

ACE-gátlót mindenkinek?

Czuriga István

A szív- és érrendszeri betegségek gyógyszeres kezelésében az elmúlt közel negyedszázad alatt a legnagyobb áttörést az angiotenzinkonvertáló enzimet (ACE-) gátló gyógyszerek bevezetése jelentette. A klinikai gyakorlatba 1977-ben bevezetett első ACE-gátló, a captopril óta az ACE-gátló gyógyszerek családja a cardiovascularis medicina egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszercsoportjává vált. Számos nagy, randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálat igazolta, hogy ezek a sokoldalú és összetett hatású gyógyszerek a vérnyomás csökkentésén túl egyéb kedvező hatással is rendelkeznek, így a hagyományos indikációt jelentő hypertonia mellett ma már nélkülözhetetlenek a szívelégtelenség különböző súlyosságú klinikai formái (1, 2), az akut myocardialis infarktus és az infarktus után fellépő balkamra-diszfunkció (3–7), valamint a diabéteses és nem diabéteses nephropathia (8–11) kezelésében is.

Az utóbbi időben az érdeklődés az ACE-gátlók antiatheroscleroticus és antiischaemiás hatása felé irányul. Számos experimentális és klinikai adat bizonyítja, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fontos szerepet játszik a myocardialis ischaemia létrejöttében és az atherosclerosis progressziójában. Az angiotenzin II, amely önmagában is erőteljes vasoconstrictor hatású, további vasoaktív anyagok (noradrenalin, endotelin I, aldoszteron) felszabadulását stimulálja. Fokozza a vascularis simaizom proliferációját és migrációját, valamint a szívizomban myocytahypertrophiát, fibrosist, kollagénlerakódást okoz, elősegítve ezáltal a vascularis és myocardialis remodelinget. Az angiotenzin II mint igen hatásos, oxidatív stresszt kiváltó vegyület, fokozza a szabadgyök-képződést, amelynek következtében fokozódik az LDL-oxidáció, az endothel által termelt nitrogén-oxid lebomlása és a vascularis adhéziós molekulák termelődése. Ez utóbbiak elősegítik a monocyták bejutását a subendothelialis térbe, és szerepet játszanak a gyulladáshoz vezető folyamat fenntartásában, amelyet újabban az atherogenesis fontos tényezőjének tartanak. Az angiotenzin II a véralvadásra is kedvezőtlen hatású: egyrészt fokozza a thrombocytáaggregációt, másrészt csökkenti az endogén fibrinolitikus aktivitást az endothelialis sejtekben termelődő plazminogénaktivátor-inhibitor I- (PAI-I-) szintézis fokozása útján. Az

angiotenzin II ezen kedvezőtlen hatásai fontos szerepet játszanak a myocardialis ischaemia kialakulásában és fenntartásában, az endothelfunkció károsodásában és az atherosclerosis progressziójában. Ezt a káros patofiziológiai folyamatot és az így kialakult atherogen környezetet az ACE-gátlók kedvezően tudják befolyásolni, az angiotenzin II-képződés és a bradikininlebomlás gátlása révén.

Az ACE-gátlók cardioprotectiv tulajdonságára először azok a nagy multicentrikus, randomizált klinikai tanulmányok hívták fel a figyelmet, amelyekben szívelégtelenségben és posztinfarktusos állapotban lévő betegeket vizsgáltak; a tünetek és a prognózis javulása mellett, nem várt módon, az ischaemiás szövődmények előfordulásának csökkenését is észlelték. Több tanulmány (mindkét SOLVD vizsgálat, SAVE, TRACE, AIRE) összegyűjtött adatai alapján elmondható, hogy az ACE-gátlók a myocardialis infarctus kockázatát 21%-kal csökkentik (12). A kockázatcsökkenés függetlennek bizonyult a vérnyomáscsökkentő hatástól, valamint a bal kamra ejekciós frakciójától, és mértéke annál nagyobb volt, minél hosszabb ideig tartott a kezelés. Néhány, az antihypertenzív kezeléssel kapcsolatos tanulmány utólagos elemzése is megerősíti azt a tényt, hogy a vizsgálatokban észlelt, mérsékelt fokú vérnyomáscsökkentő hatással nem magyarázható az ischaemiás kockázat hosszú távú és jelentős csökkenése. Tizennégy, randomizált, hypertoniatanulmány metaanalízise szerint a diasztolés vérnyomás négy-öt éven át tartó, 5-6 Hgmm-es csökkenése a fatális és a nem fatális koszorúér-események 14%-os csökkenését eredményezte (13). A SOLVD vizsgálat összesített adatai alapján a diasztolés vérnyomás átlagosan mindössze 4 Hgmm-es csökkenése a halálos és a nem halálos myocardialis infarctus 23%-os, a cardialis halálozás 21%-os csökkenéséhez vezetett. Az ischaemiás esemé-

„... az érdeklődés az ACE-gátlók antiatheroscleroticus és antiischaemiás hatása felé irányul.”

dr. Czuriga István, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai Klinika

nyek rátájának csökkenését függetlennek találták a kiindulási vérnyomásértéktől. Néhány újabb, hypertóniával foglalkozó tanulmány eredménye is arra utal, hogy az ACE-gátlók a vérnyomáscsökkentéstől függetlenül cardioprotectiv hatásúak, és ez a hatás az egyéb antihipertenzív gyógyszerrel végzett összehasonlításban is érvényesül. A FACET vizsgálatban az amlodipin a vérnyomást statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette, mint a fosinopril, a cardiovascularis események rátája viszont a fosinoprilcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az amlodipinnel kezeltéknél (14). Az ABCD tanulmányban az enalapril és a nisoldipin a vérnyomást hasonló mértékben csökkentette, ugyanakkor a fatális és a nem fatális myocardialis infarctus előfordulását az ACE-gátló-csoportban szignifikánsan kevesebbnek találták (15). Egy 52 000 hypertóniás beteget vizsgáló, megfigyeléses kohorsz tanulmányban az összmortalitás 20%-os csökkenését figyelték meg a hosszú távú ACE-gátló kezelésben részesülőknél, az egyéb antihipertenzív gyógyszereket (kalciumcsatorna-blokkolók, diuretikumok és β -receptor-blokkolók) szedők csoportjával szemben (16). Ezek az adatok arra utalnak, hogy az ACE-gátlók hatékonyabban csökkentik a nemkívánatos cardiovascularis események kockázatát, mint a hasonló vagy kifejezettebb vérnyomáscsökkentő hatású, más antihipertenzív gyógyszerek, és azt sugallják, hogy az ACE-gátlók olyan önálló vasculo- és cardioprotectiv hatást fejtenek ki, amely legalábbis részben független a vérnyomás csökkentésétől.

Ilyen önálló kedvező hatása lehet az ACE-gátlóknak az utóbbi időben egyre gyakrabban vizsgált endothelfunkciót javító effektus. Az endotheldiszfunkció kulcs szerepet játszik a különböző cardiovascularis betegségek kialakulásában és az atherosclerosis progressziójában. Az ACE-gátlók, még ha kisebb mértékű vérnyomáscsökkentést is eredményeznek, mint az egyéb antihipertenzív gyógyszerek, mégis hatékonyabban javítják az endothelfunkciót azáltal, hogy csökkentik az angiotenzin II-szintet és fokozzák az endothelfüggő vasodilatációt a bradikinin mediálta nitrogén-monoxid-termelés növelése útján (17). A TREND tanulmányban a quinaprilkezelés hatását vizsgálták a koszorúér endothelfunkciójára. A hat hónapos kezelést követően a kvantitatív koronarográfiával mért, acetil-kolin indukálta vasoconstrictio a quinaprilcsoportban szignifikánsan csökkent a placebo-csoportéhoz képest. A quinapril endothelfunkciót javító hatása függetlennek bizonyult az antihipertenzív hatástól, a lipidszintektől

és a bal kamra funkcióváltozásától (18). Egy másik, endothelfunkciót vizsgáló klinikai tanulmányban (BANFF) négy különböző vérnyomáscsökkentő (quinapril, enalapril, losartan és amlodipin) hatását vizsgálták az arteria brachialisson mért, áramlásindukált vasodilatatio mértékével (flow-mediated vasodilatation, FMV). A nyolchetes kezelési periódus végén a kiindulási értékhez képest a négy különböző vérnyomáscsökkentő közül a quinapril eredményezett szignifikáns FMV-emelkedést (19).

Több klinikai tanulmányban vizsgálták különböző módszerekkel (kvantitatív angiográfia, B-mód ultrahanggal vizsgált intima-media falvastagság) az ACE-gátlóknak az atherosclerosis progressziójára kifejtett hatását. A vizsgálatok egy részében (SCAT, PART-2) nem sikerült anatómiai regressziót kimutatni, míg más vizsgálatban (SECURE) az ACE-gátló (ramipril-) kezelés az atheroscleroticus folyamat progressziójának szignifikáns csökkenését eredményezte (20–22). A vizsgálatokban a cardiovascularis szövődmények előfordulása nem mindig mutatott összefüggést az atheroscleroticus folyamat változásával, ami azt sugallja, hogy az ACE-gátlók cardioprotectiv hatása nem függ össze szorosan az atherosclerosis progressziójának befolyásolásával.

A PTCA és a sztentimplantációt követő restenosis kivédésében az eddigi tanulmányok (MERCATOR, MARCATOR, QUIET, PARIS) adatai alapján az ACE-gátlók nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket (23–26), ugyanakkor két, coronariarevascularisatió (PTCA-n vagy CABG-n) átesett betegeket vizsgáló tanulmányban (QUO VADIS, APRES) a quinapril-, illetve a ramiprilkezelés hatására csökkent az ischaemiás események előfordulása a placebo-csoporthoz képest (27, 28).

Az utóbbi időben az érdeklődés a megőrzött balkamra-funkciójú koszorúér-betegek, valamint a fokozott cardiovascularis kockázatú betegek ACE-gátló kezelése felé irányult, annak tisztázása céljából, hogy ebben a jelentős betegcsoportban az ACE-gátló kezelés vajon csökkenti-e az ischaemiás események előfordulását. Az a tény, hogy a szívelégtelenségben szenvedő és a myocardialis infarctust követő periódusban lévő betegeknél végzett korábbi tanulmányokban az ACE-gátlók a prognózisra és az ischaemiás klinikai eseményekre kifejtett kedvező hatásukat a vérnyomástól és a balkamrafunkció-károsodás súlyosságától függetlenül is kifejtették, felveti a kérdést, hogy vajon ez a kedvező cardioprotectiv hatás megtartott balkamrafunkció mellett is érvényesül-e? A kérdés megválaszolására az eddig egyetlen befejezett tanulmány, a HOPE vizsgálat adatai állnak rendelkezésre. A tanulmányban olyan 9297, fokozott rizikójú, megtartott balkamrafunkciójú beteg vett részt, akik vagy atheroscleroticus eredetű érbetegségben szenvedtek (80%-uk coronariabetegségben, 43%-uk perifériás érbetegségben, 11% korábban stroke-on vagy TIA-n esett át), vagy diabetesesek voltak és legalább egy további rizikófaktoruk volt. A négy és fél évig tartó ramiprilkezelés (céldózis: napi 10 mg) a myocardialis infarctus, a stroke és a car-

„... az ACE-gátlók olyan önálló vasculo- és cardioprotectiv hatást fejtenek ki, amely legalábbis részben független a vérnyomás csökkentésétől.”

diovascularis halálozás összetett primer végpontját 22%-kal ($p < 0,001$) csökkentette a placebocsoporthoz képest. Az egyes végpontok többségében a kockázatok külön-külön is, jelentős mértékben csökkentek: a cardiovascularis halálozás 26%-kal, a myocardialis infarctus 20%-kal, a stroke 32%-kal, az összhála-lozás 16%-kal, az újonnan kórismézett diabetes mellitus aránya 34%-kal csökkent a ramiprilcsoportban a placebohoz képest. Az ACE-gátló kedvező hatását a HOPE tanulmány valamennyi alcsoportjában kimutatták: a kedvező hatást nem befolyásolta a diabetes mellitus, a hypertonia, az életkor, a nem, az igazolt koszorúér-betegség és az egyidejűleg szedett egyéb cardiovascularis gyógyszer. A ramiprilkezelés hatására szignifikánsan csökkent a coronaria-revascularisatio szükségessége, a szívmegállások és a szívelégtelenség kifejlődésének aránya is. A HOPE vizsgálatban a kockázatsökkenés lényegesen nagyobb fokúnak bizonyult, mint amennyit az epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján a szisztolés vérnyomásnak a tanulmányban észlelt szerény mértékű átlagos csökkenése (3,3 Hgmm) alapján vártak volna. Ez csak úgy magyarázható, hogy a ramipril a vérnyomáscsökkentő hatás mellett közvetlen cardiovascularis protektív hatású is (29). A HOPE vizsgálat két fontos altanulmányának eredményei szintén fontos adatokat szolgáltatottak. A MICRO-HOPE vizsgálat igazolta, hogy diabeteses betegeknél a ramiprilkezelés nemcsak a cardiovascularis végpontokat, hanem a már klinikai tüneteket adó nephropathia és az egyéb diabeteses microvascularis szövödmények gyakoriságát is jelentősen csökkenti (30). A SECURE vizsgálatban a ramiprilkezelés szignifikánsan csökkentette az arteria carotison ultrahangvizsgálattal mért maximális intima-media megvastagodás mértékét, a placebocsoporthoz képest (22).

A közelmúltban fejeződött be egy másik, az ACE-gátló prevencióban betöltött szerepét vizsgáló tanulmány, a PROGRESS. 6105, agyi érbetegségben szenvedő hypertoniás és normotenziós beteg több mint négy évig tartó, perindopril alapú kezelése során az aktív kezelésben részt vevő betegcsoportban (perindopril-monoterápia és perindopril+indapamid kombinált terápia) a stroke előfordulása 28%-kal, a major vascularis események rizikója 26%-kal mérséklődött a placebo csoporthoz képest. Az aktív kezelés a vérnyomást 9/4 Hgmm-rel csökkentette, a stroke-rizikó a hipertenzív és a nem hipertenzív alcsoportban egyenlő mértékben csökkent. A kombináltan kezelt betegcsoportban a perindopril+indapamid kezelés mellett a vérnyomás 12/5 Hgmm-rel, a stroke-rizikó 43%-kal, míg a perindopril-monoterápiás csoportban a vérnyomás 5/3 Hgmm-rel, a stroke-rizikó 5%-kal csökkent a placebocsoporthoz képest. A kombináltan kezelt betegcsoportban a stroke-rizikó szignifikáns csökkenése az elért vérnyomáscsökkenés alapján a vártak megfelelő

„... az ACE-gátlók indikációs területe egyre szélesedik ...”

mértékű volt, ugyanakkor a stroke-rizikó perindopril-monoterápia melletti 5%-os mérséklődése elmarad az ebben a csoportban észlelt vérnyomáscsökkenés alapján várt mértéktől (31).

Számos, ACE-gátlóval végzett, nagy klinikai vizsgálat igazolta, hogy ezek a gyógyszerek cardio- és vasculoprotectiv hatásúak. Ezekben a klinikai tanulmányokban a különböző ACE-gátló gyógyszerek hasonlóan kedvező hatásúnak bizonyultak a csökkent szisztolés balkamra-funkciójú szívelégtelenségben szenvedő vagy infarktust követő állapotban lévő betegek mortalitásának és morbiditásának mérséklésében. Többen úgy vélik, hogy az ACE-gátlók ezen kedvező hatása az egész gyógyszer családra nézve érvényes, míg mások szerint ezek a hatások nem terjeszthetők ki a jelentős farmakológiai különbségeket mutató ACE-gátlók egész csoportjára, és kizárólag csak a nagy, multicentrikus vizsgálatokban hatékonyan bizonyuló szerekre (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril) tekinthető érvényesnek (32).

Jelenleg a klinikusokat élénken foglalkoztatja az a kérdés, hogy elegendő bizonyíték áll-e már rendelkezésre ahhoz, hogy az ACE-gátlók bevonuljanak az atheroscleroticus érbetegség standard gyógyszeres kezelésébe. *ACE-gátlót mindenkinek?* – teszik fel többen is a kérdést. A szerző véleménye szerint a számos kedvező adat ellenére a felvetés még korainak tűnik, jelenleg a kérdésre adott válasz: *nem*. Ugyanakkor az ACE-gátlók indikációs területe egyre szélesedik, és ma már a hagyományos indikációkon túl, egyelőre csak a ramipril esetében (a HOPE tanulmány meggyőző adatai alapján), elfogadottá vált a szer cardiovascularis prevenciót célzó indikációja a fokozott szív- és érrendszeri kockázatnak kitett, ép balkamra-funkciójú betegcsoportban. További nyitott kérdés azonban, hogy a ramipril igazolt kedvező cardiovascularis prevenció hatására érvényes-e a többi ACE-gátlóra, és ez a prevenció hatás létrejön-e a HOPE tanulmányban részt vevő betegpopulációnál alacsonyabb kockázatú betegcsoportokban is. Jelenleg két olyan nagy klinikai tanulmány folyik, amely e nyitott kérdésekre keresi a választ: a trandolaprilal végzett PEACE és a perindoprilal végzett EUROPA tanulmány (33, 34).

Ha ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei kedvezően alakulnak, akkor az ACE-gátlók (hasonlóan a lipid szintcsökkentőkhöz és az acetilszalicilsavhoz) az atheroscleroticus érbetegségben szenvedők egyre szélesebb körében véglegesen a cardiovascularis szövödmények prevencióját szolgáló gyógyszerre válhatnak.

IRODALOM

1. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
2. 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.
3. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye 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.
4. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
5. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet* 1997;349:1493-7.
6. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JL, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with LV dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-76.
7. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;537:1385-90.
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
9. Lewis JB, Berl T, Bain RP, et al. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1999;34:809-17.
10. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
11. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998;352:1252-6.
12. Yusuf S, Lonn E. Anti-ischaemic effects of ACE inhibitors: review of current clinical evidence and ongoing clinical trials. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl 1):J36-J44.
13. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. II. Effect of short-term reductions in blood pressure: an overview of randomized drug trials in an epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-8.
14. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
15. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
16. Lever AF, Beevers DG, Hole DJ, et al. Mortality amongst patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic was high in the 1970s and 80s but has fallen since, why? *Clin Exp Hypertens* 1999;21:533-62.
17. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:284-91.
18. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94(3):258-65.
19. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):60-6.
20. Teo KK, Burton JR, Buller CE, 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.
21. 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 arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):438-43.
22. Lonn EM, Dzavik V, Yusuf S, et al. Results of the Study the Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 1999;100(Suppl):I-185.
23. The MERCATOR Study Group. Does the new ACE inhibitor cilazapril prevent restenosis after PTCA? Results of the MERCATOR study: a multicentred, randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1992;86:100-10.
24. The MARCATOR Study Group. Effect of high dose ACE inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:362-9.
25. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: No answer yet. *Am J Cardiol* 1999;83:43-7.
26. Meurice T, Bauters C, Hermant X, et al. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1321-4.
27. Oostrega M, Voors A, Veeger N, et al. QUO VADIS (effects of Quinapril On Vascular ACE and Determinants of Ischemia). *Circulation* 1998;98(Suppl):I-636.
28. Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin converting enzyme inhibition Post Revascularization Study. (APRES). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:881-8.
29. The HOPE Investigators: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
30. 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 MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
31. Progress 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.
32. Furberg CD. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1456-60.
33. Pfeffer MA, Domanski M, Rosenberg Y, et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). *Am J Cardiol* 1998;88:25H-30H.
34. Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, et al. The European trial on cardiac events with perindopril on stable coronary artery disease (EUROPA). *Eur Heart J* 1998;19(Suppl 1):J52-5.