



ORSZÁGOS ALAPELLÁTÁSI INTÉZET

## A DÓZISTITRÁLÁS JELENTŐSÉGE ÉS GYAKORLATA ACE-GÁTLÓ ALKALMAZÁSA ESETÉN CARDIOVASCULARIS BETEGSÉGBEN

DR. BALOGH SÁNDOR

### Az ACE-gátló dózisa a kezelés céljának függvényében

*A vérnyomás csökkentése, célérték*

A hypertoniás beteg kezelésének a célja a beteg életkilátásainak a javítása. Ennek egyik eleme a cardiovascularis rizikófaktor, a magas vérnyomás csökkentése. Általában <140/90 Hgmm elérése a cél, de a nagy-kockázatú cukorbeteg és/vagy nephropathia esetén tanácsos 130/80 Hgmm alatt tartani a beteg vérnyomását<sup>1</sup>.

A vérnyomás csökkenésének az egy gyógyszer alkalmazásával elérhető mértéke függ a kezdeti vérnyomás értékétől és a kezdeti (kis) dózistól. *Hypertoniás betegeknél egy vérnyomáscsökkentő kis dózisú gyógyszer kezdeti dózisének hatására kb. 10 Hgmm vérnyomáscsökkenés várható*<sup>2</sup>. Valószínű tehát, hogy amennyiben a beteg kezdeti vérnyomása magasabb 150 Hgmm-nél: dózisemelésre és/vagy kombinált kezelésre lesz szükség a célérték eléréséhez. Napjainkban a beteg testreszabott kezelésének szellemében mindkét elvi lehetőség alkalmazása elfogadott a gyakorlatban. Fontos szempont, hogy a hatás növelése lehetőleg ne fokozza a mellékhatások gyakoriságát, ezért kombináció céljára additív vagy szinergista szerek választása tekinthető elfogadottnak. Ez az alapja a fix dózisú kombinációk térnyerésének is, amelyeket ma már elsőként is lehet a hypertonia kezelésére választani, annál is inkább, miután igen nagy esetszámú vizsgálatok szerint a hypertoniás betegek széles csoportjaiban<sup>3</sup> – így pl. különösen a cukorbetegknél<sup>4</sup> – több szer alkalmazása volt szükséges a célvérnyomás eléréséhez.

Az ACE-gátlók tehát a vérnyomás csökkentése révén (metaanalízisek<sup>5, 6, 7</sup> és némely gyógyszer esetében önálló evidenciák szerint is [ALLHAT<sup>3</sup>, ANBP2<sup>8</sup>, UKPDS<sup>9</sup>, CAPPP<sup>10</sup>]) mérséklik a cardiovascularis kockázatot<sup>11</sup>. A vérnyomás csökkenésének mértéke adott intenzitású kezelés mellett fentiek szerint nem lehet független a kezdeti vérnyomás értékétől, a cardiovascularis esemé-

nyek kockázatának csökkenése pedig arányos a vérnyomáscsökkentő kezelés intenzitásával és az elért vérnyomáskülönbséggel<sup>12</sup>. A metaanalízisek és a technológiaelemzés alapján pontosan kiszámítható adott mértékű vérnyomáscsökkenés alapján a várható rizikócsökkenés mértéke is: *az egy szer hatására kialakuló átlagosan 10 Hgmm vérnyomáscsökkenés a szélütés 32%-os és az ischaemiás szívbetegség 20%-os relatív kockázatcsökkenését eredményezi*<sup>1</sup>. Az is általánosan elfogadottnak tekinthető, hogy az egyes vascularis események kockázatának a vérnyomás csökkentése révén bekövetkező mérséklődése inkább a vérnyomáscsökkentés tényének és mértékének, semmint az alkalmazott vérnyomáscsökkentő gyógyszer milyenségének a következménye.

Hangsúlyozandó tehát, hogy a cardiovascularis kockázat csökkentésének csak egyik – habár nagyon fontos – eleme a magas vérnyomás csökkentése. Ennek mértéke összefügg a kiindulási vérnyomás értékkel és az alkalmazott kezelés intenzitásával, valamint arányos az elért kockázatcsökkenéssel és általában függetlenek tartják az alkalmazott gyógyszer milyenségétől. A különböző gyógyszerek és kombinációk hozzáférhetősege elsősorban a testreszabott kezelés kialakításának szempontjából jelentős.

*Egyéb, nem a vérnyomás csökkentésének mértékével arányos, dózisfüggő hatások*

Az azonos hatásmechanizmusú ACE-gátlók közös és jellemző hatása a vérnyomás csökkentése. Az elmúlt másfél évtizedben az ACE-gátlók egyes képviselőivel különböző, köztük nem hypertoniás betegpopulációk körében végzett nagy esetszámú, randomizált kontrollált vizsgálatok különböző egyéb klinikai végpontokra vonatkozóan is bizonyítékot szolgáltatottak az ACE-gátló alkalmazásának jótékony hatásáról. *Az evidenciák alapján az ACE-gátlással kapcsolatosan nemcsak egyetlen hatás, hanem egész hatásspektrum létezése körvonalazódott.*

## Szervvédelem

A cardiovascularis betegség évtizedes folyamatának előrehaladásában számos jelentős összetevő (rizikófaktor) játszik szerepet: kiemelten van jelen az ok-okozati láncolatban a magas vérnyomás és a különböző szervek károsodása. A rizikófaktorok bizonyítottan növelik a végső események (halál, infarktus, szélütés) esélyét, ugyanakkor viszonylag egyszerűen mérhető paraméterekkel jellemzhetők, tehát egy kezelés hatásának a lemérésére kézenfekvő lehetőségként kínálkoznak. Egyszerűen belátható azonban, hogy, bármilyen kezelés hatására bekövetkező kedvező irányú változásuk nem jelenti egyszerre azt is, hogy az alkalmazott gyógyszer kedvező hatása ilyen eredmény alapján automatikusan kiterjeszhető az egész kórfolyamat végső kimenetelét jelentő eseményekre is. Nem egyetlen okként vannak ugyanis jelen a kórfolyamatban. A vizsgálatokban „köztes végpont”-ként kerülnek megjelölésre, szemben a betegség tényleges kimenetelét jelentő vascularis eseményekkel: ezeket nevezik „kemény végpont”-oknak.

A szervvédelmet célzó ACE-gátló vizsgálatok egyik fontos jelentősége, hogy a *szervprotekciónak hatás dózisfüggő jellegére* irányították a figyelmet, és így módon megalapozták a „prevenációs céldózis” fogalmát.

### Vese: Albuminuria

Az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatástól független vesevédő hatását akár hypertóniás, akár diabeteses eredetű nephropathiában elsősorban metaanalízisek<sup>13,14,15</sup> illetve ramipril esetében szélesebb (REIN<sup>16,17,18</sup> MICRO-HOPE<sup>19</sup>, AASK<sup>20,21</sup>), benazeprillel pedig szűkebb körű önálló evidenciák bizonyítják (AIPRI<sup>22</sup>). A vizsgált ACE-gátlók alkalmazott dózisát jelentősen befolyásolta az a tény, hogy kisebb-nagyobb mértékben beszűkült vesefunkciós betegeket vontak be a vizsgálatokba, ugyanakkor az ACE-gátlók jórészt a vesén keresztül ürülnek. *Micro- vagy macroalbuminuriás betegek vonatkozásban többnyire mérsékelten redukált dózisok szerepelnek az ACE-gátlók alkalmazási előírásában.*

### Szív: Bal kamra funkció

#### *ejectios fractio*

Az ACE-gátlás kedvező hatású a bal kamra szisztolés diszfunkciójának mérséklésében<sup>23,24</sup>. Egyértelműen igazolódott a dózisfüggő protektív hatás anterior szívizominfarktusban<sup>25</sup>: a 10 mg-ig titrált ramipril korai alkalmazása mérsékelte a bal kamrai remodeling kialakulását, és együtt járt az ejectios fractio prompt javulásával. *A kis dózis nem volt biztonságosabb és kevésbé volt hatásos.*

#### *bal kamra tömeg*

A különböző vérnyomáscsökkentő szerek egymástól eltérő mértékben csökkentik a bal kamra hypertrophiát<sup>26</sup>. Az ACE-gátlók (az AII receptor blokkolókkal és a Ca-antagonistákkal együtt) hatásosabbak ezen a téren, mint a beta-blokkolók. 10 mg ramipril alkal-

mazásával egyértelműen igazolást nyert<sup>27</sup>, hogy *dózisfüggő módon gyakorol jótékony hatást a bal kamra strukturájára (LVM) és funkciójára (ef) normotóniás és megtartott bal kamra funkciós betegeknél is.*

### Erek: Carotis IMT<sup>28</sup>

A vérnyomáscsökkentő szerek közül Ca-antagonista alkalmazásával számos vizsgálatot végeztek az atherosclerosis progressziójának a lassítása céljából: isradipine és verapamil vízhajtóval szemben nem bizonyult hatékonyabbnak (MIDAS<sup>29</sup>, VHAS<sup>30</sup>), a nifedipine viszont igen (INSIGHT IMT<sup>31</sup>). Ugyancsak hatékonyabb volt lacidipine atenolol ellenében (ELSA<sup>32</sup>), valamint placebohoz képest az amlodipine (PREVENT<sup>33</sup>), az atenolol (BCAPS<sup>34</sup>), és a ramipril (SECURE<sup>35</sup>) alkalmazása. Utóbbi vizsgálat során *az atherosclerosis progressziójának dózisfüggő csökkenése nyert bizonyítást* ramipril-kezelés hatására több szempontból is egyedülálló módon. Egyrészt más ACE-gátló alkalmazásával nincsen hasonló evidencia. Másrészt egyáltalán nem publikáltak még olyan vizsgálati eredményt, amelyben bármilyen vérnyomáscsökkentő hatására egyidőben és egyszerre nyert volna bizonyítást mind a fő vizsgálat (HOPE<sup>36</sup>) klinikai végpontjaiban, mind az alvizsgálatban az oda vezető kórfolyamat lényegi köztes paraméterére vonatkozóan a cardiovascularis népbetegségekre gyakorolt nagymértékű, és egyértelműen kedvező, széleskörűen érvényes, specifikus és dózisfüggő prevenációs hatás.

### **Célzott cardiovascularis prevenációs stratégia: céldózis, bizonyítékok**

Szívelégtelenségben tapasztalati adatok szólnak amellett, hogy nagyobb dózisban alkalmazott ACE-gátló kedvezőbb hatású volt a klinikai eseményekre (NETWORK<sup>37</sup>, ATLAS<sup>38</sup>, CHIPS<sup>39</sup>), mintha kisebb adagban adták. Extrem adag másfelől nem eredményezett további előnyt (HEDS<sup>40</sup>).

Vascularis betegségben illetve fokozott kockázat egyéb eseteiben (pl. diabetes) alkalmazva az egyes ACE-gátlók esetében jelentős szórást mutatnak az eredmények.

A QUIET<sup>41,42</sup> vizsgálatban quinapril hatására nem történt változás a klinikai eseményekben, a TREND<sup>43</sup> alvizsgálatban kétszeres dózis mellett szignifikánsan javultak a koszorúér endothel funkciós paraméterek (köztes végpont), míg a PARIS<sup>44</sup> vizsgálatban szintén a nagyobb adag mellett szignifikánsan nem javult a koszorúér átmérő és nem lett kevesebb a plakkok száma és nagysága (köztes végpontok).

Perindopril kétszeres dózisának az alkalmazása mellett ugyanúgy nem csökkent szignifikánsan a mortalitás az EUROPA<sup>45</sup> vizsgálatban, mint néhány évvel korábban a PROGRESS<sup>46</sup> vizsgálatban feleannyi perindopril hatására.

A DIABHYCAR<sup>47</sup> vizsgálatban kisdózisú ramipril alkalmazása során szignifikáns vagy trend-szintű biológiai hatást mutattak ki (köztes végpontokban: vérnyomás különbség, albuminuria csökkenése), prevenációs hatás

(kemény végpontokban: halálozás, infarktus, szélütés csökkenése) nélkül, míg a lényegében hasonló MICRO-HOPE<sup>48</sup> vizsgálat során a nyolcszor nagyobb ramipril adag mellett a prevenció hatás egyértelmű és konzisztens volt. Az eredmény bizonyíték a dóziszfüggő cardiovascularis prevenció hatására. A vizsgálat és az eredménye jól példázza a céldózis kiemelt jelentőségét a prevenció hatás elérésében valamint a kemény végpontok elsődleges jelentőségét a köztes végpontokkal szemben a prevenció hatás mérése terén.

A nagyockázatú cukorbeteg alapkezelésén felül és prevenció céldózisban adott ramipril a MICRO-HOPE vizsgálatban ugyanis jelentős mértékben és egyaránt csökkentette mind a macro- mind pedig a microvascularis szövődmények gyakoriságát. Az eredmény alapján egyértelmű, hogy a rizikófaktorok célértékre csökkentése és egyéb gyógyszeres prevenció stratégiák mellett a ramipril alkalmazásával további, addicionális prevenció hatás érhető el a nagyockázatú cukorbeteg vascularis eseményeire vonatkozóan megtartott bal kamra funkció mellett és nephropathia nélkül is.

A ramipril dóziszfüggő, specifikus, addicionális prevenció hatása, amely igazolást nyert a HOPE-vizsgálat<sup>36</sup> fokozott rizikójú populációjában mind a különböző betegcsoportok (vascularis és diabeteses betegek), mind pedig a különböző cardiovascularis események széles körére (halálozás, infarktus, szélütés) vonatkozóan igen jelentős mértékű, és erőteljesen egybecsengő. Az eredmények messze meghaladják a vérnyomás csökkentéséből várható mértéket, a kedvező hatás nagyrészt a ramipril direkt vascularis, valamint cardio- és nephroprotektív hatásán alapszik<sup>49</sup>.

### A dózistitrálás gyakorlata az evidenciák alapján

Az összetetten érvényesülő és megbízható módon nehezen kimutatható, addicionális cardiovascularis prevenció hatás nem egyértelműen tekinthető automatikusan csoporthatásnak<sup>50, 51, 52</sup> az ACE-gátlók hatásspektrumán belül. *Az egyes evidenciáknak ezen a téren nemcsak a jótékony hatás bizonyítása szempontjából van jelentősége. A gyakorlati alkalmazás során ugyanilyen fontos a hatékony dózis ismerete, valamint, miután prevencióról van szó, a mellékhatások kellően alacsony szintjének bizonyíthatósága.* Ez az oka annak, hogy a szívelégtelenség minden funkcionális stádiumában a mortalitás csökkentésére javallt ACE-gátló kezelésre nem az ACE-gátló csoport bármelyik képviselője, hanem azon gyógyszer kiválasztása ajánlott, amellyel bizonyíték áll rendelkezésre<sup>53</sup>. Ugyanilyen megfontolásból pedig különösen lényeges a nagy népegészségügyi jelentőségű szív- és érrendszeri betegségek megelőzésének mindennapi gyakorlatában az egyes ACE-gátlókkal végzett prevenció vizsgálatok pontos és részletes ismerete.

Bizonyítottan a konzisztens prevenció evidenciák alapján végzett kezelés hatásossága és megbízhatósága tekinthető, valamint a bizonyított hatás csakis az alkalmazott dózissal érhető el.

Az egyes gyógyszerek alkalmazási előírásaiban felsorolt törzskönyvezett javallatok jól tükrözik a gyógyszer alkalmazására vonatkozó evidenciákat. Törzskönyvezett javallat, tehát bizonyított hatásosság esetén pedig aprólékosan részletezik az evidenciában alkalmazott céldózis „feltitrlását” is. Az egyes ACE-gátlók közül történő gyógyszerválasztás kapcsán érdemes ezeket az áttekinteni.

### IRODALOM

- 1 A hipertónia betegség kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei a Magyar Hypertónia Társaság állásfoglalása Szerkesztette: Dr. Kiss István Hatodik, módosított és kiegészített kiadás. 2003 november.
- 2 Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. Health Technology Assessment 2003; 7(31)
- 3 Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-2997
- 4 ADA. Hypertension Management in Adults With Diabetes. Diab Care January 2004; 27: S65-S67
- 5 Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-13.
- 6 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2000; 355: 1955-64
- 7 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527-35.
- 8 LMH Wing et al. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. N Engl J Med 2003;348:583-92.
- 9 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998;317:713-20
- 10 Hansson et al. Captopril Prevention Project. Lancet 1999; 353: 611-16
- 11 K. Senior Blood pressure, CHD risk, and lifestyle differences: a complex picture. Lancet 2000; 355: 206
- 12 Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. Health Technology Assessment 2003; 7(31)
- 13 Terajima T. Meta-analysis: Effect of ACE-Inhibitors on Outcomes in Patients with Renal Insufficiency. P&T 2003; 28 (3): 98-112
- 14 Jafar TH et al. Progression of Chronic Kidney Disease: The Role of Blood Pressure Control, Proteinuria, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition A Patient-Level Meta-Analysis. Ann Intern Med. 2003;139:244-252.
- 15 The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should All Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria Receive Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors? A Meta-Analysis of Individual Patient Data. Ann Intern Med. 2001;134:370-379.
- 16 A GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized 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.

17 Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G., Gaspari F., Benini R., Remuzzi G. a Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN) nevében. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998; 352:1252-56

18 Ruggenenti et al.. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria *Lancet* 1999;354:359-364.

19 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: 253-259

20 AASK Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. *JAMA*. 2001;285:2719-2728

21 AASK Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial.. *JAMA*. 2002;288:2421-2431

22 Maschio G. Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Benazepril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334(15):939-45

23 Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81:1161-1172.

24 Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet*. 1991;337:872-876.

25 Pfeffer MA et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in acute myocardial infarction. The Healing and Early Afterload Reducing Therapy Trial. *Circulation* 1997; 95: 2643-2651

26 Klingbeil AU et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003 Jul;115(1):41-6.

27 Lonn E et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction; A substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12):2200-6.

28 E Agabiti Rosei et al. Assessment of preclinical target organ damage in hypertension: carotid intima-media thickness and plaque. *ESH Scientific Newsletter*. Update on hypertension management 2002; 3: No. 11

29 Borhani NO et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS) *JAMA* 1996; 276: 785-791.

30 Zanchetti A et al for the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS) Investigators. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16:1667- 1676.

31 Simon Aet al. Differential effects of nifedipine and co-amilozide on the progression of early carotid Atherosclerosis. A four year randomised, controlled clinical study of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 2001;103:2949-2954.

32 Zanchetti A et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2422-7.

33 Pitt B et al (for The PREVENT Investigators). Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503-1510.

34 Heblad B et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness. Main results from

the beta blocker cholesterol lowering asymptomatic plaque study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103:1721-1726.

35 EM Lonn 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: 919-925

36 HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153

37 The NETWORK Investigators: Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison. *Eur Heart J* 1998, 19:481-489.

38 Packer M, 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, 100:2312-2318.

39 Clement DL et al. Longterm effects of clinical outcome with low and high dose in the Captopril in Heart Insufficient Patients Study (CHIPS). *Acta Cardiol* 2000, 55(1):1-7.

40 Nanas J et al. for the High Enalapril Dose Study Group: Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses enalapril: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 2090-2095.

41 Cashin-Hemphill L et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. QUIET Investigators. QUinapril Ischemic Event Trial. *Am J Cardiol* 1999; 83: 43-47

42 B. Pitt and others. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ace inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1058-1063

43 Mancini GBJ 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: 258-65

44 Meurice T et al. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1324-1324

45 EUROPA 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: 782-88.

46 The perindopril protection against recurrent stroke study, The PROGRESS Collaborative Group, *Lancet* 2001; 358: 1033-41

47 Marre M et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ*, doi:10.1136/bmj.37970.629537.0D

48 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: 253-259

49 Sleight P et al. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001; 358: 2130-31

50 McAlister FA. Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA*. 1999; 282(14):1371-7.

51 Kennedy HL. Physicians' interpretation of "class effects": a need for thoughtful re-evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul 3;40(1):19-26.

52 Furberg CD. Should Evidence-Based Proof of Drug Efficacy Be Extrapolated to a "Class of Agents"? *Circulation*. 2003;108:2608-2610.

53 Task Force Report. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* (2001) 22, 1527-1560.