

INHIBITORY ANGIOTENZIN-KONVERTUJÍCÍHO ENZYMU V TERAPII KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ - TRADIČNÍ A NOVÉ INDIKACE PRO KLINICKÉ POUŽITÍ LÉKOVÉ SKUPINY

MUDr. Filip Málek

Kardiocentrum FNKV a 3. LF UK, Praha

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu jsou nejdéle používanou lékovou skupinou, která zasahuje do systému renin-angiotenzin-aldosteron. Používají se v terapii arteriální hypertenze, v léčbě nemocných se srdeční dysfunkcí po infarktu myokardu a v terapii chronického srdečního selhání bez ohledu na etiologii levokomorové dysfunkce.

Pokračující základní a klinický výzkum ukazuje širší možnosti použití těchto léků.

Poznatky z nedávno uveřejněných klinických studií podporují jejich význam v prevenci kardiovaskulárních komplikací u pacientů s vysokým rizikem vaskulárních příhod, dále u nemocných v sekundární prevenci cévních mozkových příhod a širší užití této lékové skupiny u pacientů s hypertenzí provázenou renálním onemocněním a diabetem mellitem.

Článek rekapituluje úlohu angiotenzin-konvertujícího enzymu v organismu, význam jeho inhibice, farmakologii inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu a hlavní klinické indikace. Článek také předkládá stručný pohled na nové možnosti použití této lékové skupiny.

Klíčová slova: inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, hypertenze, infarkt myokardu, chronické srdeční selhání, vaskulární příhody, cévní mozkové příhody, diabetes mellitus.

INHIBITORS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE - TRADITIONAL AND NEW INDICATIONS TO CLINICAL USE OF THIS GROUP OF MEDICAMENTS

Inhibitors of angiotensin-converting enzyme are a group of medicaments which have been used for a long time to influence the renin-angiotensin-aldosterone system. Their effect is on patients with arterial hypertension, with heart dysfunction after myocardial infarct and with chronic heart failure, without any consideration of the aetiology of left ventricular dysfunction. The on-going standard and clinical research show a increase in the possibilities for use of this pharmaceutical. The knowledge from the most recent published clinical trials support their importance in the prevention of cardiovascular complications in patients where a risk of cardiovascular incidence is high and in patients where a secondary prevention of vascular brain incidence is important. We can also see an increase of use of this medicament group in patients whose hypertension is connected to renal diseases and diabetes mellitus. The article summarizes the role of the angiotensin-converting enzyme in the organism, the importance of its inhibition, the pharmacology of inhibitors of this enzyme and the main clinical indications. The article presents a brief outline of new possibilities for the use of this group of medicaments.

Key words: inhibitors of angiotensin-converting enzyme, hypertension, myocardial infarction, chronic heart failure, vascular incidence, vascular brain incidence, diabetes mellitus.

Úvod

Úloha angiotenzin-konvertujícího enzymu v organismu

Angiotenzin konvertující enzym (ACE) se vyskytuje v krvi, tělesných tekutinách a tkáních a reguluje rovnováhu mezi dvěma systémy, které ovlivňují krevní tlak: systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) a systém kallikrein – kinin (KK). Aktivace RAS vede k retenci soli a vody a ke zvýšení cévního tonusu. Aktivace KK systému se zvýšením koncentrací bradykininu vede k vazodilataci a natriuríze. Hlavními příčinami aktivace RAS jsou: pokles renální perfuze, snížení přísunu natria do macula densa a sympatoadrenální aktivace vedoucí ke zvýšené syntéze reninu juxtaglomerulárním aparátem ledvin. Renin katalyzuje přeměnu angiotenzinu produkovaného játry na neaktivní angiotenzin I. Angiotenzin I je účinkem ACE metabolizován na **angiotenzin II**. Angiotenzin II je hlavním efektozem RAS se systémovým a tkáňovým účinkem. Zvýšení plazmatických koncentrací angiotenzinu II vede k systémovým účinkům: k cévní vazokonstrikci přímým účinkem na hladkou svalovinu cév a zvýšením aktivity sympatoadrenálního systému. Zvýšené plazmatické koncentrace angiotenzinu II jsou odpovědné za vzestup syntézy aldosteronu v nadledvinách s následnou retencí soli, aktivací vazopre-

sinu a retenci vody. Tkáňový účinek angiotenzinu II je spojen se zvýšením buněčné migrace, proliferace a růstu – tedy s rozvojem srdeční a cévní hypertrofie (2, 4).

Kardiovaskulární hypertrofie zahrnuje nejen hypertrofii svalových buněk, ale i zmnožení mezibuněčné hmoty – intersticiální fibrózu. Kromě angiotenzinu II jsou dalšími faktory, které vedou k srdeční a cévní hypertrofii, katecholaminy a endotelin, dalším faktorem, který vede k rozvoji intersticiální fibrózy, je aldosteron. Kromě procesu svalové hypertrofie a intersticiální fibrózy je aktivace RAS odpovědná za rozvoj endoteliální dysfunkce charakterizované ztrátou vazodilatační schopnosti cév. Klinický význam srdeční hypertrofie spočívá v tom, že její přítomnost, kterou můžeme hodnotit například pomocí elektrokardiografie nebo echokardiografie, několikanásobně zvyšuje u nemocných s arteriální hypertenzí riziko náhlé srdeční smrti, infarktu myokardu a srdečního selhání. Přítomnost endoteliální dysfunkce má také klinický význam: hraje klíčovou úlohu v patofyziologii aterosklerózy (4, 10, 16).

Enzym ACE je také odpovědný za degradaci **bradykininu**. Inhibice ACE vede ke zvýšení koncentrací bradykininu. Účinky bradykininu jsou opačné k účinku angiotenzinu II. Zvýšené koncentrace bradykininu vedou ke zvýšené produkci kyseliny

arachidonové a oxidu dusnatého (NO) cévním endotelem s následnou vazodilatací. Bradykinin také zvyšuje natriurezu přímým účinkem na renální tubuly.

Význam inhibice angiotenzin-konvertujícího enzymu

Inhibice ACE ovlivňuje rovnováhu mezi RAS a KK ve prospěch vazodilatace, natriurezy a má antiproliferativní účinek. Inhibici ACE dochází ke snížení periferní cévní rezistence bez změny srdeční frekvence. U jedinců s normální funkcí levé komory mají inhibitory ACE (ACEi) minimální účinek na srdeční výdej a tlak v zaklínění. U nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory snižují ACEi afterload, preload, systolické napětí ve stěně komor se zvýšením srdečního výdeje bez zvýšení srdeční frekvence. Neutrální efekt ACEi na tepovou frekvenci je vysvětlován vlivem na barorecepční aktivitu a inhibicí účinku angiotenzinu II na sympatoadrenální systém (3, 4). ACEi mají významné kardioprotektivní a vaskuloprotektivní vlastnosti, které jsou zprostředkovány jak inhibicí syntézy angiotenzinu II, tak inhibicí degradace bradykininu. Právě snížení degradace bradykininu je podle současných znalostí hlavním faktorem kardioprotektivního účinku ACEi. Bradykinin je zapojen do procesu reverze endoteliální dysfunkce a snížení progresu aterosklerózy (5, 9).

Farmakologie inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu

ACEi se liší účinkem, biologickou dostupností, plazmatickým poločasem a způsobem eliminace. Většina ACEi jsou proléky: než se stanou aktivními, je nutná jejich esterifikace v játrech. Tato vlastnost zvyšuje jejich biologickou dostupnost. ACEi rozdělujeme podle chemické struktury do 3 skupin (tabulka 1). Většina ACEi je vylučována ledvinami a je u nich nutná redukce dávky u nemocných s renální insuficiencí. Výjimku tvoří fosinopril a trandolapril, které jsou vylučovány také játry. Přehled ACEi podle doby nástupu, trvání účinku a obvyklého dávkování je uveden v tabulce 2.

Nejdéle používaným lékem ze skupiny ACEi je captopril. Má nejkratší plazmatický poločas. Nežádoucí účinky ACEi rozdělujeme na účinky společné všem lékům této skupiny a dále účinky, které se vyskytují ve spojitosti se sulfhydrylovou skupinou (captopril) (tabulka 3). Nejčastějším nežádoucím účinkem je kašel, kte-

Tabulka 1. Klasifikace ACEi podle chemické struktury

chemická struktura	příklad
sulfhydrylová skupina	captopril
fosforylová skupina	fosinopril
karboxylová skupina	enalapril, lisinopril, trandolapril, ramipril

Tabulka 2. Přehled ACEi

ACEi	nástup účinku	trvání účinku	dávka ACEi
captopril	15 min	2–4 hod	3 × 12,5–50 mg
enalapril	4 hod	12 hod	2 × 5–20 mg
perindopril	3 hod	24 hod	1 × 4 mg
quinapril	2 hod	6 hod	1–2 × 5–20 mg
ramipril	2 hod	24 hod	1 × 1,25–10 mg
lisinopril	2 hod	24 hod	1 × 5–20 mg
trandolapril	30 min	24 hod	1 × 0,5–4 mg
fosinopril	30–60 min	24 hod	1 × 10–20 mg

rý se podle různých pramenů vyskytuje u 10 % až 40 % pacientů léčených ACEi. Mnohem závažnějším, ale významně méně častým nežádoucím účinkem terapie ACEi je angioedém. Objevuje se až po určité době od zahájení terapie ACEi. Oba tyto nežádoucí účinky jsou důvodem k přerušení terapie. Lékové interakce ACEi souvisí s farmakodynamickým účinkem této skupiny. Při současné suplementaci kalia nebo při použití kombinace s kalium-šetřícími diuretiky hrozí rozvoj hyperkalémie. Zahájení terapie ACEi u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik je spojeno s rizikem hypotenze. Naopak antihypertenzivní efekt ACEi snižuje současné podání nesteroidních antirevmatik.

Kontraindikace k zahájení terapie ACEi jsou uvedeny v tabulce 4.

Klinické použití inhibitorů ACE: tradiční indikace

Hypertenze

Cílem terapie hypertenze je dosažení cílových hodnot krevního tlaku a zábrana vzniku a progresu strukturálních změn, které jsou s dlouhodobě zvýšeným krevním tlakem spojeny. Kromě toho musí léčba hypertenze respektovat přítomnost přidružených onemocnění.

Je známo, že prognózu nemocných s arteriální hypertenzí určuje nejen hodnota krevního tlaku dosažená terapií, ale právě také přítomnost přidružených onemocnění (8, 16). ACEi jsou léky, které nejen že účinně snižují krevní tlak, ale brání vzniku a progresu strukturálních změn srdce a cév, které hypertenzi provázejí, a jejich efekt na přítomnost přidružených onemocnění je neutrální nebo dokonce příznivý. ACEi snižují u hypertoniků systolický i diastolický krevní tlak. Pokles krevního tlaku je způsoben snížením periferního cévního odporu.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky ACEi

skupinový účinek	
hypotenze	diuretická terapie, nízký přísun soli
kašel	vyskyt u 10–40 %, závislý na dávce
hyperkalémie	častý, ale nevýznamný účinek
renální selhání	při snížení perfuze ledvin – stenóza, nízký minutový objem
teratogenita	2.–3. trimestr gravidity
angioedém	vzácný, 1–2 / 1000 pacientů, za 1 měsíc
nechutenství	poruchy chuti
účinky spojené s SH-skupinou	
neutropenie	velmi vzácný, < 0,05 %
vyrážka	1 % makulopapulární, pruritus
proteinurie	1 % při terapii captopilem, paradox u diabetické nefropatie – snížení proteinurie

Tabulka 4. Kontraindikace ACEi

těžká oboustranná stenóza ledviné tepny
hypotenze nebo intenzivní diuretická terapie před podáním ACEi, hypovolémie
stenotické chlopenní vady – mitrální stenóza, dynamická nebo fixovaná obstrukce výtoku levé komory (aortální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie)
gravida – riziko teratogenity nejvyšší v 2.–3. trimestru, nutný gravitast u fertilních žen před zahájením terapie
nekontrolovatelná hyperkalémie

Tabulka 5. Klinické studie s ACEi u AIM – neselektovaná populace – všichni pacienti

studie	ACEi	doba k 1. dávce	trvání studie	výsledek
GISSI-3	lisinopril/nitráty	24 hod	6 týdnů	snížení mortality
ISIS-4	captopril/plac.	24 hod	28 dní	snížení mortality
CONSENSUS II	enalapril/plac. lv	24 hod	40-180 dní	neutrální efekt, hypotenze po enalaprilátu

Tabulka 6. Klinické studie u AIM – selektovaná populace

studie	pacienti	ACEi/placebo	čas k 1. dávce	trvání studie	výsledek
SAVE	IM + LVD	captopril	3–16 dní	24–60 měsíců	snížení mortality
AIRE	IM + SS	ramipril	3–10 dní	>6 měsíců	
TRACE	IM + LVD	trandolapril	3–7 dní	24–50 měsíců	
SMILE	IM	zofenopril	24 hod	6 týdnů	

LVD – dysfunkce levé komory

SS – srdeční selhání v akutní fázi infarktu myokardu

Na rozdíl od přímých vazodilatačních látek není pokles krevního tlaku při použití ACEi provázen reflexní tachykardií ani snížením srdečního výdeje. Stupeň snížení krevního tlaku koreluje s plazmatickou reninovou aktivitou (PRA) a s koncentrací angiotenzinu II. Největšího hypotenzního účinku je dosaženo u jedinců se zvýšenou PRA. Další terapie snižuje krevní tlak bez ohledu na snížení PRA a je tedy dána účinkem ACEi na KK systém (4).

ACEi jsou látky, které ze všech léků používaných v terapii hypertenze vedou nejúčinněji k regresi srdeční a cévní hypertrofie. ACEi rovněž zmenšují zvýšené množství vaziva hypertrofického myokardu (16). Ve srovnání s jinými antihypertenzivy mají další výhody: mají neutrální metabolický účinek, neovlivňují metabolismus lipidů ani glycidů, naopak příznivě ovlivňují inzulinovou rezistenci, zpomalují progresi diabetické nefropatie, zabraňují ztrátám draslíku při současné terapii diuretiky, brání vzniku srdeční dilatace, snižují mortalitu nemocných se srdečním selháním a dysfunkcí levé komory po infarktu myokardu.

Díky těmto vlastnostem jsou ACEi léky volby u nemocných s hypertenzí a některými přidruženými onemocněními: s hypertrofií levé komory, s chronickým srdečním selháním a/nebo dysfunkcí levé komory (ejekční frakce <40%), s inzulin-dependentním diabetem mellitem spojeným s proteinurií a podle současných poznatků i u pacientů s non-inzulin-dependentním diabetem mellitem bez ohledu na přítomnost proteinurie. Vhodné jsou i u hypertenze rezistentní na běžnou terapii, hypertenze s chronickou renální insuficiencí, hypertenze s hyperlipoproteinémií a poruchou glukózové tolerance, u renovaskulární hypertenze (16). U renovaskulární hypertenze a chronické renální insuficience je nutno postupovat opatrně a dodržovat některé specifické zásady použití ACEi (16).

Chronické srdeční selhání

ACEi snižují mortalitu u pacientů s chronickým srdečním selháním a se systolickou dysfunkcí levé komory. Snížení mortality je dáno snížením rizika úmrtí pro progresi srdeč-

ního selhání (14, 15). ACEi snižují u pacientů se srdeční dysfunkcí a chronickým srdečním selháním výskyt fatálního infarktu myokardu (19). Efekt ACEi u pacientů s izolovanou diastolickou dysfunkcí není znám (4).

Infarkt myokardu

Inhibice ACE je u pacientů v akutní fázi infarktu myokardu (IM) prospěšná, neboť vede ke snížení aktivace jak RAS, tak i sympatoadrenálního systému. Blokáda RAS má význam zejména u pacientů se srdečním selháním v akutní fázi IM. Efekt ACEi u pacientů s infarktem myokardu byl prokázán v prospektivních randomizovaných studiích jak u neselektované populace pacientů (tabulka 5), tak u selektovaných nemocných s asymptomatickou nebo symptomatickou srdeční dysfunkcí po infarktu myokardu (tabulka 6). Inhibice ACE vedla v těchto studiích ke snížení celkové mortality, ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a ve studii SAVE ke snížení rizika reinfarktu (12). Z inhibice ACE nejvíce profitují pacienti s předním infarktem nebo s IM bez ohledu na lokalizaci komplikovaným srdečním selháním. ACEi jsou prospěšné u pacientů s IM a zvýšenou tepovou frekvencí, plicním městnáním nebo s prokázanou systolickou dysfunkcí levé komory. ACEi jsou dále vhodné u pacientů s IM a hypertenzí nebo diabetem mellitem a u pacientů s reinfarktem, kde lze předpokládat těžší srdeční dysfunkci. Měly by být podány v prvních 24 hodinách (1, 12, 13, 17).

Nové indikace k použití inhibitorů ACE

Experimentální a klinické práce prokázaly, že ACEi jsou nejen efektivní antihypertenzní látky, které vedou k regresi srdeční hypertrofie, příznivě ovlivňují komorovou remodelaci následující infarkt myokardu a mohou vést ke koronární vazodilataci a snižují tonus sympatiku: základní výzkum prokázal, že ACEi kromě toho obnovují nebo zlepšují narušenou funkci endotelu, antagonizují angiotenzinem II zprostředkovaný růst a proliferaci hladkých svalových buněk, snižují funkci a migraci makrofágů, mají antioxidační vlastnosti a snižují trombotickou aktivitu

jak inhibicí agregace destiček, tak usnadněním endogenní fibrinolýzy (18). Výsledky těchto experimentálních prací byly předpokladem pro rozsáhlé randomizované placebem kontrolované klinické studie u pacientů s vysokým rizikem vaskulárních komplikací – koronárních nebo cévních mozkových příhod.

První ze skupiny rozsáhlých studií, které sledovaly efekt ACEi na mortalitu a morbiditu pacientů s vysokým rizikem vaskulárních příhod, byla studie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study). Její výsledky byly publikovány v roce 2000 (6). Cílem studie bylo zjistit, zda podání ACEi ramiprilu u pacientů s významným rizikovým profilem a absencí tradičních indikací k terapii ACEi dokáže snížit riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Do studie bylo zařazeno více než 9 000 mužů a žen starších 55 let s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo s postižením periferních tepen anebo s diabetem mellitem a alespoň jedním z dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako jsou hypertenze, zvýšení celkového cholesterolu, nízký HDL cholesterol, kouření cigaret nebo dokumentovaná mikroalbuminurie. Vylučovacím kritériem byla klinická indikace k použití ACEi: srdeční selhání, dysfunkce levé komory s ejekční frakcí <40 %, nekontrolovaná hypertenze nebo zřejmá nefropatie.

Výsledky studie HOPE byly významné: terapie ramiprilem statisticky významně snížila riziko kombinovaného výsledku – infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Kromě toho bylo významně sníženo riziko úmrtí z jakékoli příčiny, riziko revaskularizace, riziko srdeční zástavy, riziko srdečního selhání a riziko diabetických komplikací.

Součástí studie HOPE bylo i sledování efektu ACEi u diabetiků bez proteinurie, bez srdečního selhání či srdeční dysfunkce. I zde bylo dosaženo významných výsledků: terapie ramiprilem snížila u diabetiků riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovasku-

lárních příčin, kromě toho byla snížena i celková mortalita a riziko nefropatie. Je důležité, že jak ve studii HOPE, tak v podstudii u diabetiků nesouvisel příznivý účinek ramiprilu se snížením krevního tlaku (7).

Druhou významnou studií je studie PROGRESS (The perindopril protection against recurrent stroke study), jejíž výsledky byly publikovány v roce 2001 (11). Studie PROGRESS testovala hypotézu, zda použití ACEi perindoprilu eventuálně v kombinaci s diuretikem indapamidem sníží riziko recidivy cévní mozkové příhody jak u pacientů s hypertenzí, tak u normotenzních jedinců. Do studie bylo zařazeno více než 6 000 pacientů s anamnézou prodělané cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky. Pacienti byli randomizováni k léčbě perindoprilem v dávce 4 mg denně případně v kombinaci s indapamidem nebo k terapii placebem. Aktivní terapie ACEi perindoprilem vedla k signifikantnímu snížení rizika cévní mozkové příhody srovnatelně u hypertenziků i u normotenzních pacientů. Dopad kombinace perindoprilu s indapamidem na snížení rizika iktu byl ještě větší. Aktivní terapie vedla rovněž ke snížení rizika vaskulárních příhod (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody).

Souhrnem lze říci, že výsledky dvou výše uvedených studií rozšiřují indikace k použití ACEi v prevenci infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin pro nemocné s vysokým rizikem vaskulárních příhod bez přítomnosti srdeční dysfunkce nebo srdečního selhání: u pacientů s dokumentovanou ischemickou chorobou srdeční, cévní mozkovou příhodou nebo postižením periferních tepen a dále u diabetiků s přítomností dalšího rizikového faktoru aterosklerózy. Studie HOPE prokázala také příznivý efekt ACEi na snížení rizika nefropatie u diabetiků bez proteinurie. ACEi by na základě výsledků studie PROGRESS měly být použity u nemocných v sekundární prevenci cévní mozkové příhody, a to jak u hypertenziků, tak u normotenzních jedinců.

Literatura

1. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group: Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-2212.
2. Brady PA. Angiotensin - Converting Enzyme Inhibitors. In: Murphy JG. Mayo Clinic Cardiology Review. 2 nd Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1997-2000: 1197-1204.
3. Cohn JN. From hypertension to heart failure. *Eur Heart J* 2000 (Suppl), 2: A2-5.
4. Cohn JN. Structural changes in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1995; 76 (Suppl E): 34-37.
5. Ferrari R. Relevance of kinins in the effects of ACE inhibitors. *Cardiovasc Lit Monitor Service* 2002; 1: 9-14.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
7. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355(9200):253-259.
8. Horký K, Widimský J, Cifková R. Doporučení diagnostických postupů u arteriální hypertenze. Doporučené postupy v kardiologii, I. část. Česká kardiologická společnost 1998: 59-64.
9. Hornig B, Drexler H. Endothelial function and bradykinin in humans. *Drugs* 1997; 5: 42-47.
10. Kannel WB, Castelli WP, Mc Namara PM. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1972; 287: 781-787.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
12. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, et al. On behalf of SAVE investigators. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *Circulation* 1994; 90: 1731-1738.
13. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428.
14. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
15. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
16. Widimský J. Hypertenze: Diagnóza a léčba. Edice praktického lékaře. HaH 1998:11-13, 17-19, 48.
17. Widimský J. Srdeční selhání. 2. vydání Triton 1998: 9, 10, 13-16.
18. Yusuf S, Lonn E. Anti-ischaemic effects of ACE inhibitors: review of current clinical evidence and ongoing trials. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): J36-J44.
19. Yusuf S, Pepine CJ, Farces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina pectoris in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173-1178.