając pierwsze doświadczenia z tą grupą leków, wybitny niemiecki hipertensjolog, Franz Gross, wyraził, jak się później okazało, błędną opinię: „Antagoniści i inhibitory układu renina–angiotensyna stanowią bez wątpienia niezwykle pożyteczne narzędzia, ale ich zastosowanie będzie ograniczało się do reninozależnych postaci nadciśnienia tętniczego” [19]. Niespełna 20 lat później Norman Kaplan i Lionel Opie piszą w swej książce: „Inhibitory konwertazy angiotensyny, niegdyś stosowane jedynie w opornym nadciśnieniu, szczególnie nerkopochodnym, wysunęły się na czołową pozycję wśród leków hipotensyjnych” [20].

Aktualnie na rynku dostępnych jest kilkanaście inhibitorów ACE, które można podzielić na:

- lipofilne inhibitory ACE, tak zwane tkankowe (perindopril, ramipril, chinapril);
- hydrofilne inhibitory ACE, tak zwane osoczowe (kaptopril, enalapril, fozynopril).

W badaniach zespołu prof. Gryglewskiego wykazano, że inhibitory ACE hamują umieszczoną na powierzchni śródbłonna tkankową ACE, a dokładniej kininazę 2 [21]. Leki z tej grupy uwalniają również ze śródbłonna wolny rodnik tlenu azotu — EDRF(NO*), który nie tylko zwiększa perfuzję tkankową za pośrednictwem cyklicznego 3',5'-GMP, ale hamuje też przebudowę (*remodelling*) ścian tętnic i serca. Prostacyklina uwolniona ze ściany naczyniowej przez inhibitory ACE, działając cytoprotekcyjnie, przeciwzapalnie i przeciwplytkowo, jest także odpowiedzialna za ogromny sukces terapeutyczny inhibitorów ACE, wykazany w badaniach klinicznych [22].

BADANIA KLINICZNE

Najbardziej spektakularne dla inhibitorów ACE wyniki uzyskano w dużych badaniach klinicznych obejmujących chorych z niewydolnością serca. Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) ulega aktywacji u chorych z dysfunkcją lewej komory spowodowaną zawałem serca [23]. Szczyt tej aktywności występuje po 72 godzinach od początku zawału, i to niezależnie od sposobu leczenia. Początek objawów klinicznych niewydolności serca może się pojawić dopiero po wielu latach, w zależności od stopnia dysfunkcji lewej komory. Dlatego też istotne jest wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia, zapobiegającego lub ograniczającego proces niekorzystnej prze-

budowy lewej komory i — będącej jej konsekwencją — objawowej niewydolności serca.

Silny dowód skuteczności inhibitorów ACE stanowiły wyniki skandynawskiego badania CONSENSUS (*CO-operative North Scandinavian ENalapril SURvival Study*), przeprowadzonego jeszcze w latach 80. ubiegłego wieku [24]. Chorzy z przewlekłą niewydolnością serca w IV klasie według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) byli leczeni w sposób losowy enalapriem lub placebo. Badanie to przerwano po roku, ponieważ w czasie 6-miesięcznej obserwacji enalapril powodował 40-procentowe zmniejszenie śmiertelności. W grupie leczonej enalapriem w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo obserwowano także znamienne poprawę pod względem klasy NYHA, zmniejszenie wymiarów lewej komory oraz spadek zapotrzebowania na leki moczopędne.

Podobnie korzystne wyniki zaobserwowano w badaniach SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) [25] i SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement Trial*) [26]. W pierwszym z nich u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory ($n = 4228$) enalapril w stosunku do placebo zmniejszał występowanie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon lub wystąpienie objawów niewydolności serca o 29% ($p < 0,001$) w trakcie 3,5-letniego okresu obserwacji klinicznej. Natomiast w badaniu SAVE w populacji chorych z bezobjawową pozawalową dysfunkcją lewej komory ($n = 2231$) terapia kaptopriemem w porównaniu z podawaniem placebo była związana z redukcją śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny o 19% ($p = 0,019$) i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 21% ($p = 0,014$). Dodatkowo w grupie kaptoprylu obserwowano znamienne mniej przypadków objawowej niewydolności serca (względna redukcja ryzyka o 37%; $p < 0,001$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca (względna redukcja ryzyka o 22%, $p = 0,019$) oraz nowych zawałów serca (względna redukcja ryzyka o 25%, $p = 0,015$). Obserwowane korzystne efekty działania kaptoprylu były niezależne od zastosowania leczenia reperfuzyjnego oraz terapii kwasem acetylosalicylowym i beta-blokerem.

Z kolei celem opublikowanego w minionym roku badania PEP-CHF (*Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure*) była ocena skuteczności leczenia peryndopriemem (4 mg/d.) u osób w podeszłym wieku (≥ 70 lat) z rozkurczową niewydolnością lewej komory serca [27]. W trakcie rocznej obserwacji pojawił się trend ku zmniejszeniu ryzyka względnego pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon oraz hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 30,8% wśród chorych otrzymujących peryndopril w porównaniu z grupą placebo ($p = 0,055$). Efekt ten wynikał ze zmniejszenia liczby hospitalizacji (redukcja ryzyka względnego

o 37,2%; $p = 0,033$). Nie zaobserwowano natomiast różnic w śmiertelności w tym okresie. W tym samym okresie choroby osoby stosujące aktywny lek znamienne częściej znajdowały się w niższej klasie czynnościowej według NYHA ($p < 0,03$) i uzyskiwały lepszy wynik testu 6-minutowego marszu ($p = 0,02$) niż pacjenci otrzymujący placebo. Jednak przy uwzględnieniu całego okresu obserwacji klinicznej (średnio 2,1 roku) grupy nie różniły się istotnie pod względem częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego. Niemniej sami autorzy przyznają, że do badania włączono mniej chorych niż pierwotnie planowano, a częstość zdarzeń w grupie placebo była niższa niż zakładano. Oba te czynniki zasadniczo ograniczyły moc badania. Warto ponadto wspomnieć, że aż 26 z 53 ośrodków uczestniczących w projekcie stanowiły polskie szpitale.

Podsumowując, już 16 lat temu Eugene Braunwald pisał: „Stosowanie inhibitorów ACE w zastoinowej niewydolności serca jest obecnie powszechnie przyjętą praktyką” [28], a w 1995 roku Rekha Garg i Salim Yusuf podkreślił, że „inhibitory ACE w zastoinowej niewydolności serca powinno się stosować rutynowo i wcześniej, zwłaszcza u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową” [29].

Po tym niewątpliwym sukcesie terapeutycznym ocenie poddano użyteczność inhibitorów ACE u chorych po zawale serca.

W badaniu ISIS-4 (*Fourth International Study of Infarct Survival*) wykazano, że kaptopril zastosowany w 1. dobie po zawale serca powoduje po 5 tygodniach istotną redukcję śmiertelności w porównaniu z placebo (7,2% vs. 7,9%; $p = 0,02$) [30]. Szczególne korzyści z użycia kaptoprylu obserwowano u pacjentów z przebytym zawałem serca lub objawami niewydolności serca oraz u osób z lokalizacją zawału serca w obrębie ściany przedniej.

Z kolei w badaniu GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio Della Supravvivenza nell'Infarto Miocardio-3*) po 6 tygodniach doustnego leczenia lizynopriemem, włączonym w 1. dobie po zawale serca, stwierdzono względne zmniejszenie śmiertelności o 12% w porównaniu z placebo ($p = 0,03$) [31]. Oprócz dużej liczby uczestników projektu ($n = 19\ 394$) należy podkreślić zastosowanie metod terapeutycznych o udowodnionej skuteczności u istotnego odsetka pacjentów (leczenie trombolityczne 72%, kwas acetylosalicylowy 84%, beta-blokery 31%).

W badaniu TRACE (*Trandolapril Cardiac Evaluation*) wykazano, że trandolapryl zastosowany w 2.–6. dobie zawału serca u chorych z istotnie upośledzoną funkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$) i kontynuowany przez 2 lata zmniejszał w porównaniu z placebo śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny o 22%, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 25% oraz ryzyko nagłego zgonu sercowego o 24% [32].

Dodatkowo u osób leczonych trandolaprylem obserwowano mniejsze o 29% ryzyko wystąpienia ciężkiej niewydolności serca niż w populacji otrzymującej placebo.

W badaniu AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*) [33], w którym obserwacji poddano chorych z objawami klinicznymi niewydolności serca, dowiedziono, że użycie ramiprilu w ostrej fazie zawału poprawia rokowanie badanych osób. Średni czas obserwacji chorych wynosił w tym badaniu 15 miesięcy. W grupie przyjmującej inhibitor ACE w dawce dobowej 2,5–5,0 mg odnotowano względne zmniejszenie ryzyka zgonu o 27% oraz względną redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon, ciężką niewydolność serca, ponowny zawał serca i udar mózgu o 19%, w porównaniu z grupą placebo. Co ciekawe, korzyści z leczenia ramiprilem utrzymywały się po 3 latach od rozpoczęcia badania (względna redukcja śmiertelności o 36%), mimo że pacjentom z grupy placebo po zakończeniu projektu zaczęto podawać ten lek [34].

W opublikowanej w 1999 roku metaanalizie przeprowadzonej na podstawie danych z 15 randomizowanych prób klinicznych z okresem obserwacji klinicznej nie krótszym niż 6 tygodni, obejmujących ponad 15 000 chorych po przebytych zawałach serca, stwierdzono, że inhibitory ACE zmniejszają ryzyko zgonu o 17%, śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18% oraz nagłego zgonu sercowego o 20% [35].

Jak napisał w 1998 roku w „Circulation” Marc Pfeffer, stosowanie inhibitorów ACE w ostrym zawałach serca wyszło ze stadium badań klinicznych i stało się standardem postępowania terapeutycznego [36].

Badanie HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) miało dać odpowiedź na pytanie, czy ramipril stosowany w ciągu 5 lat w dawce 10 mg/d. zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u osób z grupy dużego ryzyka, w tym z chorobą niedokrwinną serca, po przebytych udarach mózgu, z miażdżycą tętnic obwodowych i cukrzycą [37]. Jednym z kryteriów wykluczających z badania była niewyrównana niewydolność serca. Po 5 latach w grupie leczonej ramiprilem w porównaniu z placebo stwierdzono znamienne zmniejszenie (o 22%) ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu.

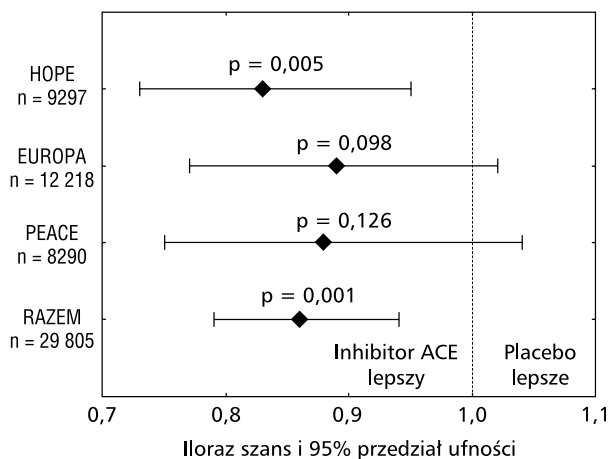
Z kolei założeniem badania EUROPA (*EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) była ocena wpływu peryndoprylu w dawce 8 mg/d. na przebieg stabilnej choroby wieńcowej u chorych bez objawów niewydolności serca [38]. Głównymi punktami końcowymi w badaniu były zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem oraz zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją. Czas obserwacji wynosił średnio 4,2 roku.

W porównaniu z placebo peryndopril spowodował 20-procentowe zmniejszenie ryzyka pierwszorzędowego punktu końcowego ($p = 0,0003$) i zmniejszenie ryzyka zawału serca niezakończony zgonem o 22% ($p = 0,001$). Korzyści te uzyskano we wszystkich podgrupach chorych, bez względu na wiek, płeć czy współistniejące choroby, dodając badany lek do przyjętej powszechnie terapii stabilnej choroby wieńcowej.

Kolejnym badaniem mającym potwierdzić wskazania do stosowania inhibitorów ACE u pacjentów z chorobą wieńcową była próba PEACE (*Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition*) [39]. Przeprowadzono ją, aby ocenić, czy u osób ze stabilną chorobą niedokrwinną serca i prawidłową funkcją lewej komory dołączenie trandolaprilu do stosowanej dotychczas terapii zmniejszy ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem lub rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Okres obserwacji wynosił 4,8 roku. Między grupami otrzymującymi trandolapril i placebo nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem występowania głównego punktu końcowego ani dodatkowych punktów końcowych. W grupie trandolaprilu zaobserwowano natomiast mniejszą częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca i świeżych rozpoznań cukrzycy.

Wywiązała się dyskusja, jak należałoby wyjaśnić różnice między wynikami badań HOPE, EUROPA i PEACE. Być może nie wszystkie inhibitory ACE są równie skuteczne w standardowych dawkach. Chociaż „efekt klasy” jest nadal powszechnie akceptowany, to jednak wybrany inhibitor ACE może się różnić od innych lipofilnością, czasem działania oraz właściwościami, niezależnie od stężenia inhibitora ACE w osoczu. Nie bez znaczenia zapewne jest też to, że chorzy uczestniczący w badaniu PEACE mieli niższe ciśnienie tętnicze, byli skuteczniej leczeni statynami i preparatami przeciwplatekowymi oraz częściej przebyli zabiegi rewaskularyzacji tętnic wieńcowych niż uczestnicy badań HOPE i EUROPA. Niemniej w metaanalizie powyższych badań przeprowadzonej przez Yusufa i Pogue wykazano 14-procentową redukcję śmiertelności u chorych leczonych inhibitorem ACE w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [40] (ryc. 1).

Największym przeprowadzonym dotychczas programem klinicznym w nadciśnieniu tętniczym pozostaje badanie ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), do którego włączono 42 418 pacjentów po 55. roku życia, z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym oraz współistnieniem co najmniej 1 dodatkowego czynnika ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca [41]. Spośród ogółu badanych: 15 255 otrzymywało chlortalidon, 9048 — amlodypinę, 9054 — lizynopril, a 9061 — doksazosynę. Głównym punktem końcowym w badaniu były



Rycina 1. Śmiertelność w grupach chorych leczonych inhibitorem ACE i placebo w badaniach HOPE, EUROPA i PEACE. Wykres wykonano na podstawie danych z metaanalizy Yusufa i Pogue [40]

łącznie: zgon z powodu choroby wieńcowej lub zawału serca niezakończony zgonem. Nie stwierdzono żadnych różnic między porównywanymi grupami. Wbrew oczekiwaniom badanie to nie wyjaśniło kwestii wyboru leków pierwszego rzutu u chorych na nadciśnienie tętnicze, co może świadczyć, że samo obniżenie jego wartości może być ważniejsze od rodzaju zastosowanego leku.

Korzyści, jakie uzyskano po zastosowaniu terapii skojarzonej (z podawaniem inhibitora ACE), pokazały wyniki ogłoszonego niedawno ramienia nadciśnieniowego badania ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) [42]. Jego celem było porównanie wpływu zastosowanego leczenia nadciśnienia tętniczego (β -adrenolityk \pm diuretyk vs. antagonistę wapnia \pm inhibitor ACE) na występowanie zawału serca niezakończonego zgonem i zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca. W badaniu wykazano przewagę terapii amlodypiną/peryndoprilem nad leczeniem atenolem/diuretykiem tiazydowym w odniesieniu do wszystkich głównych incydentów sercowo-naczyniowych.

Analiza chociażby przytoczonych badań klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów ACE u chorych na nadciśnienie tętnicze wykazuje, że leki z tej grupy w monoterapii nie mają przewagi nad innymi preparatami w zapobieganiu zgonom z powodu chorób układu krążenia. Potwierdza to hipotezę, że w leczeniu nadciśnienia tętniczego najbardziej istotne jest właściwe obniżenie ciśnienia tętniczego. Według niedawno opublikowanych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) inhibitory ACE jako leki hipotensyjne są szczególnie zalecane przy współistnieniu przerostu lewej komory, bezobjawowej miażdżycy, przebytego zawału serca, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek z białkomoczem lub bez

niego, zespołu metabolicznego i cukrzycy oraz nieutrwalonego migotania przedsionków [43].

Warto także wspomnieć, że łączne stosowanie peryndoprilu i indapamidu u pacjentów z przebyłym udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwinnym w wywiadzie wiązało się w badaniu PROGRESS (*Peridopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study*) z istotnie rzadszym występowaniem udaru mózgu w ciągu 4 lat terapii w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [44].

PODWÓJNA BLOKADA UKŁADU RENINA– –ANGIOTENSYNA–ALDOSTERON I NOWE LEKI NA HORYZONCIE

Wyniki badań CHARM-Added (*Candesartan in Heart failure — Assessment of Reduction in Mortality*) [45] i RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) [46] pokazały, że podwójna blokada układu RAA z użyciem inhibitora ACE i kandestartanu, blokera receptora AT1 lub spironolaktonu, antagonisty aldosteronu, prowadzi do dalszej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych (w tym śmiertelności) u pacjentów z niewydolnością serca i upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory. Co więcej, saga na temat farmakoterapii RAA nadal trwa: w tym roku w Stanach Zjednoczonych do leczenia nadciśnienia tętniczego zarejestrowano aliskiren — pierwszy stosowany doustnie inhibitor reniny. W randomizowanym badaniu obejmującym 1797 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łączne stosowanie aliskirenu z walsartanem wiązało się z istotnie silniejszym efektem hipotensyjnym niż monoterapia z użyciem któregośkolwiek z leków [47]. Niemniej istnieją uzasadnione obawy odnośnie do wyższego ryzyka hiperkaliemii przy leczeniu skojarzonym. Po publikacji wyników badania RALES częstość hospitalizacji z powodu hiperkaliemii w prowincji Ontario w Kanadzie wzrosła w latach 1994–2001 o 458%, przy zwiększonej śmiertelności z powodu hiperkaliemii o 667% [48].

JEDNAK NIE PANACEUM?

Oprócz wspomnianego badania PEACE negatywne wyniki dotyczące skuteczności inhibitorów ACE przyniosły badania: QUIET (*The QUinapril Ischemic Event Trial*) [49], IMAGINE (*Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via INhibition of angiotensin-converting Enzyme*) [50], MERCATOR (*Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis*) [51] i DREAM (*Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication study*) [52].

W badaniu QUIET wśród 1750 pacjentów z chorobą wieńcową i zachowaną funkcją skurczową lewej komory serca chinapril w dawce 20 mg/d. stosowany średnio przez 27 miesięcy nie zmniejszał częstości pierwszorzę-

dowego punktu końcowego (oceniane łącznie: zgon sercowy, skuteczna resuscytacja z powodu zatrzymania krążenia, niezakończony zgonem zawał serca, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przeszkońska angioplastyka wieńcowa i hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej) oraz ocenianej angiograficznie progresji miażdżycy w tętnicach nasierdziejowych, w porównaniu z grupą placebo.

Chinapril okazał się także nieskuteczny w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym (oceniane łącznie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, skuteczna resuscytacja z powodu zatrzymania krążenia, niezakończony zgonem zawał serca, rewaskularyzacja, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej lub niewydolności serca i udar mózgu) w populacji badania IMAGINE obejmującej pacjentów po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego.

W badaniu MERCATOR (n = 735) cilazapril stosowany w dawce 2 × 5 mg/d. u chorych po zabiegach angioplastyki wieńcowej nie zmniejszał w porównaniu z placebo częstości angiograficznej restenozy oraz ponownych rewaskularyzacji w trakcie 6-miesięcznego okresu obserwacji klinicznej.

Z kolei w badaniu DREAM ramipril podawany osobom z nieprawidłową glikemią na czczo lub nieprawi-

idłową tolerancją glukozy nie zmniejszał względem placebo ryzyka śmierci lub rozwoju cukrzycy. Jednak w grupie ramiprilu obserwowano istotnie częstszą normalizację metabolizmu glukozy.

Niewątpliwy wpływ na uzyskane wyniki mogła mieć niedostateczna moc statystyczna wyżej wymienionych badań. W znaczącej ich części grupę badaną stanowili pacjenci z małym i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, leczeni w znaczącym odsetku preparatami o udowodnionej skuteczności.

PODSUMOWANIE

Korzystne działania preparatów z grupy inhibitorów ACE w różnych sytuacjach klinicznych powodują, że stały się one jedną z najważniejszych klas leków w nowoczesnej terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Potwierdzono ich skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zastoinowej niewydolności serca, wczesnego stadium upośledzenia funkcji lewej komory serca, przerostu lewej komory, wczesnego stadium ostrego zawału serca, stanów po zawale serca oraz nefropatii i retinopatii cukrzycowej (tab. 1).

Z pewnością jednak to nie koniec badań tej grupy leków i możliwości szerszego ich zastosowania, albo-

Tabela 1. Wskazania do stosowania inhibitorów ACE w chorobach sercowo-naczyniowych według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) [53]

Wskazanie	Klasa zaleceń	Stopień wiarygodności
Niewydolność serca:		
— wszyscy chorzy z objawową niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w II–IV klasie czynnościowej wg NYHA	I	A
— pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory z objawami klinicznymi i/lub bez objawów	I	A
— bezobjawowa dysfunkcja skurczowa lewej komory (obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory < 40–45%), bez wcześniejszego zawału serca	I	A
— rozkurczowa niewydolność serca	IIa	C
Ostry zawał serca — w ciągu pierwszych 24 godzin:		
— chorzy wysokiego ryzyka (z objawami niewydolności serca, z dysfunkcją lewej komory, bez leczenia reperfuzyjnego, rozległe zawały)	I	A
— wszyscy pacjenci	IIa	A
Ostry zawał serca — powyżej 24 godzin, pacjenci po zawale serca:		
— chorzy z klinicznymi objawami niewydolności serca lub bezobjawową dysfunkcją skurczową (frakcja wyrzutowa lewej komory < 45%)	I	A
— chorzy z cukrzycą lub inni pacjenci dużego ryzyka	I	A
Nadciśnienie tętnicze:		
— w celu kontroli ciśnienia tętniczego	I	A
— chorzy z objawową niewydolnością serca, bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory, cukrzycą, przebyłym zawałem serca lub udarem mózgu, wysokim ryzykiem choroby wieńcowej	I	A
Prewencja wtórna:		
— pacjenci wysokiego ryzyka (z chorobą sercowo-naczyniową lub cukrzycą i ≥ 1 innym czynnikiem ryzyka)	I	A
Prewencja nagłego zgonu sercowego:		
— pacjenci z niewydolnością serca	I	A
— pacjenci z przebyłym zawałem serca	I	A
— pacjenci z kardiomiopatią rozstrzeniową	I	A

NYHA (*New York Heart Association*) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

wiem — jak zatytułował swoją książkę Lionel Opie — „Inhibitory konwertazy angiotensyny. Postęp trwa” [54].

Historia inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) rozpoczęła się w 1898 roku, kiedy Robert Tigerstedt i Per Bergman odkryli reninę — enzym proteolityczny wytwarzany przez aparat przykłębuszkowy nerek, odpowiedzialny za regulację ciśnienia tętniczego. W 1934 roku Harry Goldblatt zaobserwował, że podwiązanie jednej z tętnic nerkowych psa wywołuje nadciśnienie tętnicze. Kilka lat później 2 niezależne zespoły Juana Fasciolo z Buenos Aires oraz Irvina Page'a i Oscara Helmera z Indianapolis doniosły o odkryciu angiotensyny — silnej substancji o działaniu wazokonstrykcyjnym, wyizolowanej z krwi żyłnej spływającej z niedokrwionej nerki. Maurizio Rocha e Silva zainicjował doświadczenia z jadem brazylijskiej żmii, *Bothrops jararaca*, które zaowocowały syntezą teprotyny — pierwszego dożylnego inhibitora ACE. Prawdziwy przełom nastąpił wraz z wynalezieniem preparatów doustnych: początkowo kaptoprylu w 1975 roku i wkrótce po tym enalaprylu i lizinoprylu. Pod koniec lat 80. i na początku lat 90. ubiegłego stulecia w badaniach CONSENSUS, SAVE i SOLVD wykazano spektakularny efekt hamowania ACE u pacjentów ze skurczową dysfunkcją lewej komory lub niewydolnością serca, w konsekwencji czego wspomniana grupa leków stała się podstawą terapii u tych chorych. Podobnie w połowie lat 90. XX wieku programy ISIS-4, GISSI-3, AIRE i TRACE dowiodły, że rozpoczęte w fazie wewnątrzszpitalnej leczenie inhibitorem ACE u chorych z ostrym zawałem serca zmniejsza wczesną śmiertelność całkowitą i zapobiega niekorzystnej przebudowie lewej komory oraz nagłemu zgonowi sercowemu w obserwacji odległej. Następnie na początku XXI wieku dzięki badaniom HOPE i EUROPA rozszerzono wskazania do inhibitorów ACE o osoby ze stabilną chorobą wieńcową lub jej ekwiwalentem, niezależnie od funkcji lewej komory. Inhibitory ACE nadal są uważane za skuteczne leki hipotensyjne i szczególnie zalecane przy współistnieniu przerostu lewej komory, bezobjawowej miażdżycy, przebytego zawału serca, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek z białkomoczem lub bez niego, zespołu metabolicznego i cukrzycy oraz nieutrwalonego migotania przedsionków. W badaniach CHARM-Added i RALES wykazano, że podwójna blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) z użyciem inhibitora ACE i kandesartanu, blokera receptora AT1 lub spironolaktonu, antagonisty aldosteronu, prowadzi do dalszej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca i upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory. Co więcej, saga na temat farmakoterapii RAA nadal trwa: w bieżącym roku w Stanach Zjednoczonych

do leczenia nadciśnienia tętniczego zarejestrowano aliskiren — pierwszy stosowany doustnie inhibitor reniny.

Słowa kluczowe: *inhibitory konwertazy angiotensyny, historia, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżyca*

PIŚMIENNICTWO

1. Tigerstedt R., Bergman P.G. Niere und Kreislauf. Skand. Arch. Physiol. 1898; 8: 223–271.
2. Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R.F., Summerville W.W. Studies on experimental hypertension, I: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. Exp. Med. 1934; 59: 347–379.
3. Goldblatt H. Studies on experimental hypertension, V: the pathogenesis of experimental hypertension due to renal ischemia. Ann. Intern. Med. 1937; 11: 69–103.
4. Houssay B.A., Fasciolo J.C. Demostración del mecanismo humoral de la hipertensión nefrógena. Bol. Acad. Nac. Med. 1937; 18: 342–344.
5. Page I.H., Helmer O.M. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator. J. Exp. Med. 1940; 71: 29–42.
6. Rocha e Silva M. Bradykinin. Acta Physiol. Lat. Am. 1962; 12: 66–83.
7. Skeggs L.T. Jr, Kahn J.R., Shumway N.P. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. J. Exp. Med. 1956; 103: 295–299.
8. Ferreira S. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. Br. J. Pharmacol. Chemother. 1965; 24: 163–169.
9. Ferreira S.H., Greene L.H., Alabaster V.A., Bakhle Y.S., Vane J.R. Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I converting enzyme. Nature 1970; 225: 379–380.
10. Gryglewski R.J. Historia inhibitorów konwertazy angiotensyny. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 15–22.
11. Bakhle Y.S. Conversion of angiotensin I to angiotensin II by cell-free extracts of dog lung. Nature 1968; 220: 919–921.
12. Ondetti M.A., Williams N.J., Sabo E.F. i wsp. Angiotensin converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*: isolation, elucidation of structure and synthesis. Biochemistry 1971; 10: 4033–4039.
13. Ondetti M.A., Rubin B., Cushman D.W. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. Science 1977; 196: 441–444.
14. Patlak M. From viper's venom to drug design: treating hypertension. FASEB J. 2004; 18: 421.
15. Laffan R.J., Goldberg M.E., High J.P. i wsp. Antihypertensive activity in rats for SQ 14,225, an orally active inhibitor of angiotensin I-converting enzyme. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1978; 204: 281–288.
16. Ferguson R.K., Turini G.A., Brunner H.R., Gavras H., McKinstry D.N. A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man. Lancet 1977; 1: 775–778.
17. Mombouli J.V., Illiano S., Nagao T., Scott-Burden T., Vanhoutte P.M. Potentiation of endothelium-dependent relaxations to bradykinin by angiotensin I converting enzyme inhibitors in canine coronary artery involves both endothelium-derived relaxing and hyperpolarizing factors. Circ. Res. 1992; 71: 137–144.
18. Patchett A.A., Harris E., Tristram E.W. i wsp. A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Nature 1980; 288: 280–283.

19. Ganten D., Gross F. Angiotensin antagonists in the diagnosis and treatment of renin-dependent hypertension. *Med. Klin.* 1976; 71: 2043–2050.
20. Kaplan N., Opie L. *Antihypertensive Drugs*. W: Opie L. (red.). *Drugs for the Heart*. W.B. Sanders Co, Philadelphia 1995; 174–205.
21. Gryglewski R.J. Pharmacology of vascular endothelium — The Sir Hans Krebs Lecture. *FEBS J.* 2005; 272: 2956–2967.
22. Sleight P. Angiotensin II and trials of cardiovascular outcomes. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89 (2A): 11A–16A.
23. McAlpine H.M., Morton J.J., Leckie B. i wsp. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1988; 60: 117–124.
24. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
25. 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: 685–691.
26. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. i wsp. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669–677.
27. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. i wsp. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2338–2345.
28. Braunwald E. Stunning of the myocardium: an update. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991; 5: 849–851.
29. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450–1456.
30. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–685.
31. GISSI-3 Study Group. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115–1122.
32. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. i wsp. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1670–1676.
33. The 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.
34. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*. *Lancet* 1997; 349: 1493–1497.
35. Domanski M.J., Exner D.V., Borkowf C.B. i wsp. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 598–604.
36. Pfeffer M.A. ACE inhibitors in acute myocardial infarction: patient selection and timing. *Circulation* 1998; 97: 2192–2194.
37. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
38. Fox K.M. European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
39. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. i wsp. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2058–2068.
40. Yusuf S., Pogue J. ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 937–939.
41. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
42. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. 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: 895–906.
43. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1462–1536.
44. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
45. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
46. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
47. Oparil S., Yarows S.A., Patel S. i wsp. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221–229.
48. Juurlink D.N., Mamdani M.M., Lee D.S. i wsp. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 543–551.
49. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. i wsp. 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: 1058–1063.
50. Van Gilst W.H., Warnica J.W., Baillet R. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function Ischemia Management with Accupril post-bypass graft via inhibition of angiotensin-converting enzyme (IMAGINE) compared with the other major trials in coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2006; 151: 1240–1246.
51. The MERCATOR Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Circulation* 1992; 86: 100–110.
52. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C. i wsp. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1551–1562.
53. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. i wsp. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1454–1470.
54. Opie L.H. Inhibitory konwertazy angiotensyny. *Postępy trwa. Via Medica, Gdańsk* 2000; 1–324.