

SOUČASNÝ POHLED NA NEMOCNÉHO SE ZVÝŠENÝM KARDIOVASKULÁRNÍM RIZIKEM

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC.¹, prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC.²

¹1. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

²Interní kardiologická klinika, FN Brno

Je podán přehled postupů v primární péči u vysoce rizikových nemocných a v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění s rizikem vzniku či recidiv postižení srdečně-cévní soustavy. Kromě nefarmakologických postupů je zdůrazněna farmakologická léčba: inhibitory systému renin-angiotenzin – ACE inhibitory a sartany, betablokátory, antiagregační léčba kyselinou acetylosalicylovou s clopidogrelem a podání statinů.

Klíčová slova: inhibitory ACE, sartany, betablokátory, kyselina acetylosalicylová, clopidogrel, statiny.

CURRENT OPINION ON PATIENTS WITH INCREASED CARDIOVASCULAR RISK

Authors present a review of algorithms in primary prevention of high-risk patients and secondary prevention of cardiovascular diseases. Besides nonpharmacological methods the pharmacotherapy is emphasized: renin-angiotensin system inhibitors – ACE-inhibitors and sartans, beta-blockers, antiplatelet treatment, acetylosalicylic acid with clopidogrel and statins.

Key words: ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta-blockers, acetylosalicylic acid, clopidogrel, inhibitors 3HMG CoA reductase.

Interní Med. 2006; 5: 214–218

Kardiovaskulární onemocnění zůstávají ve většině vyspělých zemí světa hlavní příčinou úmrtí. Preventivní a léčebná opatření v průběhu několika posledních desetiletí podstatně zlepšila prognózu nemocných. Ve většině vyspělých zemí je dnes samozřejmou součástí léčby ischemické choroby srdeční snaha o maximální revaskularizaci pomocí angioplastiky s nebo bez stentu, nebo aorto-koronárním bypassesem. Následná sekundárně preventivní léčba má za cíl oddálit další progresi a manifestaci onemocnění. Tato léčba zahrnuje rutinní podávání inhibitorů ACE nebo antagonistů pro angiotenzin II (sartanů), betablokátorů, antiagregační léčbu a kontrolu cholesterolu statiny. Tato farmakologická prevence také příznivě ovlivňuje nemocné s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Nastává tak posun v léčbě směrem od ischemické choroby srdeční (sekundární prevence) k rizikovým nemocným – primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (2, 4, 7, 13).

Etiologie infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody a ischemické choroby dolních končetin je podobná a studie z poslední doby ukázaly, že některé způsoby léčby zabraňují nejen koronárním příhodám a revaskularizaci, ale i ischemickým cévním mozkovým příhodám a ischemické chorobě dolních končetin (4). Při odhadu KV rizika lze použít tabulek SCORE, které byly již opakovaně publikovány (2, 7, 10).

Rizikové nemocní jsou ti, kteří mají prokázanou ischemickou chorobou srdeční, ischemickou chorobou dolních končetin nebo cévní mozkovou příhodu ischemického původu, a dále asymptomatické jedinci v důsledku kumulace rizikových faktorů vedoucích

k desetiletému riziku fatální KV příhody $\geq 5\%$ při stávajícím věku pacienta (nebo při extrapolaci do 60 let věku). Riziko výrazně zvyšuje diabetes mellitus, kdy u mužů je vypočtené riziko třeba násobit 2x a u žen 4x. Za vysoce rizikové jsou považováni i nemocní s extrémními hodnotami některých izolovaných rizikových faktorů: celkový cholesterol ≥ 8 mmol/l, LDL-cholesterol ≥ 6 mmol/l, krevní tlak $\geq 180/110$ mmHg (7).

Z nefarmakologických opatření, která musí předcházet farmakologické léčbě nebo musí být s ní zahajována, patří absolutní zákaz kouření, redukce hmotnosti u jedinců, kteří mají body mass index nad 25 kg/m^2 či jedinců s abdominální obezitou (obvod pasu $> 102 \text{ cm}$ u mužů a $> 88 \text{ cm}$ u žen), dále doporučujeme pravidelný tělesný pohyb, snížení konzumace alkoholu (7, 35).

Na základě medicíny postavené na důkazech (EBM) máme 4 základní farmakologické přístupy k těmto nemocným: zábranu vzniku či působení angiotenzinu II (inhibitory ACE a blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II – sartany), blokádu beta receptorů (BB), snížení agregace trombocytů kyselinou acetylosalicylovou (ASA) a thienopyridiny a snížení hladin LDL-cholesterolu statiny (7, 10, 13).

Blokáda renin-angiotenzinového systému

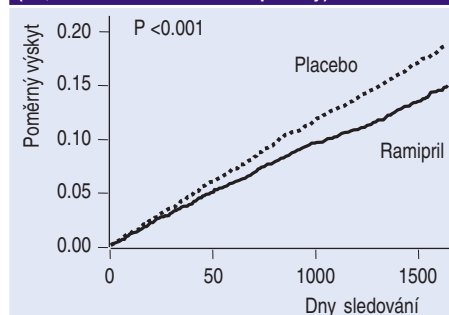
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu jasně ukázaly svůj příznivý vliv na mortalitu i morbiditu nemocných se srdečním selháním, hypertenzí, diabetickou i nediabetickou nefropatií a stavů po infarktu myokardu (15, 16, 19, 23).

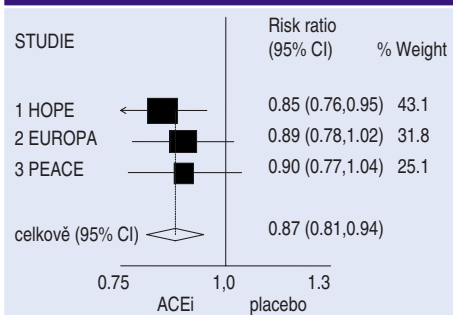
Změnu v pohledu na ACE-I v sekundární prevenci přinesly výsledky studie HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation Study). Studie sledovala 9 541 nemocných starších 55 let, kteří buď museli mít prokázané kardiovaskulární onemocnění (ischemickou chorobu srdeční, mozkovou cévní příhodu či ischemii dolních končetin), a/nebo museli mít diabetes mellitus a alespoň jeden rizikový faktor ICHS. Nemocní byli randomizováni do ramiprilové (10 mg) nebo placebové skupiny a měli povolenu základní léčbu (ASA, BB). Celková průměrná doba sledování byla 4,5 let. Kombinovaný primární výsledek byl výskyt infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin (33) (obrázek 1).

Ramipril signifikantně snížil mortalitu, výskyt infarktu myokardu a cévních mozkových příhod u pacientů s vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.

Výsledky studie HOPE potvrdily i následující studie EUROPA a PEACE s perindopilem a trandolapilem (tabulka 1, obrázek 2) (1, 19, 26, 28, 29, 31, 33).

Obrázek 1. HOPE. Primární cíl (IM, CMP nebo úmrtí z KV příčiny)



Obrázek 2. ACE-I u ICHS: Metaanalýza: Celková mortalita


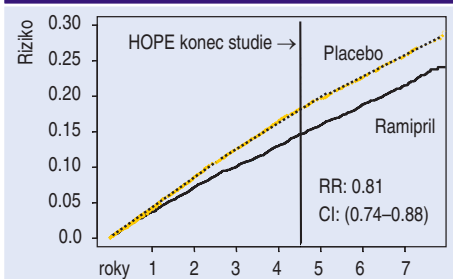
V současnosti je v běhu studie ONTARGET, která srovnává vliv ramiprilu a telmisartanu a jejich kombinace u nemocných s vyšším rizikem kardiovaskulárního postižení (34).

Zajímavá je studie HOPE-TOO, kde po odslepení a převedení všech nemocných na léčbu ramipilem bylo sledováno 68 % nemocných v primárním cíli studie HOPE (IM, CMP nebo úmrtí z KV příčin) a také byl sledován výskyt nového diabetes mellitus. Závěr byl, že z léčby ramipilem ve studii HOPE přetrval příznivý efekt dalších 2,5 let otevřeného pokračování (KV úmrtí, CMP). Prevence vzniku IM a nového diabetes mellitus byla i v otevřené fázi větší u nemocných již léčených ramipilem (6, 8) (obrázek 3).

Betablokátory

Betablokátory v sekundární prevenci po infarktu myokardu jsou zkoumány již několik desítek let. Norská studie s timololem prokázala snížení celkové úmrtnosti o 39 %, počet reinfarktů byl nižší o 28 %, ve studii BHAT (Beta Blocker Heart Attack Trial), která sledovala skoro 4 000 nemocných, byla celková úmrtnost snížena o 26 %. Při podrobnějším rozboru preventivních studií po infarktu myokardu zjistíme, že nejvíce z léčby betablokátory budou mít užitek nemocní starší 60 let, trpící komorovými extrasystolami a arytmiemi. Podávání BB je základní léčbou v sekundární prevenci po IM. Z farmakologických vlastností jsou v sekundární prevenci výhodné beta 1 selektivní, dlouhodobě působící, lipofilní betablokátory jako např. betaxolol a ametoprolol (30).

V léčbě chronického srdečního selhání jsou doporučeny jednoznačně též betablokátory, přidané

Obrázek 3. HOPE / HOPE-TOO: Primární cíl

Tabulka 1. Srovnání studie HOPE, EUROPA a PEACE

parametr	HOPE (n = 9 297)	EUROPA (n = 12 218)	PEACE (n = 8 290)
vyřazeno v run in	1 035 (9,8 %)	1 437 (10,5 %)	neuvedeno
ženy (%)	27	15	18
věk (roky)	66	60	64
infarkt myokardu (%)	53	65	55
hypertenze (%)	47	27	45
diabetes mellitus (%)	38	12	17
hyperlipoproteinémie (%)	66	63	neuvedeno
CABG při randomizaci (%)	25,8	29,4	39
PTCA při randomizaci (%)	18,0	29,3	42
antiagregancia (%)	76	92	91
betablokátory (%)	39	62	60
hypolipidémika (%)	29	58	70
mortalita na placebo (%)	12,2	6,9	8,1
mortalita na aktivní léčbě (%)	10,3	6,1	7,2
doba trvání studie (roky)	4,5	4,2	4,8
roční mortalita na placebo (%)	2,7	1,6	1,7
roční mortalita na aktivní léčbě (%)	2,3	1,5	1,5
začátek studie	XII/93	X/97	XI/96
konec studie	IV/99	III/03	XII/03
sledovaný lék	ramipril 10 mg	perindopril 8 mg	trandolapril 4 mg

k ACE-I či AIIA. Měli bychom vyloučit neretardované formy metoprololu, které ve studii COMET byly horší než carvedilol. Pacient musí být klinicky stabilizován na zavedené konvenční medikaci srdečního selhání (inhibitory ACE, diuretika, event. digoxin). Pacienti ve funkční třídě NYHA IV musí být hemodynamicky stabilizováni (tzn. na perorální diuretické léčbě) (24, 30).

Zajímavá byla prezentace studie BETACAR, která srovnávala carvedilol a betaxolol u nemocných se srdečním selháním NYHA II-IV a erekční frakcí (EF) pod 35 % u 255 nemocných. V primárním cíli zvýšení ejekční frakce byly oba betablokátory srovnatelné, stejně jako v sekundárních cílech, tzn. výskytu IM, mortalitě, kvalitě života či toleranci zátěže (12).

Antiagregační léčba

Trombotické komplikace, jejichž podkladem je vznik trombu v postižené tepně, jsou jednou z nejčastějších příčin celkové úmrtnosti a také nemocnosti. K tvorbě trombu je zapotřebí trombogenní povrch (poškozený endotel), zvýšená adheze, aktivace a agregace destiček a spuštění mechanismů srážlivosti od aktivace trombinu až po vznik stabilizovaného fibrinu.

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

představuje velmi účinnou látku s antiagregačním účinkem, a navíc látku velmi levnou, což jistě není zanedbatelné. Její podání je indikované u všech nemocných s akutním IM a měla by být podána co nejdříve, to znamená již při podezření na akutní příhodu, a podávána prakticky trvale, samozřejmě s výjimkou její nesnášenlivosti. Dlouhodobá léčba

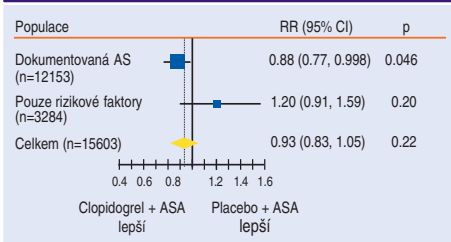
ASA výrazně snižuje riziko reinfarktu nebo úmrtí a je indikovaná prakticky u všech nemocných s ICHS. V několika randomizovaných placebem kontrolovaných studiích, ve kterých byli nemocní náhodně vybráni mezi 1 týdnem a 7 lety po infarktu myokardu, metaanalýza prokázala snížení kardiovaskulární mortality o 13 %, snížení nefatálních infarktů o 31 % a nefatálních cévních mozkových příhod o 42 % (3, 9, 17, 18, 22, 25).

Clopidogrel

Mechanismus účinku spočívá v inhibici fosfolipázy C a v blokádě membránových receptorů pro ADP s následnou inhibicí adheze a degranulace trombocytů se zpomalením vazby fibrinové sítě na trombocyt a zábranou uchycení trombu. Zvyšuje antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové (ASA). Jeho účinek při použití nasycovací dávky 300-600 mg nastupuje již během 2 hodin, maxima dosahuje za 3-7 dnů a přetrvává 4-10 dnů po ukončení podávání. Má méně nežádoucích účinků ve srovnání s ticlopidinem, zejména neutropenií (14).

V sekundární prevenci u aterosklerotického cévního postižení ve studii CAPRIE byl u nemocných léčených clopidogrelem (75 mg 1x denně) ve srovnání s ASA (325 mg 1x denně) nižší výskyt ischemie mozkové (o 7,3 %), ischemie dolních končetin (23,8%) a pouze nemocní po srdečním infarktu měli nižší výskyt recidiv po ASA (3,7%). Celkově však výskyt cévních příčin úmrtí byl o 8,7 % nižší po clopidogrelu (14, 24, 30).

Studie CURE prokázala u 12 549 nemocných, že clopidogrel v kombinaci s nízkou dávkou ASA podávaný nemocným s nestabilní anginou pectoris

Obrázek 4. CHARISMA: Primární cíl podle předdefinovaných kategorií

a non Q infarktem myokardu do 24 hodin po vzniku obtíží po dobu 9 měsíců snižuje o 20 % riziko následné ischemické příhody ve srovnání se samotnou ASA. Studie PCI-CURE potvrdila tyto výsledky u 2 658 nemocných léčených intervenčně (17).

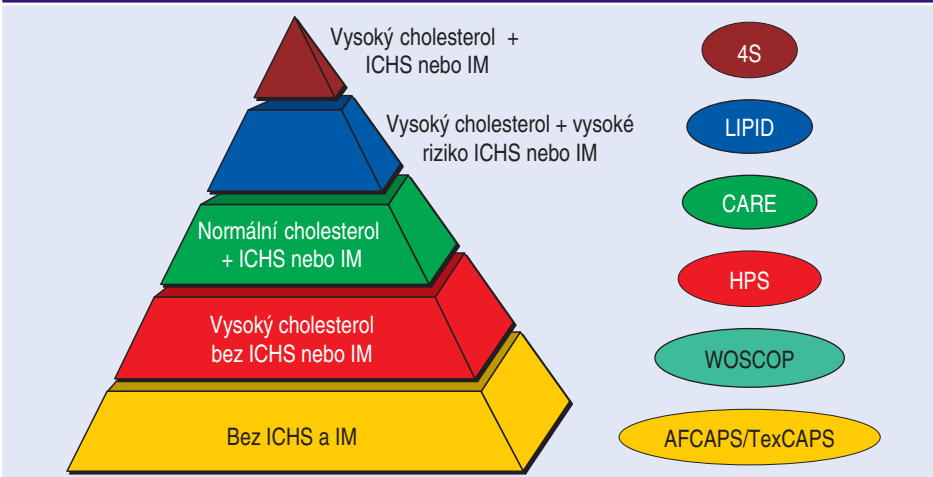
Ve studii CLARITY bylo prokázáno, že přidání clopidogrelu ke klasické léčbě akutního infarktu myokardu (AIM) po trombolýze (heparin, kyselina acetylsalicylová) zlepšuje průchodnost infarktu odpovídající uzavřené koronární artérie a snižuje výskyt ischemických komplikací (21).

Podobné výsledky ukázala studie u akutního infarktu myokardu COMMIT/CCS-2, ve které 22 960 nemocných dostalo clopidogrel 1x 75 mg a 22 891 dostávalo placebo, všichni dostávali ASA. Výskyt primárního cíle (úmrť, reinfarkt či mozková příhoda) byl signifikantně nižší po clopidogrelu než v placebové skupině (10,1 % vs 9,3 %, $p < 0,002$) (21).

Poslední studie CHARISMA, prezentovaná na kongresu ACC v Atlantě v březnu 2006, sledovala u 15 603 nemocných s prokázanou kardiovaskulární poruchou nebo s vysokým rizikem kardiovaskulární nemoci efekt přidání 75 mg clopidogrelu ke standardní léčbě kyselinou acetylsalicylovou. Primární cíl – první infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a kardiovaskulární úmrtí – se vyskytl u 6,8 % nemocných léčených clopidogrelem a u 7,3 % nemocných léčených placebem (ns). Přidání clopidogrelu ke kyselině acetylsalicylové nepřineslo prospěch nemocným v primární prevenci, avšak v sekundární prevenci byl pokles primárního cíle ze 7,9 % na 6,9 % významný ($p = 0,046$) (5) (obrázek 4).

Hypolipidemika

Skutečnost, že výskyt ICHS stoupá s koncentrací cholesterolu, je známá poměrně dlouho. Máme dnes řadu důkazů, že hlavně statiny významně snižují mortalitu i morbiditu jak v primární, tak v sekundární prevenci. Začalo to studií 4S se simvastatinem, která u výrazně rizikových nemocných s hypercholesterolemií prokázala výrazné snížení srdeční (42 %) i celkové úmrtnosti (30 %). Výsledky této studie byly následně ověřeny v dalších hypolipidemických studiích, s pravastatinem (CARE, LIPID, WOSCOPS) nebo lovastatinem (AFCAPS/TEXCAPS) (10) (obrázek 5).

Obrázek 5. Statiny – EBM důkazy

Všechny tyto studie prokázaly jednoznačný a těžko zpochybnitelný prospěch u všech skupin intervenovaných nemocných jak v primární, tak sekundární prevenci. Vedle schopnosti účinně ovlivnit metabolismus lipidů mají statiny i řadu dalších účinků. Léčba statiny má vliv na skladbu a funkci buněčných membrán, ovlivňuje hemokoagulaci a vnitřní trombolytickou aktivitu, zlepšuje funkci endoteliálních buněk, omezuje proliferaci a aktivitu buněk hladkého svalstva a řadu dalších. Hypolipidemická léčba vede ke stabilizaci sklerotických plátů, snižuje obsah lipidů v těchto plátech a vede k jejich přeměně na pláty stabilní, které jsou méně náchylné k prasknutí a ke vzniku akutní trombózy (10).

Několika slovy se zmíníme o hypolipidemické studii Heart Protection Study.

Jednalo se o multicentrickou, dvojité slepou randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, do které bylo zařazeno přes 20 000 nemocných. Hlavním cílem bylo posoudit v primární i sekundární prevenci vliv léčby simvastatinem (40 mmg) na mortalitu a morbiditu vysoce rizikových nemocných bez ohledu na hodnoty celkového cholesterolu. Do studie byli zařazeni nemocní ve věku od 40 do 80 let se zvýšeným rizikem úmrtí na ICHS, tedy nemocní s prodělaným infarktem myokardu, jinou formou ICHS, nemocní s postižením nekoronárních tepen, diabetici a léčení hypertonici. Do studie mohli být zařazeni pouze nemocní s hodnotami celkového cholesterolu vyššími než 3,5 mmol/l. V průběhu pětileté léčby došlo ke snížení celkové mortality o 12 % a kardiovaskulární o 17 %. Při léčbě simvastatinem došlo k statisticky významnému snížení kardiovaskulárních příhod o 24 % (36).

Řada studií s atorvastatinem u vysoce rizikových nemocných též ukázala příznivý vliv podávání statinů. Např. studie TNT ukázala, že další snížení plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu u nemocných s ICHS je oprávněné a že do budoucna bude platit u nemocných s ICHS pro LDL-cholesterol „čím níže, tím lépe“, i když profesor B. Pitt ve svém editoriale k této studii upozorňuje na skutečnost, že závěry TNT bude třeba ověřit před oficiálním prohlášením, že je vhodná co nejnížší plazmatická koncentrace LDL. Dále uvádí vhodnost kombinací léčby dyslipidemie s fibráty, ezetimibem, HDL mimetiky a inhibitory proteinu nesoucího estery cholesterolu (CETP-cholesterol ester transfer protein) a nakonec uvádí, zda-li nebude vhodnější pro sledování KV rizika sledovat poměr APO B/APO A1 nežli LDL-cholesterol (10).

Závěr

Nemocní, kteří mají zvýšené kardiovaskulární riziko více jak 5 % dle klasifikace SCORE či nemocní s již prodělanou cévní příhodou ischemické etiologie, jasně profitují z podání blokátorů systému renin-angiotenzin-aldosteron (inhibitorů ACE či sartanů), betablokátorů, antiagregační léčby kyselinou acetylsalicylovou a statinů. U pacientů s již prodělanou vaskulární příhodou – sekundární prevence – přidáváme do antiagregační léčby clopidogrel na dobu 12 měsíců po akutní koronární příhodě bez ST elevací a na dobu 6–9 měsíců po intrakoronárním stentu.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

Literatura

1. Arnold JMO, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003; 107: 1284–1290.
2. Backer G, Ambrosioni E, Borch-Jensen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–1610.
3. Bělohávek J, Aschermann M. Kyselina acetylsalicylová a ACE inhibitory u kardiaků – fenomén pejska a kočky? *Vnitřní Léč* 2002; 48: 695–697.

4. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–1840.
5. Bhat DL, Keith AA, Fox MB et al. For the CHARISMA study investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: published at www.nejm.org on Mar 12, 2006.
6. Bosch J. Extended follow-up of the ramipril component of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE-TOO). Presented at the ESC Congress 2003; Vienna, Austria. Clinical Trial Update III Hypertension/Prevention, Presentation No 3711.
7. Cífková R, a spol. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku Společné doporučení českých odborných společností *Cor Vasa* 2005; 47 (9-Suppl): 3–14.
8. Cífková R. Studie HOPE a MICROHOPE. *Kapit.kardiol* 2001; 3: 30–31.
9. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 2002; 324, 7329: 71–86.
10. Česka R. a spol. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. Praha Triton 2005: 343.
11. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337.
12. Figulla HR, Krzeminska-Pakula M, Wrabec K, et al. Betaxolol is equivalent to carvedilol in patients with heart failure NYHA II or III Result of a randomized multicenter trial (BETACAR Trial). *Int J Cardiol.* 2006; 108: in press.
13. Grundy SM, Cleeman Jr, Merz NB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
14. Hradec J. Clopidogrel – antiagregans nové generace a studie CAPRIE. *Remedia* 1997; 7: 383–385.
15. Krupička J. Nové indikace v použití inhibitorů ACE. *Remedia* 2002; 12: 117–121.
16. Linhart A. ACE-inhibitory a blokátory AT1 – receptorů v aktuální kardiovaskulární farmakoterapii – *Kardiol Rev* 2003; 4: 25–30.
17. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. *Europ Heart J* 2004; 25: 166–181.
18. Penka M. Kyselina acetylsalicylová – je nám vše jasné? Spíše není. *Vnitřní Lék* 2002; 48: 698–700
19. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction – may they rest in peace? *N Engl J Med.* 2004; 351: 2115–2117.
20. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528–532.
21. Sabatine MS, Cannon ChP, Gibson CM, et al. Addition of Clopidogrel to aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation (CLARITY). *N Eng J Med* 2005; 352: 1179–1189.
22. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–808.
23. Špaček R. Inhibitory ACE v léčbě a sekundární prevenci infarktu myokardu. *Remedia* 2002; 12: 102–107.
24. Špinar J, Vítovec J, Kubecová L, Pařenica J. Klinické studie v kardiologii. *Grada* 2001: 485 s.
25. Špinar J, Vítovec J. ASA – je nám vše jasné? *Vnitřní Lék* 2002; 48: 781–790.
26. Špinar J, Vítovec J. EUROPA přepisuje guidelines. *Kardiol rev* 2003; 5: 191–193.
27. Štefja M. Clopidogrel v léčbě akutního koronárního syndromu. *Kardiol Rev* 2001; 3: 184.
28. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
29. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2058–2068.
30. Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. *Grada* 2004; 248 s.
31. Widimský P. Studie EUROPA: Úspěch perindoprilu a české kardiologie. *Cor Vasa* 2004; 46: 7–8.
32. Widimský P, Janoušek S, Vojáček J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního infarktu myokardu (Q-typ/s elevacími ST/raménkovým blokem). *Cor Vasa* 2002; 44: K123–143.
33. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. The 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.
34. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2003; 89 (Suppl 1): 18–25.
35. Zanchetti A for the guidelines committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hyperten* 2003; 21: 1011–1023.
36. Widimský J. Studie MRC/BHF- Heart Protection Study *Cor Vasa* 2002; 44: 161–165.