

Главен редактор
доц. д-р Румяна Търновска-Къдрева
Медицински университет - София

Редакционен съвет:
проф. д-р Младен Григоров
II МБАЛ, София
проф. д-р Тихомир Даскалов
НКБ, София
доц. д-р Вера Сиракова
Медицински университет, Варна
проф. д-р Светла Торбова
НТБ, София
доц. д-р Маргарита Цонзарова
НКБ, София

Редакционна колегия
доц. д-р Нина Гочева
НКБ - София
доц. д-р Добромир Гочев
ВМА - София
доц. д-р Асен Гудев
МБАЛ "Царица Йоанна" - София
доц. д-р Стефан Денчев
Медицински университет - София
доц. д-р Юлия Джоргова-Македонска
УБ "Света Екатерина" - София
проф. д-р Атанас Джурджев
Медицински университет - Пловдив
доц. д-р Теменуга Донова
Медицински университет - София
доц. д-р Здравка Каменова
МБАЛ - Стара Загора
доц. д-р Димитър Карастатов
Медицински университет - Варна
проф. д-р Христо Кожухаров
МБАЛ "Царица Йоанна" - София
доц. д-р Цветана Кътова
НКБ - София
проф. д-р Генчо Начев
УБ "Света Екатерина" - София
доц. д-р Федя Николов
Медицински университет - Пловдив
доц. д-р Ива Паскалева
НКБ - София
доц. д-р Радко Целов
МБАЛ "Царица Йоанна" - София
проф. д-р Николай Пенков
МБАЛ "Света Марина" - Варна
доц. д-р Иван Перчев
V МБАЛ - София
доц. д-р Димитър Раев
МВР болница
доц. д-р Константин Рамшев
ВМА - София
доц. д-р Люба Терзиева
Медицински университет - София
доц. д-р Божидар Финков
МБАЛ "Света Анна" - София

Адрес за кореспонденция и копия:
доц. д-р Румяна Търновска-Къдрева
Клиника по кардиология, КВБ, МУ
1431 София, Георги Софийски 1
e-mail: bgcardiology@mail.bg
GSM - 0897 926374, тел.: (02) 9320 725

Българска кардиология бр. 2/2006 година XII
ISSN 1310 - 7488
Официален орган на
Дружеството на кардиолозите
в България
Всички права запазени

Превод: д-р Христо Попов

Предпечатна подготовка и печат:
24 карата ООД

Графичен дизайн
д-р Деян Загорски



Българска КАРДИОЛОГИЯ

2/2006

Експертен консенсус за приложение на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим при сърдечно-съдови заболявания

Работна група за ACE-инхибиторите
на Европейското дружество
по кардиология

Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease

The Task Force on ACE-inhibitors
of the European Society of Cardiology

European Heart Journal (2004) 25, 1454-1470

Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease

The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology

Task Force Members, José López-Sendón, Chairperson* (Spain), Karl Swedberg (Sweden), John McMurray (UK), Juan Tamargo (Spain), Aldo P. Maggioni (Italy), Henry Dargie (UK), Michal Tendera (Poland), Finn Waagstein (Sweden), Jan Kjekshus (Norway), Philippe Lechat (France), Christian Torp-Pedersen (Denmark)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Silvia G. Piori (Chairperson) (Italy), Maria Angeles Alonso Garcia (Spain), Jean-Jacques Blanc (France), Andrzej Budaj (Poland), Martin Cowie (UK), Veronica Dean (France), Jaap Deckers (The Netherlands), Enrique Fernandez Burgos (Spain), John Lekakis (Greece), Bertil Lindahl (Sweden), Gianfranco Mazzotta (Italy), Keith McGregor (France), João Morais (Portugal), Ali Oto (Turkey), Otto A. Smiseth (Norway)

Document Reviewers, Maria Angeles Alonso Garcia (CPG Review Coordinator) (Spain), Diego Ardissino (Italy), Cristina Avendano (Spain), Carina Blomström-Lundqvist (Sweden), Denis Clément (Belgium), Helmut Drexler (Germany), Roberto Ferrari (Italy), Keith A. Fox (UK), Desmond Julian (UK), Peter Kearney (Ireland), Werner Klein (Austria), Lars Köber (Denmark), Giuseppe Mancina (Italy), Markku Nieminen (Finland), Witold Ruzyllo (Poland), Maarten Simoons (The Netherlands) Kristian Thygesen (Denmark), Gianni Tognoni (Italy), Isabella Tritto (Italy), Lars Wallentin (Sweden)

Съдържание

Предисловие

Класове препоръки

Нива на доказателствата

Увод

Фармакология

Определение

Класификация на ACE-инхибиторите

Фармакокинетичен профил

Механизъм на действие

Ефекти на ACE-инхибиторите

Хемодинамични ефекти

Неврохормонални ефекти

Антипролиферативни ефекти

Бъбречни ефекти

Ефекти върху фибринолитичния баланс

Странични ефекти

Противопоказания

Лекарствени взаимодействия

Дозирание

Клинична ефикасност и практическа употреба

Сърдечна недостатъчност

Прицелна доза

Сравнение между ACE-инхибиторите и ангиотензин-рецепторните блокери

Асимптоматична левокамерна систолна дисфункция

Диастолна сърдечна недостатъчност

Остър миокарден инфаркт

Артериална хипертония

Вторична профилактика при висок риск от сърдечно-съдово заболяване

Профилактика на внезапна сърдечна смърт

Библиография

Предисловие

Ръководствата и експертните консенсусни документи имат за цел да представят всички значими доказателства по дадена тема, за да помагат на лекарите при преценка на ползите и рисковете от определена диагностична или терапевтична процедура. Те трябва да бъдат полезни при вземане на решения в ежедневно клинична практика.

През последните години бяха издадени голям брой ръководства и експертни консенсусни документи от Европейското дружество по кардиология (ЕДК, ESC) и различни други организации и сродни дружества. Това изобилие от ръководства може да изложи на риск техния авторитет и валидност, ако документите не са изготвени чрез неоспорим процес на вземане на решения. Това е една от причините, поради които ЕДК и други са публикували препоръки за формулиране и издаване на препоръки и експертни консенсусни документи.

Въпреки факта, че стандартите за издаване на качествени ръководства и експертни консенсусни документи са добре дефинирани, последните прегледи на ръководствата и експертните документи, публикувани в реферирани списания между 1985 и 1998 г. показваха, че в преобладаващата част от случаите не са спазени методологичните стандарти. Затова е изключително важно ръководствата и препоръките да бъдат представени в лесен за интерпретация формат. Впоследствие, програмите за тяхното изпълнение трябва също да бъдат добре проведени.

Комитетът за практически ръководства (КПР) на ЕДК контролира и координира изготвянето на нови практически ръководства и експертни консенсусни документи от съответните целеви, експертни и консенсусни групи. От експертите, избрани в тези пишещи екипи, се изисква да представят официални изявления, разкриващи всичките им взаимоотношения, които биха могли да се възприемат като действителни или потенциални конфликти на интереси. Тези официални формуляри се съхраняват в архива на European Heart House, централата на ЕДК. Комитетът също така отговаря за одобряването на тези ръководства, експертни консенсусни документи и изявления.

Целевата група класифицира ползата и ефикасността от препоръчаните процедури и/или лечения и категоризира доказателствата както е посочено в следващите таблици:

Клас на препоръките

Клас I	<i>Доказателства и/или общо съгласие, че дадена диагностична процедура или лечение са полезни и ефикасни</i>
Клас II	<i>Противоречиви доказателства и/или разминаване на мненията за ползата/ефикасността от дадена процедура/лечение</i>
Клас IIa	<i>Преобладават доказателства/мнения за полза/ефикасност</i>
Клас IIb	<i>Ползата/ефикасността са по-слабо подкрепени от доказателства/мнения</i>
Клас III*	<i>Доказателства и/или общо съгласие, че лечението не е полезно, а в някои случаи може да бъде и вредно</i>

*Употребата на клас III не е одобрено от ЕДК

Ниво на доказателства

Ниво на доказателства A	<i>Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични проучвания или метаанализи.</i>
Ниво на доказателства B	<i>Данни, получени от едно рандомизирано клинично проучване или от нерандомизирани проучвания</i>
Ниво на доказателства C	<i>Консенсусно мнение на експертите и/или малки проучвания</i>

Увод

Ренин-ангиотензиновата система (РАС) играе важна роля в сърдечно-съдовата патология. През последното десетилетие беше извършена обширна изследователска дейност за установяване на възможните клинични ползи от приложението на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-I) при различни клинични състояния. В резултат на това тези медикаменти бяха препоръчани за лечение на сърдечна недостатъчност (СН), артериална хипертония (АХ), остър и хроничен миокарден инфаркт. Целта на този документ е да направи преглед на основанията и клиничните доказателства за приложение на АСЕ-I при пациенти със сърдечно-съдови заболявания.

Членовете на работната група за приложение на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим при сърдечно-съдови заболявания бяха номинирани от Комитета за практически ръководства на Европейското дружество по кардиология

(ЕДК, ESC). Беше извършено търсене на специфична литература оригинални статии от редактирани списания, включени в Medline. Освен това бяха прегледани внимателно ръководствата на ЕДК и на Американската сърдечна асоциация / Американския колеж по кардиология, включващи препоръки за приложение на ACE-I. Повечето от предишните препоръки бяха запазени, някои бяха осъвременени и няколко са нови в съответствие с последните литературни данни.

Използването на категоризирани препоръки осигурява прост метод за упътване. Класовете препоръки са извлечени от клинични проучвания, про-

ведени при подобрени групи от пациенти, които може да не са представителни за по-широки популации; всъщност пациентите с противопоказания се изключват от клиничните проучвания. Освен това една и съща сила на доказателствата може да отразява различни клинични ползи: смъртност, болестност, клинични симптоми или комбинирани крайни показатели; големи или малки ползи, макар и статистически значими; лесно постигащи се или само наблюдавани ползи, или краткотрайни ефекти, които се губят след няколко години лечение. На последно място, в отделни случаи препоръчаната терапия може да е само една

Таблица 1. Ефекти на ангиотензин II

Съдове	Вазоконстрикция Стимулира освобождаването на noradrenalin, aldosteron, vasopressin и endothelin-1
Сърце	Инотропен и хронотропен ефект Коронарна вазоконстрикция
Надбъбречна жлеза	Освобождаване на алдостерон и адреналин
Мозък	Освобождаване на вазопресин Освобождаване на субстанция P, LHRH и ACTH Стимулира центъра на жаждата Повишено симпатиково активиране
Бъбрек	Вазоконстрикция (еферентна > аферентна артериола) Контрахиране на мезангиалните клетки Повишена реабсорция на Na в проксималния тубул Повишена екскреция на K в дисталния нефрон Намалено освобождаване на ренин
Тромбоцити	Стимулира тромбоцитната адхезия и агрегация
Ендотелни клетки	Инактивиране на NO (инхибира синтазата на азотен окис в ендотела) Експресия на ендотелния рецептор за oxLDL (LOX-1)
Симпатиков тонус	Усилване на периферната норадренергична невротрансмисия Освобождаване на катехоламини от надбъбречната медула
Фибринолиза	Повишена експресия на PAI-1 и 2
Възпаление	Активиране и миграция на макрофагите Повишена експресия на адхезионни молекули (VCAM-1, ICAM-1, P-selectin), хемотаксисни протеини (MCP-1) и цитокини (IL-6)
Трофични ефекти	Хипертрофия на кардиомиоцитите Стимулира гладкомускулната миграция, пролиферация и хипертрофия Стимулира прото-онкогените (fos, myc, jun) и MAPKs (ERKs и JNK) Повишено производство на растежни фактори (PDGF, bFGF, IGF-1, TGFβ1 и β2) Повишен синтез на екстрацелуларни матриксни протеини (фибронектин, колаген тип-I и III, ламинин-β1 и β2) и металопротеинази
Атеросклероза	Стимулира NADH/NADPH-оксидазната активност и производството на супероксиден анион, липидната пероксидация

ACTH=адренкортикотропен хормон; bFGF=базисен фибробластен растежен фактор; ERKs=екстрацелуларни сигнал-регулирани протеинкинази; JNK=Jun N-терминални кинази; LHRH=освобождаващ хормон на лутеинизиращия хормон; ICAM=вътреклетъчна адхезионна молекула; IGF-1= инсулиноподобен растежен фактор; IL-6=интерлевкин 6; LOX-1=липооксигеназа-1; MCP-1=моноцитен хемоатрактантен протеин 1; MAPKs=митоген-активирани протеинкинази; PDGF=тромбоцитен растежен фактор; NADP/NADPH=никотинамид аденин динуклеотид / никотинамид аденин динуклеотид фосфат; NO=азотен окис; PAI=инхибитор на активатора на плазминогена; TGF=трансформиращ растежен фактор; VCAM=съдовклетъчна адхезионна молекула.

от възможностите и другите алтернативи да са еднакво приемливи, дори по-подходящи. Бяха положени усилия тази информация да бъде включена в относително кратък документ.

Изготвеният от работната група документ беше предоставен на редакционна комисия, назначена от ЕДК и одобрен от комитета за практически ръководства на ЕДК. Окончателният документ беше изпратен в European Heart Journal за официална рецензия.

Този консенсусен документ представя схващанията на ЕДК и беше изготвен след внимателно разглеждане на наличните данни. От лекарите се очаква да се съобразяват напълно с него при вземане на клинични решения. Този документ не отменя индивидуалната отговорност на лекаря за вземане на правилни решения според обстоятелствата при всеки отделен пациент, след обсъждане с пациента, а когато е уместно и наложително, с настойника или лицето, полагащо грижи за пациента.

Фармакология

Определение

АСЕ-инхибиторите (АСЕ-I) инхибират конкурентно ангиотензин конвертиращия ензим.¹⁻³ АСЕ е неспецифичен ензим, участващ в метаболизма на много малки пептиди, включително превръщането на неактивния октапептид ангиотензин I в ангиотензин II. АСЕ-I инхибират конкурентно и ензима кининаза, който катализира разграждане-

то на брадикинин и други мощни вазодилаторни пептиди. Основните ефекти на ангиотензин II са обобщени в табл. 1.

Класификация на АСЕ-I

Според групата, свързана с цинковия атом в молекулата им, АСЕ-I са класифицирани в три категории: на съдържащи сулфидрилна, карбоксилна или фосфорилна група като лиганд на цинка (табл. 2).⁴

Фармакокинетичен профил

Абсорбцията на различните АСЕ-I варира значително (25-75%), като храната или не оказва влияние или намалява скоростта, но не и степента на абсорбция. Някои АСЕ-I са прекурсори (pro-drugs) и остават неактивни, докато не бъдат превърнати в активни метаболити чрез хидролиза в черния дроб или тъканите на гастроинтестиналния тракт.¹⁻³ Максималните плазмени лекарствени концентрации се достигат 1-4 часа след приема.

Прекурсорите са по-липофилни и имат по-добър достъп до прицелните тъкани, където се превръщат в активни съединения. Повечето АСЕ-I и техните метаболити имат предимно бъбречна екскреция, докато Fosinopril, Zofenopril, Trandolapril и Spirapril се характеризират с балансирано чернодробно и бъбречно елиминиране.⁵ Captopril се елиминира по-бързо от организма, което е причина за неговата кратка продължителност на действие (<6 h), докато Ramiprilat (активният метаболит на Ramipril и особено Trandolaprilat се

Таблица 2. Фармакологични свойства на различните АСЕ-I

Медикамент	Полуживот на елиминиране	Бъбречно елиминиране (%)	Дневна доза (mg) стандартен режим	Дозов режим (mg) при бъбречна недостатъчност CrCl 10-30 ml/min
<i>АСЕ-I, съдържащи сулфидрилна група</i>				
Benazepril*	11	85	2 x 2,5-20	2 x 2,5-10
Captopril	2	95	3 x 25-100	3 x 6,25-12,5
Zofenopril*	4,5	60**	2 x 7,5-30	2 x 7,5-30
<i>АСЕ-I, съдържащи карбоксилна група</i>				
Cilazapril	10	80	1,25-5	0,5-2,5
Enalapril*	11	88	2 x 2,5-20	2 x 2,5-20
Lisinopril*	12	70	2,5-10	2,5-5
Perindopril*	>24	75	4-8	2
Quinapril*	2-4	75	10-40	2,5-5
Ramipril*	8-14	85	2,5-10	1,25-5
Spirapril	1,6	50**	3-6	3-6
Trandolapril	16-24	15**	1-4	0,5-1
<i>АСЕ-I, съдържащи фосфинилна група</i>				
Fosinopril*	12	50**	10-40	10-40

CrCl =креатининов клирънс*
Прекурсор**
Значително чернодробно елиминиране

елиминират по-бавно от останалите АСЕ-инхибитори (табл. 2).

При пациенти със застойна СН ограничената абсорбция и биотрансформация може да забави началото на лекарствения ефект. Поради намалена бъбречна перфузия, бъбречната екскреция може да бъде ограничена и това да доведе до повишени максимални лекарствени плазмени нива и удължено действие. Следователно при увредена бъбречна функция (когато креатининовият клирънс спадне ≤ 30 ml/min) се налага намаляване на дозите.⁵ Fosinopril, Sprigapril, Trandolapril и Zofenopril имат двойна екскреция с урината и жлъчката, така че техният клирънс не се променя съществено при бъбречно увреждане (табл. 2).

Механизъм на действие

АСЕ-I конкурентно блокират превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II и понижават циркулиращите и локални нива на ангиотензин II. АСЕ-I ограничават и секрецията на алдостерон и вазопресин и намаляват симпатиковата нервна активност, както и трофичните ефекти на ангиотензин II. Чрез активиране на AT_1 и AT_2 -рецепторите, те не инхибират ефектите на ангиотензин II и не взаимодействат директно с други компоненти на РАС.^{1-4,6,2} Освен това АСЕ-I могат да инхибират и кининаза II и да повишават нивата на брадикинина, който от своя страна стимулира B_2 -рецепторите и води до освобождаване на NO и вазоактивни простагландини (простаглицлини и простаглицлин E_2).^{8,9}

При хронично приложение инхибирането на плазмения АСЕ изглежда има по-малко значение, докато по-важно за определяне на фармакологичните им ефекти вероятно е инхибирането на АСЕ в различни тъкани (а именно съдове, бъбрек, сърце).¹⁰

Тъй като АСЕ-I имат един и същ механизъм на действие, техните ефекти се отдават на класа медикаменти като цяло. Въпреки това са налице важни различия в афинитета на свързване към тъканния АСЕ и индивидуалните фармакокинетични свойства на отделните препарати, което може да е причина за изразени разлики в тъканните им концентрации и особености в клиничните ефекти. Все пак клиничното значение на такива различия никога не е било доказано. Всъщност може да се приеме, че всички налични сега АСЕ-I са еднакво ефективни за понижаване на артериалното налягане (АН). Затова изборът и дозата на АСЕ-I трябва да се основава на резултатите от клиничните проучвания, в които е установена ползата от тяхното приложение.

Ефекти на АСЕ-I

Хемодинамични ефекти

АСЕ-I намаляват общото периферно съдово съп-

ротивление (ПСС) и повишават натриурезата, но не променят съществено сърдечната честота. 1-4 Тези действия са свързани с локалното инхибиране на АСЕ и образуването на ангиотензин II в специфични прицелни органи като съдовата стена.

При лица с нормално АН и при хипертоници без застойна СН АСЕ-I не влияят съществено върху сърдечния дебит и пулмо-капилярното налягане. За разлика от други вазодилатори, те не предизвикват рефлексна тахикардия, вероятно поради ефект върху барорецепторната чувствителност, вагусовата стимулация и/или намалено стимулиране на симпатиковата нервна активност. Не повлияват промените в СЧ по време на физическо натоварване или постуралните промени.¹¹ АСЕ-I водят до обратно развитие на сърдечната хипертрофия при хипертоници¹² и намаляват ендотелната дисфункция при нормотоници с коронарна болест, хипертония, неинсулинозависим захарен диабет и СН.^{6,13-15} Подобрието в ендотелната функция е свързано с отслабване на вазоконстрикцията и индуцирано от брадикинина повишено производство на NO от ендотела.^{14,15}

При болни със застойна СН АСЕ-I предизвикват венозна и артериална вазодилатация.¹⁻⁴ Венозната вазодилатация увеличава периферната венозна вместимост (сараситанс), намалява деснопредсърдното налягане, белодробното артериално налягане, пулмо-капилярното налягане и левокамерните обеми и налягания на пълнене, което води до бързо намаляване на белодробния застой. Артериалният вазодилаторен ефект намалява ПСС и повишава сърдечния дебит.

АСЕ-I подобряват сърдечната релаксация и разтежимост остро, а дълготрайното им приложение намалява хипертрофията и АН при хипертония.^{3,4,6}

Неврохормонални ефекти

Краткотрайното лечение с АСЕ-I се съпътства от понижаване в нивата на ангиотензин II и алдостерон, повишено освобождаване на ренин и повишени нива на ангиотензин I.^{16,17,18} Тъй като ангиотензин II повлиява периферния и централен симпатиков тонус и стимулира освобождаването на катехоламини от набъбречната медула,⁷ АСЕ-I намаляват плазмените нива на адреналина, нор-адреналина и вазопресина. Освен това повишените нива на ангиотензин I могат да доведат до повишена продукция на брадикинин,¹⁻⁷ който притежава вазодилаторни свойства и до синтез на ангиотензин II по пътища, немедирирани от АСЕ (чрез ензима химаза).¹⁹ При хронична АСЕ-инхибиция има тенденция за връщане на нивата на ангиотензин II и алдостерон към стойностите преди започване на лечението вследствие активиране на алтернативни пътища (феномен на бягство" на алдостерона). Секрецията на алдостерон се поддържа от други стероидогенни стимули като хи-

перкалиемия, хипермагнезиемия и адренокортикотропен хормон.^{21,22} От друга страна ACE-I повишават нивата на кинините, простаглицина и NO, което отчасти може да обясни техните вазодилаторни, антитромботични и антипролиферативни ефекти.

Антипролиферативни ефекти

ACE-I притежават и антипролиферативни ефекти (намаляват хипертрофията на съдовете, сърцето и пролиферацията на екстрацелуларния матрикс) и намаляват камерното ремоделиране след миокарден инфаркт. Те водят до обратно развитие на камерното ремоделиране чрез намаляване на предварителния и насрещния товар на камерата, предотвратяване на пролиферативните ефекти на ангиотензин II и симпатиковата нервна активност, и чрез инхибиране на индуцираната от алдостерона сърдечна хипертрофия, интерстициална и периваскуларна фиброза.^{11,12} ACE-I намаляват хипертрофията и подобряват диастолната функция на хипертрофиралото сърце. ACE-I предотвратяват и апоптозата на кардиомиоцитите при обемно обременени сърца.

Бъбречни ефекти

ACE-I намаляват бъбречното съдово съпротивление и увеличават бъбречния кръвоток, натриурезата и водната екскреция. Въпреки това скоростта на гломерулна филтрация (СГФ) остава непроменена или спада леко, а филтрационната фракция намалява. Това се дължи на относително по-силния дилатиращ ефект върху постгломерулните еферентни артериоли в сравнение с ефекта върху аферентните артериоли, което води до намаляване на гломерулното хидростатично налягане и СГФ.²⁵ Натриурезата е следствие от подобрена бъбречна хемодинамика, понижено освобождаване на алдостерон и брадикинин, които оказват директни ефекти върху тубулите и инхибиране на директните бъбречни ефекти на ангиотензин II. ACE-I предотвратяват прогресията на микроалбуминурията до изявена протеинурия,²⁶ забавят прогресията на бъбречната недостатъчност при пациенти с различни недиабетни нефропатии²⁷ и предотвратяват и забавят прогресията на нефропатията при пациенти с инсулинозависим захарен диабет.²⁸

Други ефекти

RAS играе важна роля в патогенезата и прогресията на атеросклерозата.⁶ При животински модели ACE-I могат да забавят развитието на атеросклерозата.^{29,30} Тези антиатерогенни свойства могат да бъдат обяснени с инхибиращото действие върху образуването на ангиотензин II, потенцирането на брадикинина и повишено освобождаване на NO, водещи до намалена миграция и пролиферация на съдови гладкомускулни клетки, намалено натрупване и активиране на възпалителни клет-

ки, намален оксидативен стрес и подобрена ендотелна функция.

Проучванията SAVE³¹ (Survival And Ventricular Enlargement) и SOLVD³² (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), както и голям метаанализ на клинични проучвания³³ показаха, че ACE-I намаляват с 20-25% риска от нестабилна ангина и повторен миокарден инфаркт при пациенти с левокамерна дисфункция или застойна СН. Проучването HOPE³⁴ демонстрира, че Ramipril намалява болестността и смъртността при пациенти с повишен риск от атеротромботични сърдечно-съдови инциденти. SECURE (the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E), подпроучване на HOPE, показва, че дълготрайното лечение с ACE-I забавя прогресията на каротидната атеросклероза при пациенти със съдова болест или диабет, но без сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция.³⁵

Ефекти върху фибринолитичния баланс

ACE-I модулират и съдовия фибринолитичен баланс чрез намаляване на ангиотензин II, мощен стимул за синтеза на PAI-1 (инхибитор на плазминогеновия активатор тип I) и чрез повишаване на брадикининовите нива - мощен стимул за тъканния активатор на плазминогена.³⁶ По такъв начин ACE-I намаляват концентрациите на PAI-1 и моларното съотношение на PAI-1 към тъканния активатор на плазминогена. ACE-I противодействат на тромбоцитната агрегация, индуцирана от ангиотензин II, тъй като те повишават производството на NO и простаглицин.

Странични ефекти

ACE-I се понасят добре от повечето пациенти. Въпреки това може да настъпят някои странични реакции.^{1,2,37}

Хипотония. Може да се появи симптоматична хипотония поради отслабване на медиацията от ангиотензин II вазоконстрикторен тонус, особено след първата доза на ACE-I, по-специално при пациенти с висока плазмена ренинова активност (например при пациенти със солени дефицит поради високи диуретични дози или със застойна СН).

Суха кашлица се явява при 5-10% от пациентите и не винаги е лесно да бъде различена от кашлицата в резултат на белодробен застой или съпътстващи респираторни заболявания.⁴¹ Етиологията е неизвестна, но може да е свързана с повишените нива на брадикинин или субстанция Р в белите дробове. Кашлицата не е зависима от дозата, среща се по-често при жени и сред азиатските популации, обикновено се проявява от една седмица до няколко месеца след започване на лечението и понякога налага прекъсването му, въпреки че някои пациенти могат да понесат повторно приложение на ACE-инхибитор след свободен от

медикамента интервал. След като веднъж бъде прекъсната терапията, кашлицата обикновено изчезва за не повече от 3-5 дни. Между отделните АСЕ-I няма разлика в тенденцията да причиняват кашлица.

Хиперкалиемия поради намалена секреция на алдостерон се среща рядко при пациенти с нормална бъбречна функция, но е относително честа при възрастни и при болни със застойна СН. По-често се явява при пациенти с бъбречно увреждане, диабетци, получаващи K^+ или калий-съхраняващи диуретици, хепарин или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).^{42,43}

Остра бъбречна недостатъчност. АСЕ-I могат да повишат нивата на уреичния азот и креатинина. При повечето пациенти в хода на продължително лечение нивата на креатинина остават стабилни или намаляват до стойностите преди започване на лечението. Остра бъбречна недостатъчност се среща по-често при пациенти с дехидратация вследствие високи дози диуретици, хипонатриемия, двустранна стеноза на бъбречните артерии, стеноза на доминиращата бъбречна артерия или при един бъбрек и при реципиенти на бъбречен трансплантат. При тези обстоятелства освобождаването на ренин нараства и води до повишени нива на ангиотензин II, който предизвиква избирателна констрикция на еферентните артериоли и помага за поддържането на скоростта на гломерулна филтрация. АСЕ-I понижават нивата на ангиотензин II, предизвикват вазодилатация на еферентните артериоли и намаляват гломерулната филтрация, в резултат на което нивата на креатинина нарастват. Въпреки това при почти всички пациенти настъпва възстановяване на бъбречната функция след прекъсване на АСЕ-I.⁴⁴

Протеинурия. АСЕ-I могат да предизвикат протеинурия. Предшестващата протеинурия, обаче, не е противопоказание за лечение с АСЕ-I, тъй като е установено, че те притежават нефропротективни ефекти при бъбречни заболявания, протичащи с протеинурия (например диабетна нефропатия).

Ангиоедемът е рядък, но потенциално животозастрашаващ страничен ефект. Симптомите варират от леки гастроинтестинални нарушения (гадене, повръщане, диария, колика) до тежка диспнея вследствие оток на ларинкса и смърт. Среща се по-често през първия месец от лечението и сред чернокожи пациенти. Изчезва в рамките на часове след спиране на АСЕ-I.^{41,45} Механизмът изглежда включва натрупване на брадикинин и неговия метаболит дезаргинин брадикинин и инхибиране на комплемент - I естеразния инактиватор.

Тератогенни ефекти. Ако бъдат приложени по време на втория или третия триместър от бременността, АСЕ-I могат да причинят фетални аномалии (а именно олигохидрамнион, белодробна

хипоплазия, задържане на феталния разтеж, бъбречна дистенезия, неонатална анурия и неонатална смърт).⁴⁶

Други странични ефекти, несвързани с АСЕ-I, включват агеузия и други нарушения във вкуса (особено при възрастни), неутропения и макулопапулозен обрив. Неутропения се явява рядко, по-често при пациенти с бъбречни заболявания и колагенози.

Противопоказания

Абсолютни противопоказания за започване на лечение с АСЕ-I са анамнеза за ангионевротичен едем, алергия и двустранна стеноза на бъбречните артерии. Въпреки че АСЕ-I не са противопоказани при жени в репродуктивна възраст, те трябва да бъдат прекъснати веднага при съмнение за бременност или диагностициране на такава.^{4,46-48} Ниските стойности на АН (систолично <90 mmHg) по време на лечение с АСЕ-I са приемливи, ако пациентът е асимптоматичен. Ако калият се повиши >6,0 mmol/L или креатининът нарастне с >50% или над 3 mg/dL (256 μmol/L) приложението на АСЕ-I трябва да бъде спряно. Умерената бъбречна недостатъчност (серумен креатинин 3 mg/dL или до 256 μmol/L, леката хиперкалиемия (≤ 6,0 mmol/L) и относително ниското АН (дори систолично налягане 90 mmHg) не са противопоказания за лечение с АСЕ-I, но терапията трябва да продължи при внимателно мониториране на бъбречната функция. Рискът от хипотония и бъбречна дисфункция нараства при високи дози, при възрастни пациенти и при пациенти със тежка СН, при тези, лекувани с високи дози диуретици, с бъбречна дисфункция или хипонатриемия. АСЕ-I, както и другите вазодилататори, трябва да се избягват при пациенти с динамична обструкция на изходния тракт на лявата камера.⁴⁹

Лекарствени взаимодействия

Антиацидните средства могат да намалят бионаличността на АСЕ-I. Нестероидните противовъзпалителни средства могат да намалят вазодилаторните ефекти на АСЕ-I. K^+ -съхраняващите диуретици, калиевите добавки или заместителите на готварската сол с високо съдържание на K^+ могат да обострят предизвиканата от АСЕ-I хиперкалиемия и затова тези комбинации трябва да се избягват. От друга страна, при внимателно мониториране, комбинацията от АСЕ-I и Spironolacton може да бъде полезна. Ако нивата на уреята или креатинина нарастнат прекалено, трябва да се обмисли прекъсване на съпътстващи нефротоксични медикаменти (напр. НСПВС, Cyclosporin). АСЕ-I могат да повишат плазмените нива на дигоксина и лития. Пациентите, приемащи диуретици, са особено чувствителни към вазодилаторните ефекти на АСЕ-I. Според някои

проучвания едновременно приложение на салицилати води до намаляване на ефективността на ACE-I. Според един скорошен метаанализ, включващ над 20 000 пациенти, няма убедителни доказателства за намалена полза от ACE-инхибицията в присъствието на Aspirin.⁴⁷

Дозирание

Дозата на ACE-I варира според клиничното състояние и индивидуалния клиничен отговор. В табл. 2 са посочени средните дневни дози на различните препарати, а в табл. 4 първоначалните и прицелните дози при пациенти с хронична СН.

Клинична ефикасност и практическа употреба

Ползите от ACE-I и клиничните показания за приложението им са ясно определени при много сърдечно-съдови състояния. Установено е съгласие за потенциалния им полезен ефект при хронична сърдечна недостатъчност, асимтоматична левокамерна дисфункция, остър миокарден инфаркт, хипертония и пациенти с висок сърдечно-съдов риск. Присъствието на диабет заедно с горепосочените състояния определя подгрупа с особена полза от ACE-I. Общите препоръки за употребата на ACE-I включват контрол на АН, бъбречната функция и серумния K⁺; началната доза трябва да бъде ниска и да се увеличава постепенно, особено при пациенти с хипотония и сърдечна недостатъчност.

Сърдечна недостатъчност

ACE-I са показани като първи избор на лечение при пациенти с намалена левокамерна систолна функция (левокамерна ФИ <40-45%), със или без симптоми на СН при липса на противопоказания (клас I, ниво на доказателства A) (табл. 3).^{50,51} Клиничната полза включва намаляване на смъртността, повторните хоспитализации и прогресирането на СН и е била наблюдавана при мъже и жени, бели и черни пациенти, диабетици и недиабетици, въпреки че ползата е по-малка при жени.^{52,53} ACE-I трябва да се титрират не само според симптоматичното подобрене, а да се преследват дозите с доказана ефективност в големите контролирани проучвания за СН и левокамерна дисфункция (табл. 4) (клас I, ниво на доказателствата A).^{50, 51}

Въпреки че притежават групов ефект, не всички ACE-I са изследвани при СН и подходящата дозировка не винаги е известна.

Две основни проучвания, The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)54 и SOLVD55 показаха, че ACE-I повишават преживяемостта при пациенти със хронична сърдечна недостатъчност от всички степени на тежест (I-IV ФК по NYHA). Както внезапната смърт, така и смъртта вследствие прогресираща СН намаляват при пациенти със симптоматична СН. В проучването CONSENSUS54 пациенти с IV ФК по NYHA са проследени средно за 188 дни. Смъртността на шестия месец е сигнификантно намалена в групата на ACE-I (Enalapril) (44% срещу 26%). В SOLVD55 пациенти с II и III ФК по NYHA са проследени средно за 3,45 години. Кумулативната смъртност е 39,7% в плацебо групата и 35,3% в групата на активно лекуваните. Това се равнява на 45 смъртни случая по-малко на 1000 лекувани пациенти или необходим брой лекувани за една година за спасяване на един живот (НБЛ) 22 за 3,5 години за предотвратяване или отлагане на една преждевременна смърт. В големи проучвания ACE-I ясно намаляват броя на болничните приеми (приеми за всички причини и особено тези, свързани с влошаваща се СН). В SOLVD НБЛ е 4,5 за 3,5 години за предотвратяване на една хоспитализация за СН и 3,0 за хоспитализация по каквато и да е причина.

В проучването VheFT-II56 (The second Vasodilator Heart Failure Trial) ефектът от Enalapril е сравнен с този от комбинацията от Hydralazine и Isosorbide Dinitrate при мъже със сърдечна недостатъчност. Смъртността след две години е сигнификантно по-ниска в рамото на Enalapril, отколкото в рамото на Hydralazine - Isosorbide Dinitrate (18 срещу 25%). По-ниската смъртност в рамото на Enalapril може да се обясни с намалената честота на внезапна смърт и този благоприятен ефект е по-изразен при пациенти с по-леки симптоми (I или II ФК по NYHA). От друга страна само лечението с Hydralazine - Isosorbide Dinitrate води до повишаване на кислородната консумация при максимални физически усилия.

Ефектът на Ramipril при пациенти с клинично

Таблица 3. Препоръки за приложение на ACE-I при сърдечна недостатъчност

Състояние/показание	Клас	Ниво	Библиография
Всички пациенти със симптоматична СН и намалена ЛКФИ, II-IV ФК	I	A	50, 51
ЛКСД с/без симптоми след ОМИ	I	A	50, 51
ЛКСД (намалена ЛКФИ <40-45%) без симптоми, без предшестваш МИ	I	A	50, 51
Диастолна СН	IIa	C	50, 51

ОМИ = остър миокарден инфаркт; ЛКСД = левокамерна систолна дисфункция

Таблица 4. Практическо ръководство за приложение на АСЕ-I при сърдечна недостатъчност⁶⁴

Кой трябва да получи АСЕ-I

- Всички пациенти със СН или асимптомна левокамерна дисфункция
- Без противопоказания (анамнеза за ангионевротичен едем, бременност, двустранна стеноза на бъбречните артерии)
- С повишено внимание при:
 - значима бъбречна дисфункция (креатинин > 2,5 mg/dl или 221 μmol/l);
 - иперкалиемия (K > 5,0 mmol/l);
 - симптоматична хипотония (сistolно АН < 90 mmHg).
- Да се внимава за следните лекарствени взаимодействия: калиеви добавки, К-съхраняващи диуретици (вкл. Spironolactone), заместители на готварската сол с високо съдържание на К, НСПВС, АРБ.

Какво да обещаем на пациентите

Основната причина да се придържат към медикаментозната терапия трябва да бъде профилактично показание предотвратяване на смърт и хоспитализации. Пациентът може да получи или не подобрене във ФК и физическата издръжливост.

Кога да се започне АСЕ-I

- Колкото е възможно по-скоро след поставяне на диагнозата и изключване на противопоказания.

АСЕ-I и дозиране	Начална дневна доза (mg)	Прицелна дневна доза (mg)	Библиография
Captopril	3 x 6,25	3 x 50-100	31
Enalapril	2 x 2,5	2 x 10-20	54-56
Lisinopril	2,5-5	30-35	62
Ramipril	2,5	2 x 5 или 10	57
Trandolapril	1,0	4,0	73

- Започнете с ниска доза
- Удвоявайте дозата на интервали от 2 седмици (по-бързо титриране при асимптоматична ЛК дисфункция, лека СН, хипертоници и хоспитализирани пациенти)
- Стремете се да достигнете прицелната доза или най-високата толерирана доза

Мониториране

- Клиничен статус, АН на чести интервали по време на фазата на титриране
- Бъбречна функция: креатинин и серумен калий
- Информирайте пациента за ползите
- Съветвайте пациента да докладва за настъпили неблагоприятни ефекти: замаяване, симптоматична хипотония, кашлица

Решаване на проблеми

Симптоматична хипотония

- Преоценете необходимостта от други понижаващи АН медикаменти: нитрати, Са антагонисти, други вазодилататори
- Ако няма задръжка на течности обмислете намаляване или спиране на диуретиците
- Намалете дозата

Кашлица

- Изключете други причини за кашлица (белодробно / бронхиално заболяване, белодробен оток)
- Ако кашлицата е прекалено дразнеща и се появи отново след временно прекъсване и възобновяване на лечението с АСЕ-I, обмислете замяна с АРБ

Влошаване на бъбречната функция

- При започване на лечението се очаква известно повишаване на креатинина (< 3 mg/dl или 266 μmol/l) и калия (< 6 mmol/l). Ако е малко и асимптоматично - изчакайте. Продължете да мониторирате.
- Обмислете отново спиране на съпътстващите нефротоксични медикаменти (НСПВС), калиеви добавки, К-съхраняващи диуретици. Намалете диуретиците ако липсват признаци на застой.
- Ако нивата на креатинина / К се задържат високи, намалете наполовина дозата на АСЕ-I. Изследвайте отново. Потърсете съвет от специалист.

НСПВС = нестероидни противовъзпалителни средства. Означени са само дозите на АСЕ-I, използвани в големи, плацебо-контролирани проучвания за СН.

изявена сърдечна недостатъчност рано след остър миокарден инфаркт (ОМИ) е изследван в проучването AIRE⁵⁷ (the Acute Infarction Ramipril Efficacy), което демонстрира сигнификантно намаление на смъртността, наблюдавано много рано след започване на проучването.

В обобщение, налице са категорични доказателства, че ACE-I увеличават преживяемостта, намаляват прогресирането на СН и подобряват качеството на живот, но подобрене във ФК не настъпва при всички пациенти. В повечето от плацебо контролираните проучвания лечението с ACE-I се свързва с повишен физически капацитет и подобрене на симптомите.^{58,59} Този полезен ефект обаче не е наблюдаван във всички проучвания,^{60,61} което показва, че дългосрочният ефект от ACE-инхибицията при СН вероятно се обяснява с различни механизми, които не играят непременно важна роля за контрола на симптомите и подобрието на функционалния капацитет.

Прицелна доза

Споменатите проучвания са проведени с високи прицелни дози на ACE-I (табл. 4) и дозирането варира значително при различните пациенти. Трябва да се подчертае, че дозовите режими, използвани в големите проучвания, трябва да се прилагат и в ежедневно клинична практика. Друго голямо проучване с важни резултати, ATLAS⁶² (the Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival), изследва допълнително въпроса за дозата като сравнява лечение с ниска доза и лечение с висока доза ACE-I при пациенти с II-IV ФК по NYHA. Общата смъртност не се различава в двете групи, но комбинираният краен показател от обща смъртност и хоспитализации за всякакви причини е сигнификантно по-нисък при пациенти на лечение с висока доза, както и общия брой на хоспитализациите (24% намаление). Затова в клиничната практика се препоръчват по-високите прицелни дози, избрани в ключовите клинични проучвания, въпреки че вероятно има само малка полза от високите в сравнение с междинните дози ACE-I.

В проучването NETWORK⁶³ пациенти със СН II-IV клас по NYHA са рандомизирани да получават Enalapril 2 x 2,5 mg или 2 x 10 mg. Не е установена връзка между дозата на Enalapril и клиничния изход по време на 24-седмичното проследяване. Смъртните случаи в отделните групи са съответно 4,2, 12,9 и 2,9% (несигнификантна разлика). Комбинираният краен показател от смърт, хоспитализации, свързани със СН и влошаваща се СН е също сходен в отделните групи (съответно 12,3, 12,9 и 14,7%, несигнификантна разлика).

Както се вижда нито едно от проучванията - ATLAS или NETWORK, не установи разлики между крайните показатели при междинни и високи

доза ACE-I. Клиницистите трябва да се стремят да достигнат прицелната доза, достигната в съответните клинични проучвания, стига тя да се понася добре от пациента.

Практическо ръководство за приложение на ACE-I при СН е дадено в табл. 4.⁶⁴

Сравнение между ACE-I и ангиотензин-рецепторните блокери

Клиничната ефикасност на ACE-I беше сравнена с тази на директните ангиотензин-II-рецепторни антагонисти (АРБ) в няколко проучвания. В повечето проучвания АРБ не показва превъзходство над използваните за сравнение ACE-I. В проучването ELITE-2 (The second losartan in heart failure survival study)⁶⁵ смъртността сред 3152 пациенти със СН е сходна в двете групи, лекувани съответно с Losartan и Captopril след 555-дневно проследяване (1,7 спрямо 10,4%). В проучването OPTIMAAL (The Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan)⁶⁶ 5447 пациенти със СН след инфаркт са разделени произволно да получават Losartan или Captopril. Смъртността след проследяване от 2,7 години е сходна в двете групи (съответно 18 и 16%). В проучването VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction)⁶⁷ 15 703 пациенти с миокарден инфаркт, усложнен с ЛК систолна дисфункция и/или СН бяха рандомизирани да получават Captopril, Valsartan или комбинация от двата медикамента. По време на 24,7-месечното проследяване не се установи разлика между трите групи по отношение на смъртност или други клинични резултати. Противоположно на това, в проучването CHARM-added (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)⁶⁸ добавянето на Candesartan към ACE-I доведе до клинично значимо намаление на сърдечно-съдовите инциденти, въпреки че смъртността не беше намалена.

Тъй като досега не са доказани разлики между ACE-I и АРБ, ACE-I трябва да останат терапия на първи избор при пациентни със сърдечна недостатъчност. Протичащите в момента клинични изследвания при нови подгрупи от пациенти, както и при сърдечна недостатъчност със запазена левокамерна систолна функция, ще дефинират по-точно относителната роля на двете групи лекарства при пациенти със сърдечна недостатъчност.

По подобен начин ACE-I бяха сравнени с Omapatrilat за лечение на хронична СН. В голямото проучване OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomised Trial of Utility in Reducing Events)⁶⁹ бяха сравнени клиничните последиствия при 5 570 пациенти, лекувани с Enalapril или Omapatrilat (лекарство с комбиниран ефект на инхибитор на ACE и на неутралната ендопептидаза). След проследяване за 14,5 месеца не можаха да

бъдат демонстрирани значими разлики между Omapatrilat и Enalapril по отношение намаляване на първичния комбиниран показател от смърт и хоспитализации за СН.

Асимптоматична левокамерна систолна дисфункция

Пациентите с асимптоматична ЛК систолна дисфункция (ФИ <40-45% трябва да получат ACE-I при липса на противопоказания (клас I, ниво на доказателствата A) (табл. 3).^{50,51}

Едно голямо проучване, профилактичното рамо на SOLVD (SOLVD-P)⁷⁰ рандомизира пациенти с ниска левокамерна ФИ ($\leq 35\%$), но без клинично изявена СН, на плацебо или Enalapril. Повечето пациенти са с коронарна болест и предшестващ миокарден инфаркт. След проследяване средно от 3,12 г. активната терапия намали риска от смърт или хоспитализации за нова или влошаваща се СН от 24,5 на 20,6%. Хоспитализациите за влошаваща се сърдечна недостатъчност бяха с приблизително 70 по-малко на 1000 лекувани пациенти (НБЛ за 3 години = 14). Рискът от развитие на сърдечна недостатъчност беше намален от 38,6% на 29,8% и средната продължителност на времето до развитие на сърдечна недостатъчност се увеличи от 8,3 месеца в плацебо групата до 22,3 месеца в групата на ACE-I. Нито общата смъртност, нито хоспитализациите за каквато и да било причина бяха намалени значимо в първоначалното проучване SOLVD-P при проследяване за 3,2 години. Наскоро Jong и сътр.⁷¹ докладваха сигнификантно понижаване на смъртността (от 56,4 на 50,9%) при проследяване на пациентите от SOLVD-P, продължило 11,3 г. Интерес предизвиква находката, че Enalapril е намалил сигнификантно заболяемостта от диабет при пациентите с левокамерна дисфункция, особено при тези с нарушени плазмени нива на глюкоза на гладно.⁷²

Ефектите на ACE-I при пациенти с ЛК дисфункция рано след миокарден инфаркт бяха изследвани в две големи проучвания, SAVE (the Sur-

vival and Ventricular Enlargement)³¹ и TRACE (the Trandolapril Cardiac Evaluation)^{73,74}, които установиха намаление на смъртността и повторните хоспитализации при пациенти, получаващи съответно Captopril и Trandolapril.

Диастолна недостатъчност

Няма единно становище по отношение на фармакологичното лечение на диастолната СН, главно поради липса на проучвания за тази форма на СН.^{75,76} ACE-I могат да подобрят сърдечната релаксация и разтежимост. Допълнителна полза може да се получи от намаляването на невроендокринната активация и обратното развитие на ЛК хипертрофия при продължителна терапия.⁷⁷⁻⁷⁹ Съответно ACE-I се препоръчват за лечение на пациенти със симптоми на СН и запазена систолна камерна функция (клас IIa, ниво на доказателствата C) (табл. 3).^{50,51} APB изглежда са алтернативен избор, в подкрепа на което са наскоро съобщените резултати за полза от Candesartan при тази популация (проучването CHARM - preserved.⁸⁰) Във всички случаи е необходима повече информация от протичащите в момента проучвания за да се определи ролята на различните лечебни схеми при пациенти с диастолна СН.

Остър миокарден инфаркт

Пероралните ACE-I са полезни при пациенти с ОМИ, когато бъдат приложени през първите 36 часа от събитието (клас IIa, ниво на доказателствата A), особено при преден инфаркт, намалена левокамерна ФИ или лека до умерена СН (клас I, ниво на доказателства A) (табл. 5).^{81,82} След ОМИ пациентите с клинично изявена СН и асимптоматична ЛК дисфункция трябва да бъдат лекувани дългосрочно с ACE-I (клас I, ниво на доказателства A)^{50,51,81,82} (табл. 5). Ползата от ACE-I след ОМИ изглежда е особено голяма при пациенти с диабет.⁸³

Два типа големи проучвания с важни резултати бяха проведени с ACE-I при пациенти с ОМИ: проучвания с ранна и с късна интервенция. Няколко краткосрочни проучвания с ранна интервен-

Таблица 5. Препоръки за приложение на ACE-I при миокарден инфаркт

Състояние/ показание	Клас	Ниво	Библиография
<i>ОМИ, през първите 24 h</i>			
Висок риск (сърдечна недостатъчност, ЛКД, липсваща реперфузия, голям инфаркт)	I	A	81, 82
Всички пациенти	IIa	A	81, 82
<i>ОМИ в развитие (>24), след МИ</i>			
Клинично изявена сърдечна недостатъчност, асимптоматична ЛКД (ЛКФИ<45%)	I	A	81, 82
При диабетици или други пациенти с висок риск	I	A	81, 82

ОМИ: остър миокарден инфаркт; ЛКД: левокамерна дисфункция; ЛКФИ: левокамерна фракция на изтласкване

ция включиха относително неподбрани пациенти: CONSENSUS-2 (The 2nd Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study)⁸⁴, ISIS⁴(The 4th International Study of Infarct Survival)⁸⁵, GISSI-3 (The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza)⁸⁶, CCS-1 (The 1st Chinese Cardiac Study).⁸⁷ Обратно, други рандомизирани проучвания подбраха високорискови пациенти и лечението беше започнато по-късно и проведено дългосрочно: SAVE (The Survival and Ventricular Enlargement)³¹, AIRE (The Acute Enlargement Ramipril Efficacy)⁵⁷, TRACE (The Trandolapril Cardiac Evaluation).⁷³ В тази втора група проучвания са подбрани пациенти с по-висок риск с клинични признаци на СН (AIRE) или с данни за ЛК систолна дисфункция (SAVE, TRACE).

Пручванията с ранна интервенция (<24-36 h) докладваха малка полза по отношение на смъртност, което вероятно отразява по-малкия риск на включените без подбор пациенти и краткия период на лечение. Спорно е дали тази полза е достатъчно значима клинично за да бъде препоръчано приложението на ACE-I при големи групи от неподбрани пациенти с нисък риск.

В проучването ISIS-4 при 58 050 пациенти със съмнение ОМИ е започнато лечение с Captopril или плацебо средно в рамките на 8 часа от началото на инцидента.⁸⁵ През първите 5 седмици смъртността беше леко, но сигнификантно по-ниска в групата на Captopril (7,2% срещу 7,7%), което съответства на абсолютна разлика от 4,9 смъртни случая по-малко на 1000 пациенти, лекувани с Captopril 1 месец. Ползите от лечението изглежда продължават поне една година (5,4 смъртни случая по-малко на 1000 лекувани) с малка несигнификантна полза след първия месец. Абсолютните ползи се оказаха по-големи в някои групи с по-висок риск като тези с анамнеза за предшестваш миокарден инфаркт (18 смъртни случая по-малко на 1000 лекувани), или с клинично изявена сърдечна недостатъчност (14 случая по-малко на 1000 лекувани) и при пациенти с преден миокарден инфаркт. Обратно, не бе наблюдавана полза при друга локализацията на инфаркта освен предна. Честотата на реинфаркт, постинфарктна ангина, кардиогенен шок и инсулт беше сходна в двете групи. Приложението на Captopril беше свързано с нарастване на случаите хипотония, оценена като достатъчно тежка, за да наложи прекратяване на лечението с (10,3 спрямо 4,8%).

Пручването GISSI-386 включи 19 394 пациенти, които бяха произволно разпределени да получават Lisinopril или плацебо. Смъртността на шестата седмица беше по-ниска в групата на Lisinopril (6,3 спрямо 7,1%) и тази разлика беше запазена на шестия месец. Честотата на реинфаркт, постинфарктна ангина, кардиогенен шок и инсулт не се

различаваше между пациентите, лекувани с Lisinopril и контролната група.

В пручването CCS-157 пациенти с ОМИ бяха рандомизирани да получават Captopril или плацебо. Беше наблюдавана тенденция за намаление на смъртността на 35-я ден (9,1 спрямо 9,6%) (несигнификантна разлика).

В пручването COCSSENSUS-284 6 090 пациенти бяха рандомизирани да получават Enalapril или плацебо в рамките на 24 h от началото на ОМИ. Терапията беше започната с i.v. инфузия на Enalapril и последвана от per os приложение на препарата. Смъртността в двете групи на първия и шестия месец не се различаваше сигнификантно (6,3 и 10,2% в плацебо-групата спрямо 7,2 и 10,2% в групата с Enalapril). Ранна хипотония се появи при 12% от болните в групата с Enalapril и 3% в групата с плацебо. Така беше направено заключение, че терапията с Enalapril, започната до 24 h от началото на ОМИ не подобрява преживяемостта през първите 180 дена след инфаркта.

И накрая в проучването SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation)⁸⁸ бяха включени 1556 пациенти до 24 h след началото на симптомите на остър преден миокарден инфаркт без фибринолиза и бяха рандомизирани да получават Zofenopril или плацебо. Честотата на смърт или тежка застойна сърдечна недостатъчност на шестата седмица беше сигнификантно по-ниска в групата на Zofenopril (7,1 спрямо 10,6%), с несигнификантно намаление на смъртността. След една година смъртността е сигнификантно по-ниска в групата на Zofenopril (10,0 спрямо 14,1%).

В метаанализа на групата за съвместна работа по приложение на ACE-I при миокарден инфаркт (The ACE-I in Myocardial Infarction Collaborative Group), включващ над 100 000 пациенти⁸⁹ беше отчетено намаление на смъртността на 30-я ден от 7,6% в групата с плацебо на 7,1% в групата с ACE-I. Това се равнява на около 5 смъртни случая по-малко на 1000 пациенти, лекувани 4-6 седмици (НБЛ за предотвратяване на една смърт = 200). Ползата е по-голяма (до 10 спасени живота на 1000) в някои групи с по-висок риск, като тези със сърдечна недостатъчност и преден инфаркт. Обратно, не е наблюдавана полза при групите с нисък риск, включващи пациенти с долен инфаркт без сърдечна недостатъчност, а при пациентите с диабет е наблюдавана само тенденция към полза. ACE-I намаляват честотата на нефаталната СН (14,6 спрямо 15,2%), но не и на реинфарктите и инсултите, като приложението на ACE-I е свързано с по-голяма честота на продължителна хипотония (17,6 спрямо 9,3%) и бъбречна дисфункция (1,3 спрямо 0,6%). Този обзор потвърди, че повечето от полезните ефекти се наблюдават по време на първата седмица - от всички 239

живота, спасени с ранното лечение, 200 са спасени през първата седмица след ОМИ.

Тези данни подсказват, че АСЕ-I могат да имат роля както в ранното лечение, така и в конвалесцентната фаза на миокардния инфаркт, но само при групи с висок риск. Ако лечението се започне рано, венозният Enoxaparin трябва да се избягва. Началната доза трябва да е ниска и да се увеличава постепенно в рамките на 48 h при мониториране на АН и бъбречната функция.

Проучвания с късна интервенция. Проучванията, в които бяха включени подбрани пациенти с висок риск и лечението беше започнато по-късно (>48 h) след ОМИ и продължено дългосрочно, показаха по-голяма полза от приложението на АСЕ-I.

В пручването SAVE31 2230 пациенти с ЛКФИ <40% бяха рандомизирани 3-16 дни след инфаркт да получават Captopril или плацебо. Смъртността при средно проследяване от 42 месеца беше по-ниска в групата на Captopril (20 спрямо 25%). Освен това, честотата на фаталните и нефаталните големи сърдечно-съдови инциденти беше също намалена в групата на Captopril, включително рискът от развитие на СН, хоспитализация и реинфаркт. Тези ползи са наблюдавани независимо дали при пациентите са приложени или не тромболитична терапия, Aspirin или в-блокери.

В проучването TRACE73 бяха включени 1749 пациенти с ЛК систолна дисфункция (ЛКФИ <35%), със или без СН, които получиха перорално Trandolapril или плацебо 3-7 дни след ОМИ. По време на продължилото 24-50 месеца проследяване смъртността беше по-ниска в групата на Trandolapril (34,7 спрямо 42,3%; $p < 0,001$). Приложението на Trandolapril е свързано също с намален риск от внезапна смърт и прогресия до тежка СН, но без намаляване на риска от реинфаркт. Дългосрочната смъртност е изследвана след минимум 6 г. от включването.⁷⁴ Очакваната продължителност на живота е 4,6 г. при пациентите, получавали плацебо, спрямо 6,2 г. при лекуваните с Trandolapril. По такъв начин средната продължителност на живота е удължена с 15,3 месеца или 27% от пациентите на Trandolapril за периода на пручването, което показва че лечението по време на критичен период е свързано с дългосрочна полза.

В проучването AIRE57 1986 пациенти с клинични данни за съредчна недостатъчност по което и да е време след ОМИ бяха рандомизирани да получават Ramipril или плацебо от 3-я до 10-я ден след ОМИ. Проследяването продължи минимум 6 месеца и средно 15 месеца. Смъртността беше сигнификантно по-ниска при пациентите, получаващи Ramipril (17% срещу 23%). Беше наблюдавано също намаление на комбинирания краен показател от смърт, тежка / резис-

тентна СН, миокарден инфаркт или инсулт. Тази полза беше забележима още на 30-я ден и присъстваше неизменно в целия диапазон от подгрупи.

В метаанализ на тези късни проучвания⁵³ лечението с АСЕ-I беше свързано с намаляване на смъртността от 29,1 на 23,4% след средно проследяване от 2,6 г. Това се равнява на 57 по-малко смъртни случая на 1000 лекувани пациента (НБЛ 18 за приблизително 2,5 г. за предотвратяване или отлагане на една преждевременна смърт). Тези проучвания също показаха, че АСЕ-I намаляват риска от развитие на СН и необходимостта от хоспитализации за СН. Лечението АСЕ-I е свързано с намаляване на риска от реинфаркт от 13,2 на 10,8% и риска от хоспитализация за СН от 15,5 на 11,9%.

В резултат от тези проучвания се породиха дебати за това как трябва да се прилагат АСЕ-I при миокарден инфаркт. Единият подход поддържаше първоначално лечение на всички пациенти и продължаване на лечението само при тези с клинични данни за СН или левокамерна систолна дисфункция. Други се противопоставяха с аргумента, че малката полза от острата терапия при неподбрани пациенти е всъщност концентрирана при пациентите с висок риск и че само те трябва да бъдат лекувани като лечението трябва да продължи неограничено дълго. Този дебат беше изместен след завършване на проучванията HOPE (The Heart Outcomes Protection Evaluation)³⁴ и EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac Events with Perindopril in Stable coronary Artery disease)⁹⁰, които показаха полза от АСЕ-инхибицията при пациенти с установена атеросклеротична артериална болест (или с висок риск от артериална болест) (виж раздела за вторична профилактика).

Артериална хипертония

АСЕ-I са показани за лечение на АХ (клас I, ниво на доказателства A) (табл. 6).⁹¹ Последните ръководства силно препоръчват понижаване на АН до ралични стойности според профила на риска (колкото по-висок е рискът, толкова по-ниско е идеалното АН).^{91,92} Основната цел при пациенти с хипертония е контрол на стойностите на АН. Това може да се постигне с различни медикаменти, които при дългосрочно лечение намаляват и сърдечно-съдовата болестност: диуретици, бета-блокери, АСЕ-I, Са антагонисти, АРБ. Контрол на АН може да се постигне само с комбинация от лекарства. Много големи проучвания с дългосрочно проследяване сравняваха различни терапевтични стратегии без да докажат недвусмислено разлика в полза на определено лечение. Тези проучвания трябва да се интерпретират с внимание; някои не притежават необходимата статистическа мощ за целта на проучването; малки разлики в стойностите на АН при рандомизацията могат да окажат сигнификантно въздействие върху

изхода; лечението на хипертонията варира по време на дългосрочно проследяване. На базата не само на проучвания за хипертония, а също и на налична информация от други източници (напр. СН, миокарден инфаркт и т.н.) може да се направи изборът на определено лекарство според профила на пациента.⁹² По такъв начин ACE-I могат да се разглеждат като терапия на първи избор при пациенти със СН, намалена левокамерна систолна ФИ и диабет, предшестващ миокарден инфаркт или мозъчен инсулт и при пациенти с висок риск от коронарна болест поради доказаната ефикасност на тези медикаменти при изброените популации⁹¹⁻⁹³ (табл. 6).

В проучването STOP-2 (The Second Swedish Trial of Old Patients with hypertension)⁹⁴ при пациенти на възраст 70-84 години беше назначена рандомизирано конвенционална антихипертензивна терапия (Atenolol, Metoprolol, Pindolol или Hydrochlorothiazide плюс Amiloride) или по-нови лекарства (Enalapril или Lisinopril, или Felodipine или Isradipine). Понижението на артериалното налягане беше сходно във всички групи на лечение. Първичният комбиниран краен показател, включващ инсулт, фатален миокарден инфаркт и други фатални сърдечно-съдови заболявания, беше сходен в различните групи на лечение. Комбинираният краен показател от фатален и нефатален инсулт, фатален и нефатален миокарден инфаркт и друга сърдечно-съдова смъртност беше също сходен.

Една от вторичните цели на проучването ABCD (The appropriate Blood pressure Control Diabetes)⁹⁵ беше да се сравнят Nisoldipine и Enalapril като антихипертензивни средства от първа линия по отношение на профилактика и прогресия на усложненията на диабета в хода на проследяване от 5 г. при 470 пациенти. Беше използван множествен логистично-регресионен модел, приспособен към сърдечните рискови фактори. Лечението с Nisoldipin беше свързано с по-висока честота на фатални и нефатални миокардни инфаркти в сравнение с Enalapril, но броят на инфарктите беше прекалено нисък за се достигне до някакво заключение. Смъртността беше сходна в двете групи.

SAPPP (the Captopril Prevention Project)⁹⁶ сравни ефектите от ACE-I и конвенционалната терапия (диуретици, β-блокери) върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при 10 985 пациенти с

хипертония. Captopril и конвенционалното лечение не се различаваха по ефикасност за предотвратяване на сърдечно-съдова болестност (комбинация от миокарден инфаркт, инсулт и сърдечно-съдова смъртност), но честотата на инсултите беше по-висока в групата на Captopril. Обратно, заболеваемостта от диабет по време на проследяването беше по-ниска в групата на Captopril. Също така в подгрупата на пациентите с диабет комбинираните сърдечно-съдови крайни показатели бяха в полза на приложението на ACE-I.

UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study)^{97,98} беше рандомизирано контролирано проучване, сравняващо ACE-инхибитора Captopril с в-блокера Atenolol при пациенти с тип 2 диабет. Captopril и Atenolol са еднакво ефективни при понижаване на АН и риска от макроваскуларни крайни показатели, включително смъртност, но вероятно проучването нямаше достатъчна статистическа мощ. Сходен дял пациенти в двете групи имаха влошаване на ретинопатията и развиха албуминурия след 9-годишно проследяване. Дялът на пациентите с хипогликемични инциденти не беше различен в двете групи. Беше направено заключение, че понижаването на артериалното налягане с Captopril и Atenolol намалява еднакво ефективно усложненията на диабета. Това проучване не даде доказателства, че някое от двете лекарства има някакъв специфичен полезен или вреден ефект, което показва че понижаването на кръвното налягане е само по себе си по-важно от вида на използваното лечение.

В проучването PROGRESS (The Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study)⁹⁹ на 6105 хипертензивни и нехипертензивни пациенти с анамнеза за инсулт или преходна исхемична атака беше преписано произволно активно лечение (Perindopril с добавяне на Indapamide по преценка на лекуващите лекари) или плацебо. Първичният изход беше общия брой на инсулти. След проследяване за 4 години активното лечение намали честотата на инсултите (10 спрямо 14%), а също така и общите големи съдови инциденти. Намалението на инсултите беше сходно при хипертониците и при нормотониците. Комбинираната терапия Perindopril с Indapamide доведе до по-големи понижения на кръвното налягане и по-големи понижения на риска (43%) в сравнение с монотерапията с Perindopril. Монотерапията

Таблица 6. Приложение на ACE-I при пациенти с артериална хипертония: препоръки

Състояние/показание	Клас	Ниво	Библиография
За контрол на артериалното налягане	I	A	91, 92
Пациенти с ЛК систолна дисфункция, диабет, предшестващ миокарден инфаркт или мозъчен инсулт, висок риск от коронарна болест	I	A	91, 92

доведе до клинично значимо понижение на риска от инсулт.

В метаанализ на съвместна дейност на изследователите на терапията за понижаване на АН (The blood pressure treatment trialists' collaboration)¹⁰⁰ прегледът на плацебо-контролирани проучвания с АСЕ-I (четири проучвания, 12 124 пациенти, предимно с коронарна болест) разкри понижаване на инсултите (30%), коронарната болест (20%) и големите сърдечно-съдови инциденти (21%). Доказателствата за разлики между лечебните режими по отношение на техния интензитет и по отношение на използваните класове медикаменти са по-слаби. В проучванията, които сравняват режими, основани на АСЕ-I с режими, основани на в-блокери или диуретик не се откриват разлики между рандомизираните групи по отношение на риска от който и да е от изследваните крайни показатели. Само две проучвания директно сравняват режими, основани на АСЕ-I с такива, основани на Са антагонист хипертоничната подгрупа на проучванията STOP-2 и ABCD. Комбинираният анализ подсказва намален брой коронарни инциденти сред пациентите, на лечение с АСЕ-I, но няма ясни доказателства за разлики между рандомизираните групи по отношение на риска от инсулт, сърдечно-съдова смърт или обща смъртност. Налице е тенденция с гранична значимост от намаляване на риска от сърдечна недостатъчност при пациентите, получаващи терапия, основана на АСЕ - I.

В друг метаанализ¹⁰¹ на 9 рандомизирани проучвания, сравняващи стари лекарства (диуретици и в-блокери), Са антагонисти и АСЕ-I при 62 605 пациенти-хипертоници не бяха открити различия в изхода между лекуваните с АСЕ-I, в-блокери и Са антагонисти.

Проучването ANBP-2 (The second Australian National Blood Pressure study)¹⁰² оцени клиничните изходи при 6083 пациенти с хипертония, рандомизирани да получават АСЕ-I (Enalapril) или диуретик (Hydrochlorothiazide). В двете групи е препоръчано добавянето на в-блокери, калциев антагонист или β-блокери за коригиране контрола на АН в хода на проучването. Намалението на АН е еднакво, но след проследяване за период от 4,1 години кумулативната честота на смърт и сърдечно-съдови инциденти е по-ниска в групата, получаваща АСЕ-I (56,1 спрямо 59,8 на 1000 пациентогодини), главно поради намаляване на миокардните инфаркти, докато честотата на инсултите е сходна.

Различни резултати са наблюдавани в ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial),¹⁰³ рандомизирано клинично проучване на 33 357 хипертоници с поне един друг сърдечно-съдов рисков фактор. Пациентите са разделени на три групи - да получават

Chlorthalidone, Amlodipine и Lisinopril. Първичният изход беше сърдечно-съдова смърт или нефатален миокарден инфаркт. Вторичните изходи включват обща смъртност, инсулт и различни комбинирани сърдечно-съдови изходи, включително коронарна реваскуларизация, ангина с хоспитализация, СН и периферно-съдова болест. Периодът на проследяване беше 4,9 години. Въпреки че първичният изход не може да покаже различия между лечението и общата смъртност беше също сходна при Lisinopril и Chlorthalidone, лекуваните с Lisinopril имаха по-високи нива на комбинирани сърдечно-съдови заболявания (33,3 срещу 30,9%), инсулт (6,3 срещу 5,6%) и СН (8,7 срещу 7,7%) и това поставя под въпрос приложението на АСЕ-I като терапия от първа линия при пациенти с АХ без високорисков профил или СН.

В обобщение, изглежда, че степента на понижаване на АН е по-важна от специфичното лечение, въпреки че доказателствата от проучванията при други сърдечно-съдови състояния сочат превъзходство на АСЕ-I при пациенти със СН, диабет или висок риск от сърдечно-съдово заболяване.

Вторична профилактика при висок риск от сърдечно-съдови заболявания

Дългосрочното лечение с АСЕ-I на пациенти без СН е полезно при тези с известно сърдечно-съдово заболяване или диабет и някой друг рисков фактор (клас I, ниво на доказателства A) (табл. 7).

Дали АСЕ-I осигуряват полза при пациенти с коронарна болест при липса на СН чрез антиатеросклеротичен механизъм беше изследвано в няколко проучвания. В Part-2104 при 600 пациенти с коронарна, мозъчно-съдова или периферно-съдова болест Ramipril леко намалява АН (6 mmHg) и ЛК маса в сравнение с плацебо без да повлияе върху дебелината на стената на а. carotis communis и големите сърдечно-съдови инциденти по време на двугодишно проследяване. Тези резултати подсказват, че понижаването на АН е може би по-важно от другите действия на АСЕ-I за обясняване на възможната клинична полза. В проучването QUIET (the Quinapril Ischemic Event Trial)¹⁰⁵ пациенти с нормална ЛК функция, при които беше осъществена коронарна артериография, бяха рандомизирани на лечение с Quinapril или плацебо и проследени 3 г. за сърдечни крайни показатели. Ангиографските изследвания не установиха разлики в прогресията на коронарните артериални лезии. Проучването, включващо 1750 пациенти нямаше статистическа сила да покаже разлики, изразени в клинични събития. Проучването SCAT (The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial)¹⁰⁶ оцени ефектите на понижаването на холестерола (Simvastatin) и АСЕ-инхибирането (Enalapril) върху коронарната атеро-

склероза при 460 пациенти с нормални нива на холестерол. Лечението с Enalapril не успя да намали тежестта на коронарните лезии в сравнение с плацебо.

Няколко големи многоцентрови проучвания - HOPE (Heart Outcomes Evaluation Trial), EUROPA (European trial On Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition) и ONTARGET (Telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial), бяха предназначени да проверят дали ACE-I намаляват големите сърдечно-съдови инциденти при популации с коронарна или друга съдова патология.

Проучването HOPE^{34,107-109} включи 9297 мъже и жени с потвърдена съдова патология (известна коронарна болест, периферна артериална болест или инсулт) или диабет и още един рисков фактор (хипертония, тютюнопушене, микроалбуминурия или дислипидемия). За отбелязване 80% от пациентите имаха коронарна болест, 55% - анамнеза за ангина, 52% - предшестващ миокарден инфаркт, 43% - периферна артериална болест, 25% - предшестваща нестабилна ангина, 26% - аорто-коронарен байпас, 18% - предшестваща перкутанна коронарна реваскуларизация и 11% - инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (транзиторна исхемична атака). Почти половината имаха анамнеза за АХ и близо 40% - захарен диабет. Пациентите бяха рандомизирани на плацебо или ACE-I (Ramipril) и проследени за средно 5 г. Първичният краен показател (смърт от сърдечно-съдови причини, МИ или инсулт) беше достигнат при 17,8% от лекуваните с плацебо и 14,0% от лекуваните с ACE-I т.е. 38 първични събития по-малко на 1000 лекувани пациенти (НБЛ за 5 г. = 26,3). Активното лечение намали всеки един от компонентите на крайния показател, както и голям брой вторични крайни показател

тели, включително обща смъртност (от 12,2 на 10,4% за 5 г.), необходимост от реваскуларизация, диабетни усложнения, поява на нов диабет, сърдечен арест, влошаване на ангина или сърдечна недостатъчност. Интересно е, че понижението на артериалното налягане в групата на Ramipril е било относително малко (3,3 mmHg за систолното АН) и ползата в крайния изход не може да бъде отдадена само на пониженото АН.¹¹⁰

Допълнителни данни за дългосрочното приложение на ACE-I за вторична профилактика дойдоха от проучването EUROPA,⁹⁰ в което голяма група от 13 655 пациенти с относително нисък риск, със стабилна коронарна болест без СН получиха Perindopril или плацебо по време на средно проследяване 4,2 г. Пациентите в групата на Perindopril претърпяха по-малко сърдечно-съдови инциденти (сърдечно-съдова смъртност, миокарден инфаркт и внезапна смърт). Разликата от 8 срещу 10% за периода на лечение отговаря на необходим брой от 50 пациенти, лекувани за период от 4,2 г. за предотвратяване на един главен сърдечно-съдов инцидент. Ползите от ACE-I бяха установени във всички изследвани подгрупи.

Взети заедно, проучванията HOPE и EUROPA, и проучванията за СН и след миокарден инфаркт привеждат убедителни доводи за общ съдов протективен ефект на ACE-I при болни с коронарна и други форми на атеросклеротична артериална болест.

В същото направление като HOPE и EUROPA проучването PEACE проверява ефикасността ACE-I (Trandolapril) за профилактика на сърдечно-съдови инциденти при пациенти с документирана коронарна болест и запазена систолна функция. Продължаващата в момента изследователска дейност включва също сравнение и комбинация между ACE-I и АРБ - проучването ONTARGET (Telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial).¹¹¹ Резул-

Таблица 7. Препоръки за приложение на ACE-I за вторична профилактика

Състояние /показание	Клас	Ниво	Библиография
Пациенти с висок риск (данни за сърдечно-съдово заболяване или диабет и още един рисков фактор)	I	A	34, 90

Таблица 8. Препоръки за приложение на ACE-I за профилактика на внезапна смърт

Състояние/показание	Клас	Ниво	Библиография
Пациенти със сърдечна недостатъчност	I	A	112, 113
Пациенти с предшестващ миокарден инфаркт	I	A	112, 113
Пациенти с дилатативна кардиомиопатия	I	B	112, 113

татите от тези продължаващи големи проучвания ще осигурят по-добро разбиране на лечението на пациенти с висок риск от атеросклеротични усложнения.

Профилактика на внезапна сърдечна смърт

Приложението на ACE-I за профилактика на внезапна сърдечна смърт при пациенти с левокамерна дисфункция или СН след миокарден ин-

фаркт се приема за показание от клас I, ниво на доказателства A (табл. 8).^{112,113} При пациенти с асимптоматична ЛК дисфункция, умерена или напреднала СН лечението с ACE-I намалява честотата на внезапна сърдечна смърт. Намалението на смъртността варира от 20 до 54% и е статистически значимо в някои проучвания за сърдечна недостатъчност, въпреки че в тези проучвания първичният краен показател не е бил внезапна смърт.^{112,113}

Литература

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:741-751.
1. Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 1988;319:1517-25.
2. Kostis JB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Emerging differences and new compounds. *Am J Hypertens* 1989;2:57-64.
3. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998;97:1411-20.
4. Jackson EK. Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th Ed. New York; 2001:pp. 809-841.
5. Hoyer J, Schulte KL, Lenz T. Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:230-54.
6. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-69.
7. Zimmerman BG, Sybertz EJ et al. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1984;2:581-92.
8. Hornig H, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997;95:1115-8.
9. Linz W, Wohlfart P, Schoelkens BA et al. Interactions among ACE, kinins and NO. *Cardiovasc Res* 1999;43:549-61.
10. Dzau VA. The relevance of tissue angiotensin-converting-enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88:1-20.
11. Giannettasio C, Grassi G, Seravalle G et al. Investigation of reflexes from volume and baroreceptors during converting-enzyme inhibition in humans. *Am Heart J* 1989;117:740-5.
12. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507-13.
13. Thadei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:447-56.
14. Hornig B, Landmesser U, Kohler C et al. Comparative effect of ace inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase. *Circulation* 2001;103:799-805.
15. Hornig B, Arakawa N, Drexler H. Effect of ACE inhibition on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl G):G48-53.
16. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. for the SOLVD Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.
17. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990;82:1730-6.
18. Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. *Eur J Heart Fail* 2000;2:229-33.
19. Husain A. The chymase-angiotensin system in humans. *J Hypertens* 1993;11:1155-9.
20. Lee AF, MacFadyen RJ, Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail* 1999;1:401-6.
21. Boon WC, McDougall JG, Coghlan JP. Hypothesis: aldosterone is synthesized by an alternative pathway during severe sodium depletion. 'A new wine in an old bottle'. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:369-78.
22. Lotshaw DP. Role of membrane depolarization and T-type Ca²⁺ channels in angiotensin II and K⁺ stimulated aldosterone secretion. *Mol Cell Endocrinol* 2001;175:157-71.
23. Paul M, Ganten D. The molecular basis of cardiovascular hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(Suppl. 5):S51-8.
24. Schiffrin E, Deng L. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and α -blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:699-703.
25. Matsuda H, Hayashi K, Arakawa K. Zonal heterogeneity in action of angiotensin-converting enzyme inhibitor on renal microcirculation: role of intrarenal bradykinin. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2272-82.
26. Keane WF, Shapiro BE. Renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol* 1990;65:491-53.
27. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies and non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-64.
28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
29. Pitt B. Potential role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J* 1995;16:49-54.
30. Schoelkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:354-9.
31. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya 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;327:669-77.
32. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction. *Lancet* 1993;340:1173-8.
33. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M et al. for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-43.
34. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
35. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-25.
36. Vaughan D. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol* 1997;79(Suppl. 5): 12-6.
37. DiBianco R. Adverse reactions with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Med Toxicol* 1986;1:122-41.
38. Visser LE, Stricker BH, van der Velden J et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* 1995;48:851-7.
39. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to

- the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:265-70.
40. Charlton V, Dollow S, Fidel J et al. Reproducibility of angiotensin converting enzyme inhibitor induced cough: a double-blind randomised study. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:125-9.
 41. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:234-42.
 42. Ahuja TS, Freeman D, Mahnken JD et al. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol* 2000;20:268-72.
 43. The RALES investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. (The randomized aldactone evaluation study: RALES). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
 44. Wynckel A, Ebikili B, Melin J-P et al. Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1998; 11:1080-6.
 45. Brown N, Ray W, Snowden M et al. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:8-13.
 46. Sedman AB, Kershaw DB, Bunchman TE. Recognition and management of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol* 1995;9:382-5.
 47. Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical theratology counselors. *Teratology* 1991;43:543-6.
 48. Oakley C, Child A, lung B, Prebitero P, Tornos P for the Task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-81.
 49. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM et al. for the Task force on hypertrophic cardiomyopathy. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003;25:1965-91.
 50. Remme WJ, Swedberg K et al. for the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
 51. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult 2002. Available from: <http://www.acc.org>.
 52. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A metaanalysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529-38.
 53. Flather M, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murria G et al. for the ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-781.
 54. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1 987; 316:1429-35.
 55. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
 56. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
 57. Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet* 1993;342:821-8.
 58. Narang R, Swedberg K, Cleland JG. What is the ideal study design for evaluation of treatment for heart failure? Insights from trials assessing the effect of ACE inhibitors on exercise capacity. *Eur Heart J* 1996;17:120-34.
 59. Northridge DB, Rose E, Raftery ED et al. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1993;14:403-9.
 60. Gundersen T, Swedberg K, Amtorp O et al. Absence of effect on exercise capacity of 12-weeks treatment with ramipril in patients with moderate congestive heart failure. Ramipril Study Group. *Eur Heart J* 1994;15:1659-65.
 61. Gundersen T, Wiklund I, Swedberg K. Effects of 12 weeks of ramipril treatment on the quality of life in patients with moderate congestive heart failure: results of a placebo-controlled trial. Raipril Study Group.: *Cardiovasc Drugs Ther (United States)*, Aug 1995;9:589-94.
 62. Packer M, Poole-Wilson PA, MD, Armstrong PW et al., on behalf of the ATLAS study group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
 63. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure, a dose comparison. *Eur Heart J* 1998;19:481-9.
 64. MacMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Failure* 2001;3:495-502.
 65. Pitt B, A Poole-Wilson PA, Segl R, on behalf of the ELITE II investigators Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
 66. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360:752-60.
 67. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velásquez EJ et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
 68. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K et al. 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;362:767-71.
 69. Packer M, Califf RM, Konstam AAA for the OVERTURE Study Group. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure, The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;920: 106-26.
 70. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
 71. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF et al. Effect of nealapril on 12 year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-8.
 72. Verme E, Ducharme A, Bourassa MG et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure. Insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107:1291-6.
 73. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. for thetrandolapril cardiac evaluation (TRACE) study group: a clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;33:1670-76.
 74. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet* 1999;354:9-12.
 75. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605-13.
 76. Cleland JG. ACE inhibitors for 'diastolic' heart failure? reasons not to jump to premature conclusions about the efficacy of ACE inhibitors among older patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:637-9.
 77. Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:1342-47.
 78. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension:

- the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (preserve) trial. *Circulation* 2001; 104:1248-54.
79. Beltman F, Heesen W, Smit A et al. Two-year follow-up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients. *J Hypertens Suppl* 1998;16:S15-9.
 80. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger KB, Held P, McMurray JJV et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
 81. Van de Werf et al. for the task force of the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
 82. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction American College of Cardiology; September 1999. Available from: www.acc.org.
 83. Gottlieb S, MD, Leor J, Shotan A, Harpaz D, Boyko V, Rott D et al. Comparison of effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction in diabetic versus nondiabetic patients. *Am J Cardiol* 2003;92:1020-5.
 84. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, y cols. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSESSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
 85. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: a randomised factorial trial assessing early oral captopril. Oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
 86. Gruppo Italiano per lo Studio della Soprawivenza nell'Infarto Miocardico. 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;343:1115-22.
 87. Chinese Cardiac Study Collaborative group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study. *Lancet* 1995;345:686-7.
 88. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B for the survival of myocardial infarction long term evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
 89. 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;97:2202-12.
 90. The 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;362:782-8.
 91. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G and Pyorala K et al. for the Second Joint Task Force of European and other Societies for Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
 92. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
 93. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
 94. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
 95. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on outcomes in patients with non-insulin dependant diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338: 645-52.
 96. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353: 611-6.
 97. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998;317: 713-20.
 98. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-13.
 99. Collaborative Group Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
 100. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other bloodpressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-64.
 101. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
 102. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(7):583-92.
 103. 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. *JAMA* 2002;288:2981-97.
 104. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G et al. Randomised, placebo controlled trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438-43.
 105. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan R et al. Angiotensin converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. *Am J Cardiol* 1999;83:43-7.
 106. Teo K, Burton J, Buller C et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000;102:1748-54.
 107. Arnold JMO, Yusuf S, Young J et al. on behalf of the HOPE Investigators. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003;107:1284-90.
 108. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
 109. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;324:699-702.
 110. Sleight P, Yusuf S, Pogue J et al. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001;358:2130-1.
 111. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89:18A-25A.
 112. Priori SG, Aliot E, Blomström-Lundqvist C et al. for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1374-450.
 113. Priori SG, Aliot E, Blomström-Lundqvist C et al. for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Update on the guidelines for sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:13-5.