

Miejsce inhibitorów konwertazy angiotensyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób współistniejących

Angiotensin-converting enzyme inhibitor in the treatment of hypertension and coexisting diseases

Aleksander Prejbisz, Andrzej Januszewicz

Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) są jedną z najczęściej stosowanych grup leków hipotensyjnych zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego. Wiele badań klinicznych, w których oceniano tę grupę leków, dostarczyło dowodów na znaczące korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów ACE u chorych na nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza współistniejące z zaburzeniami metabolicznymi, cukrzycą czy rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. W prezentowanym artykule omówiono miejsce inhibitorów ACE w terapii nadciśnienia tętniczego na przykładzie badań z zastosowaniem przedstawiciela tej grupy — zofenoprilu. Przedstawiono również duże metaanalizy, w których oceniano korzyści ze stosowania tej grupy leków w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (4), 208–213

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leczenie, inhibitory konwertazy angiotensyny, zofenopril, metaanalizy

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are one of the most frequent used classes of antihypertensive drugs both in monotherapy as well as in combination treatment of hypertension. These drugs were used in numerous clinical trials, which proved essential benefits of treatment with ACE inhibitors in hypertensive patients, especially with metabolic syndrome, diabetes or with known cardiovascular disease. In the article the place of ACE inhibitors in the treatment of hypertension based on studies with zofenopril has been discussed. Also the meta-analyses in which the positive effect on cardiovascular morbidity and mortality of these drugs was shown are presented.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (4), 208–213

Key words: essential hypertension, treatment, angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenopril, meta-analyses

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksander Prejbisz
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii
Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel. 22 3434 343, faks: 22 3434 517
e-mail: aprebisz@ikard.pl

WPROWADZENIE

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) są szeroko stosowaną w terapii nadciśnienia tętniczego grupą leków hipotensyjnych. Omawiana grupa leków zawdzięcza swoją pozycję licznym badaniom, w których wykazano ich dużą skuteczność hipotensyjną oraz korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Badania te dostarczyły dowodów na znaczące korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów ACE u chorych na nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza współistniejące z zaburzeniami metabolicznymi, cukrzycą czy z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, w odniesieniu do zapobiegania występowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych [1, 2].

W prezentowanym artykule omówiono miejsce inhibitorów ACE w terapii nadciśnienia tętniczego na podstawie dużych badań klinicznych oraz wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2007 roku, a także wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku. Na przykładzie zofenoprilu przedstawiono wyniki wybranych badań klinicznych z zastosowaniem tego leku dokumentujące korzyści ze stosowania leków z tej grupy. Zofenopril jest długodziałającym inhibitorem ACE, który do tej pory nie był dostępny w Polsce — w przeciwieństwie do wielu krajów Europy, gdzie jest stosowany od wielu lat. W artykule przedstawiono również duże metaanalizy, w których oceniano korzyści ze stosowania tej grupy leków w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych [3–5].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA INHIBITORÓW ACE

Zgodnie z zaleceniami ESH/ESC z 2007 roku oraz zgodnie z nowymi wytycznymi PTNT z 2011 roku inhibitory ACE — obok diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych, beta-adrenolityków, antagonistów wapnia oraz antagonistów receptorów angiotensyny II — należą do głównych grup leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. Sytuacje, w których bardziej korzystne może być zastosowanie inhibitorów ACE niż innych grup leków hipotensyjnych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi podsumowano w tabeli 1 [3–5].

SKUTECZNOŚĆ HIPOTENSYJNA INHIBITORÓW ACE

Inhibitory ACE są stosowane w monoterapii i leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego. Omawiana grupa leków charakteryzuje się długotrwałym efektem hipotensyjnym, łagodnym początkiem działania i brakiem odruchowej tachykardii. Dotychczasowe obserwacje kliniczne wskazują na zasadność ich podawania w jednej dawce dobowej (większość preparatów), ułatwiającej systematyczne prowadzenie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Skuteczność hipotensyjną leków z tej grupy potwierdzają wyniki badań klinicznych, w których wykorzystano metodę całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Jak wynika z dotychczasowych doświadczeń, nie zakłócają one dobowego rytmu ciśnienia tętniczego [1].

Tabela 1. Stany przemawiające za stosowaniem inhibitorów ACE według wytycznych ESH/ESC z 2007 roku, a także stany kliniczne, które stanowią dodatkowe wskazania do zastosowania inhibitorów ACE jako leków pierwszego lub drugiego rzutu według wytycznych PTNT z 2011 roku (źródła: [3, 5])

Stany przemawiające za stosowaniem inhibitorów ACE — zalecenia ESH/ESC z 2007 roku	Stany kliniczne, które stanowią dodatkowe wskazania do zastosowania inhibitorów ACE — zalecenia PTNT z 2011 roku
Niewydolność serca	Preferowane w pierwszym rzucie:
Dysfunkcja lewej komory	• przerost lewej komory serca
Po zawale serca	• przebyty zawał serca
Nefropatia cukrzycowa	• niewydolność serca
Nefropatia niecukrzycowa	• choroba niedokrwienna serca*
Białkomocz/mikroalbuminuria	• zespół metaboliczny
Przerost lewej komory serca	• cukrzyca
Miażdżycy tętnic szyjnych	• albuminuria/białkomocz
Migotanie przedsionków	• przewlekła choroba nerek/cukrzycowa/niecukrzycowa choroba nerek
Zespół metaboliczny	• niewydolność nerek
	• zaburzenia potencji
	Preferowane w drugim rzucie:
	• przebyty udar mózgu
	• nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku
	• nadciśnienie tętnicze u osób po 80. rż.
	• izolowane nadciśnienie skurczowe

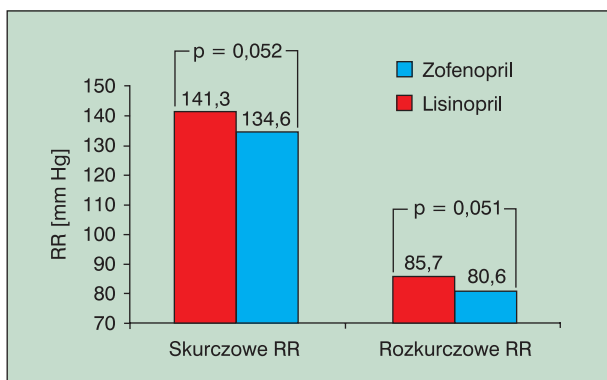
*Preferowane perindopril i ramipril; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ESH — *European Society of Hypertension*; ESC — *European Society of Cardiology*; PTNT — Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

SKUTECZNOŚĆ HIPOTENSYJNA ZOFENOPRILU

Wskaźnik *trough/peak* (T/P) służy ocenie, jak duża część maksymalnego efektu hipotensyjnego jest obserwowana po 24 godzinach od podania leku. Uważa się, że leki stosowane raz na dobę powinny charakteryzować się wskaźnikiem T/P wyższym niż 50% [6]. **Zofenopril jest długodziałającym inhibitorem ACE**, charakteryzującym się lipofilnym charakterem i stosunkowo dużą objętością dystrybucji. Długotrwałą skuteczność hipotensyjną leku wykazano w badaniu, w którym dowiedziono, że wskaźnik T/P zofenoprilu wynosi 73%. Oznacza to, że po 24 godzinach od podania leku obserwowany efekt hipotensyjny stanowi 73% efektu maksymalnego [7, 8].

Warte odnotowania są również wyniki innych badań, w których efekt hipotensyjny zofenoprilu porównano ze skutecznością innych leków hipotensyjnych:

- w badaniu, którym objęto 308 chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. i 2. stopnia, w trwającej 12 tygodni obserwacji wykazano porównywalną skuteczność hipotensyjną zofenoprilu i enalaprilu [9];
- w badaniu, którym objęto 181 chorych w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym 1. i 2. stopnia (≥ 65 lat), w trwającej 12 tygodni obserwacji wykazano porównywalne obniżenie ciśnienia tętniczego w grupach otrzymujących zofenopril lub lisinopril, jakkolwiek w analizie, do której włączono chorych podanych całodobowej ABPM, stwierdzono tendencję w kierunku bardziej wyrażonego obniżenia ciśnienia tętniczego w okresie 2 godzin przed przyjęciem kolejnej dawki w grupie osób otrzymujących zofenopril w porównaniu przyjmującymi lisinopril (ryc. 1) — może to świadczyć o obejmującym całą dobę efekcie hipotensyjnym zofenoprilu i jego potencjalnym



Rycina 1. Porównanie wpływu zofenoprilu i lisinoprilu na wysokość ciśnienia tętniczego w okresie 2 godzin poprzedzających przyjęcie kolejnej dawki leku u osób w podeszłym wieku chorych na nadciśnienie tętnicze (źródło [8]); RR — ciśnienie tętnicze

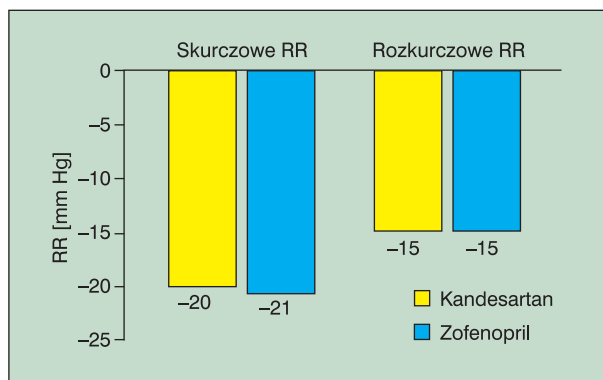
korzystnym wpływie na poranny wzrost ciśnienia tętniczego [8];

- z kolei w innym badaniu, w którym również wykorzystano ABPM, w trwającej 12 tygodni obserwacji u 236 chorych na nadciśnienie tętnicze 1. i 2. stopnia wykazano porównywalną skuteczność hipotensyjną zofenoprilu i kandesartanu zarówno w pomiarach klinicznych (ryc. 2), jak i w ABPM [10];
- w badaniu, którym objęto 375 chorych na nadciśnienie tętnicze 1. i 2. stopnia, w trwającej 12 tygodni obserwacji wykazano porównywalną skuteczność hipotensyjną zofenoprilu i losartanu [11];
- w innym badaniu u 304 chorych w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym 1. i 2. stopnia wykazano porównywalną skuteczność hipotensyjną atenololu i zofenoprilu w w trwającej 12 tygodni obserwacji [12];
- w badaniu, którym objęto 303 chorych na nadciśnienie tętnicze 1. i 2. stopnia, wykazano zarówno porównywalną skuteczność hipotensyjną, jak i porównywalny odsetek chorych, u których ciśnienie tętnicze obniżono do wartości docelowych w grupach otrzymujących zofenopril lub amlodipinę w trwającej 12 tygodni obserwacji [13].

MIEJSCE INHIBITORÓW ACE W LECZENIU CHORYCH NA NADCIŚNIENIE TĘTNICZE WSPÓLISTNIEJĄCE Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM I/LUB CUKRZYCĄ

Duże znaczenie ma wpływ leków hipotensyjnych na poszczególne składowe zespołu metabolicznego, co jest istotne zwłaszcza u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z otyłością oraz zaburzoną przemianą lipidową i węglowodanową [14–16].

Elliott i Meyer [17], w metaanalizie opublikowanej na początku 2007 roku, ocenili wpływ stosowania poszcze-



Rycina 2. Porównanie skuteczności hipotensyjnej zofenoprilu i kandesartanu u chorych na nadciśnienie tętnicze 1. i 2. stopnia — 12 tygodni obserwacji (źródło [10]); RR — ciśnienie tętnicze

gólnych grup leków hipotensyjnych na częstość występowania nowych przypadków cukrzycy. Wykazano, że w porównaniu z chorymi leczonymi diuretykiem (grupa referencyjna) względne zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy wynosiło –43% w grupach leczonych antagonistą receptora angiotensyny II, –33% w grupach leczonych inhibitorem ACE, –25% w grupach leczonych antagonistą wapnia, –23% w grupach otrzymujących placebo oraz –10% w grupach otrzymujących beta-adrenolityki. Wyniki badań klinicznych wskazują także, że inhibitory ACE nie wykazują niepożądanych wpływów metabolicznych, w związku z czym można je stosować u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z zaburzonym profilem lipidowym.

Należy podkreślić, że do wskazań do stosowania inhibitorów ACE w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku zaliczono zespół metaboliczny, natomiast w wytycznych PTNT z 2011 roku do sytuacji, w których inhibitory ACE stanowią preferowaną grupę leków pierwszego wyboru, zaliczono zespół metaboliczny i cukrzycę [3, 5].

MIEJSCE INHIBITORÓW ACE W LECZENIU OSÓB Z CHOROBA WIEŃCOWĄ, PO PRZEBYTYM ZAWALE SERCA I Z NIWYDOLNOŚCIĄ SERCA

Omawiając miejsce inhibitorów ACE w leczeniu chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z chorobą wieńcową należy odnotować metaanalizę Danchina i wsp. [18], którą opublikowano w 2006 roku. Jej celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów ACE u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową bez współistniejącej upośledzonej funkcji skurczowej lewej komory w długoterminowej obserwacji na częstość występowania poważnych i pośrednich punktów końcowych. W łącznej analizie wszystkich 7 badań wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 14% ($p < 0,001$), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — o 19% ($p < 0,001$), zawału serca — o 18% ($p < 0,001$), zaś udarów mózgu — o 23% ($p < 0,001$) w grupie chorych przyjmujących inhibitory ACE w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Autorzy omawianej metaanalizy podsumowali, że stosowanie inhibitorów ACE w prewencji wtórnej u osób z chorobą wieńcową bez dysfunkcji skurczowej lewej komory lub niewydolności serca wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny i poważnych powikłań sercowo-naczyniowych [18].

Przebyty zawał serca stanowi również jedno ze wskazań do stosowania inhibitorów ACE ze względu na stwier-

dzone korzyści związane ze stosowaniem leków z tej grupy. Przykład może stanowić badanie SMILE (*Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation*), które omówiono w dalszej części opracowania, a w którym wykazano korzyści ze stosowania zofenoprilu, w porównaniu ze stosowaniem placebo, u chorych z ostrym zawałem serca. Badanie to zostało włączone do omówionej poniżej metaanalizy Thompson i wsp. [19].

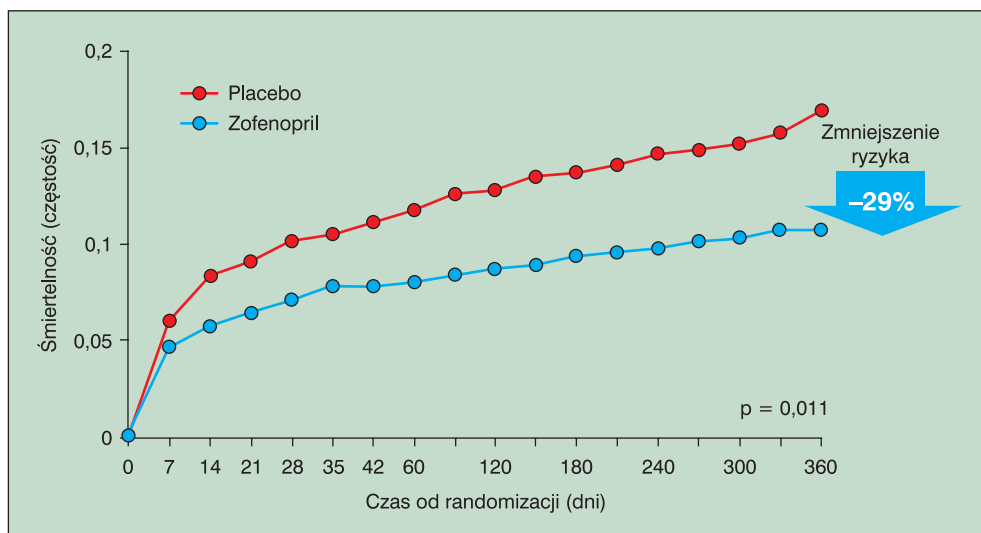
Thompson i wsp. [19] przeprowadzili interesującą analizę dostępnych wyników badań klinicznych pod kątem korzyści ze stosowania leków hipotensyjnych u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego bez nadciśnienia tętniczego. Uwzględniono dane z 25 badań klinicznych, do których włączano osoby z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, a także osoby z cukrzycą jako ekwiwalentem choroby układu sercowo-naczyniowego (w 15 badaniach stosowano inhibitory ACE, m.in. we wspomnianym badaniu SMILE z zastosowaniem zofenoprilu). Spośród tych badań wyodrębniono dane 64 162 chorych, u których w momencie włączenia do badania nie stwierdzano nadciśnienia tętniczego (zdefiniowanego jako ciśnienie tętnicze wyższe od wartości granicznych lub wywiad nadciśnienia tętniczego). Wykazano, że zastosowanie leczenia hipotensyjnego w tej grupie chorych wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu o 23%, zawału serca o 20%, zdarzeń związanych z niewydolnością serca o 29%, zdarzeń sercowo-naczyniowych o 15%, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 17% i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 13% [19].

Należy podkreślić, że do wskazań do stosowania inhibitorów ACE w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku zaliczono chorobę wieńcową, a także przebyty zawał serca oraz niewydolność serca. Również w wytycznych PTNT z 2011 roku do sytuacji, w których inhibitory ACE stanowią preferowaną grupę leków pierwszego wyboru, zaliczono chorobę wieńcową oraz przebyty zawał serca i niewydolność serca [3, 5].

ZOFENOPRIL U CHORYCH Z OSTRYM ZAWAŁEM SERCA — PROGRAM BADAŃ KLINICZNYCH SMILE

Zofenopril stosowano w programie badań klinicznych SMILE, w którym oceniano korzyści ze stosowania tego inhibitora ACE w porównaniu z placebo lub innymi inhibitorami ACE u chorych z ostrym zawałem serca [20].

Pierwsze badanie tego projektu, badanie SMILE, było jednym z pierwszych badań, w których oceniano korzyści ze stosowania inhibitorów ACE u chorych po przebytych zawałach serca, a jego wyniki opublikowano w 1995 roku



Rycina 3. Badanie SMILE (*Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation*) — porównanie wpływu stosowania zofenoprilu i placebo na częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyną u chorych z ostrym zawałem serca (leczenie rozpoczęto w ciągu pierwszych 24 h) w rocznej obserwacji (źródło [21])

w prestiżowym czasopiśmie „New England Journal Medicine”. Badaniem objęto 1556 chorych z ostrym zawałem ściany przedniej, którzy nie zostali poddani leczeniu trombolitycznemu. Wykazano, że leczenie zofenoprilem (rozpoczęte w ciągu 24 h od wystąpienia zawału serca), w porównaniu z podawaniem placebo, jest związane ze zmniejszeniem częstości rozwoju niewydolności serca i zgonów już w czasie pierwszych 6 tygodni obserwacji, a w obserwacji rocznej wiązało się z 29-procentowym zmniejszeniem śmiertelności z wszystkich przyczyn (ryc. 3) [21].

W badaniu SMILE-2 porównano profil bezpieczeństwa stosowania zofenoprilu i lisinoprilu u 1204 chorych z ostrym zawałem serca, u których leczenie inhibitorem ACE rozpoczęto w ciągu 12 godzin od zakończenia leczenia trombolitycznego i kontynuowano przez 42 dni. W badaniu tym wykazano między innymi częstsze występowanie ciężkiej hipotonii ortostatycznej związanej ze stosowaniem inhibitora ACE w grupie otrzymującej lisinopril w porównaniu z grupą przyjmującą zofenopril. Efekt ten był widoczny zarówno w ciągu pierwszych 48 godzin leczenia, jak i w dłuższym okresie obserwacji. Nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie śmiertelności między porównywanymi grupami [22].

W kolejnym badaniu wchodzącym w skład programu SMILE — badaniu SMILE-ISCHEMIA — wykazano, że stosowanie zofenoprilu w porównaniu z placebo u 349 chorych po przebytych zawałach serca (z frakcją wyrzutową [EF, *ejection fraction*] > 40%) jest związane ze zmniejszeniem częstości nawrotów niedokrwienia (oceniana łącznie częstość: nowych istotnych zmian ST-T w 24-godz. EKG, nowych zmian

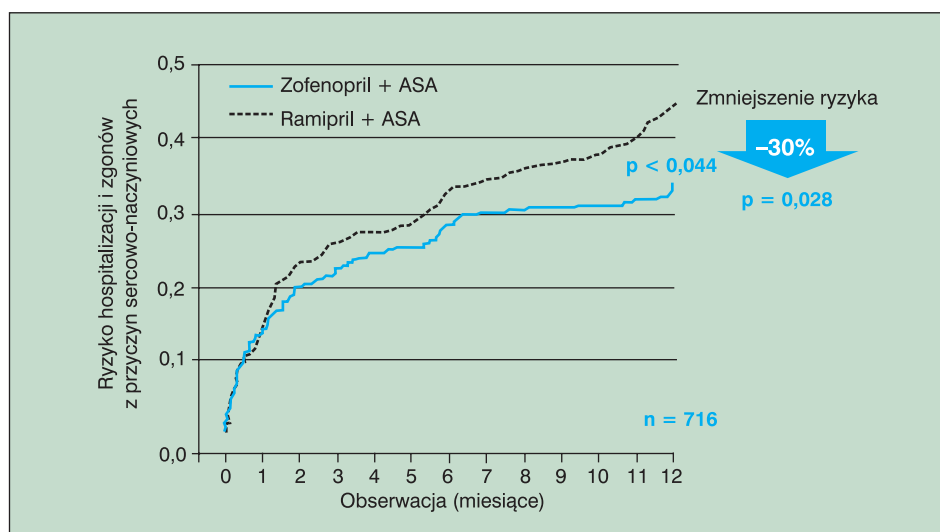
w spoczynkowym EKG lub objawów dławicowych podczas testu wysiłkowego, ponownego zawału serca, konieczności rewaskularyzacji z powodu dławicy), a także ze zmniejszeniem częstości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w trwającej 6 miesięcy obserwacji.

Należy ponadto odnotować rezultaty badania SMILE-4, którego wyniki opublikowano bieżącym w roku [23], a którego celem było porównanie wpływu stosowania zofenoprilu (30 mg 2 ×/d.) i kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) ze stosowaniem ramiprilu (5 mg 2 ×/d.) i ASA na częstość hospitalizacji i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (złożony punkt końcowy) u 716 chorych z ostrym zawałem serca (leczenie rozpoczęto w ciągu pierwszych 24 h) i dysfunkcją lewej komory serca (objawy kliniczne i/lub EF < 45% w badaniu echokardiograficznym) w rocznej obserwacji.

Wykazano, że stosowanie zofenoprilu, w porównaniu ze stosowaniem ramiprilu, w trwającej rok obserwacji wiązało się z [23]:

- 30-procentowym zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — główny punkt końcowy (ryc. 4);
- 35-procentowym zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- nieistotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;

Podsumowując, należy podkreślić, że wyniki badań wchodzących w skład programu SMILE wskazują na korzyści ze stosowania omawianego inhibitora ACE u chorych z ostrym zawałem serca.



Rycina 4. Badanie SMILE 4 — porównanie wpływu stosowania zofenoprilu i kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) ze stosowaniem ramiprilu i ASA na częstość hospitalizacji i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (złożony punkt końcowy) u chorych z ostrym zawałem serca (leczenie rozpoczęto w ciągu pierwszych 24 h) i dysfunkcją lewej komory serca (objawy kliniczne i/lub frakcja < 45% w badaniu echokardiograficznym); w rocznej obserwacji (źródło [23])

PODSUMOWANIE

W prezentowanym artykule szczegółowo omówiono badania z zastosowaniem inhibitora ACE — zofenoprilu, w których wykazano nie tylko skuteczność hipotensyjną, ale także korzyści ze stosowania tego leku u chorych z ostrym zawałem serca. Należy podkreślić, że liczne badania z zastosowaniem tego i innych inhibitorów ACE — będące przedmiotem metaanaliz, z których dwie wyżej przedstawiono — przyczyniły się do powstania bardzo szerokiej listy sytuacji klinicznych, w których wskazane jest stosowanie inhibitorów ACE.

PIŚMIENICTWO

- Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009.
- Prejbisz A. Duże badania kliniczne. W: Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009: 583–632.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
- Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
- Zannad F., Matzinger A., Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 633–643.
- Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2007; 7: 17–24.
- Malacco E., Piazza S., Omboni S. Zofenopril versus lisinopril in the treatment of essential hypertension in elderly patients: a randomised, double-blind, multicentre study. *Clin. Drug. Invest.* 2005; 25: 175–182.
- Mallion J.M. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press. Suppl.* 2007; 2: 13–18.
- Leonetti C., Rappelli A., Omboni S. A similar 24-h blood pressure control is obtained by zofenopril and candesartan in primary hypertensive patients. *Blood Press. Suppl.* 2006; 1: 18–26.
- Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press Suppl.* 2007; 2: 7–12.
- Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press. Suppl.* 2007; 2: 25–30.
- Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl.* 2007; 2: 19–24.
- Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
- Kaplan N.M. Nadciśnienie tętnicze — aspekty kliniczne. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
- Opolski G., Filipiak K. Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2000.
- Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
- Danchin N., Cucherat M., Thuillez C. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 787–796.
- Thompson A.M., Hu T., Eshelbrenner C.L. i wsp. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 913–922.
- Borghi C., Bacchelli S., Degli Esposti D. i wsp. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 1965–1977.
- Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 80–85.
- Borghi C., Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am. Heart J.* 2003; 145: 80–87.
- Borghi C., Ambrosioni E., Novo S. i wsp. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin. Cardiol.* 2012; 35: 416–423.