

# 10 powodów, dla których warto zastosować peryndopryl w leczeniu nadciśnienia tętniczego

10 reasons why perindopril should be preferential drug in treatment of hypertension

dr n. med. Justyna Pordzik, dr hab. n. med. Marek Postuła

Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT), Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

## POWÓD 1.

### Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu a efekt działania

Peryndopryl cechuje się długim czasem działania, co zapewnia 24-godziną kontrolę ciśnienia tętniczego. Stężenie maksymalne aktywnego metabolitu, peryndoprylatu, osiągnięte jest po 3–7 h. Peryndoprylat wykazuje dwufazową kinetykę eliminacji z okresami półtrwania wynoszącymi 3–10 h dla głównej fazy eliminacji i 30–120 h dla powolnej eliminacji na skutek usuwania z połączeń z tkankowym enzymem konwertującym angiotensynę (ACE). To ostatnie wynika z wysokiej lipofilności leku, co przekłada się zarówno na miejscowe zahamowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone system*) w sercu, mózgu, nerkach czy ścianie naczyń krwionośnych, jak i na większą selektywność dla miejsc wiążących bradykininę. Dla porównania ramipryl cechuje się trójfazową kinetyką eliminacji, a zasadniczy okres półtrwania wynosi 2–4 h, zaś faza przedłużona przekracza 50 h [1–7]. W przypadku terapii peryndoprylem w celu uzyskania maksymalnego działania hipotensyjnego nie zachodzi potrzeba stopniowego zwiększania dawki leku. Dodatkowo ryzyko wystąpienia nadmiernej hipotensji związanej z pierwszą dawką mogącej prowadzić do upośledzenia perfuzji narządowej jest niższe niż w przypadku pozostałych inhibitorów

ACE [8, 9]. Z uwagi na łagodny początek działania peryndopryl wydaje się bezpieczniejszym wyborem u pacjentów z zaburzeniami hemodynamicznymi po zawale serca, tendencją do hipotensji, w przypadku współistnienia niewydolności serca, przewlekłej niewydolności nerek oraz u osób, u których występują omdlenia czy zaburzenia równowagi – przy odwodnieniu, chorobie Parkinsona, cukrzycy, diecie niskosodowej czy diecie z wykluczeniem wodorowęglanów [8].

## POWÓD 2.

### Wysoka „tkankowość” peryndoprylu

Ponad 90% enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (ACE) znajduje się w tkankach, a zaledwie 10% – w osoczu [10]. Aktywacja frakcji tkankowej ACE jest związana z dysfunkcją śródbłonna oraz zachwianiem równowagi pomiędzy czynnością rozszerzającą i kurczącą naczyń, wzrostem komórek mięśni gładkich, stanem zapalnym, stresem oksydacyjnym w obrębie ściany naczyń oraz miejscowym nasileniem syntezy angiotensyny II i degradacji bradykininy. Konsekwencją tego łańcucha zdarzeń jest zwiększenie ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [11]. Pierwotnym miejscem zahamowania aktywności ACE są tkanki obwodowe – i z tego wynika przewaga inhibitorów ACE o wysokim powin-

wactwie tkankowym, czyli tak zwanych tkankowych, nad osoczowymi inhibitorami ACE. Poszczególne inhibitory ACE znacznie różnią się między sobą, jeśli chodzi o powinowactwo w stosunku do tkankowej frakcji ACE [12–15]. Względne powinowactwo do wiązania tkankowej frakcji ACE przedstawia się następująco: chinaprylat = benazeprylat > ramiprylat > peryndoprylat > lizynopryl > enalapryl > fozynopryl > kaptopryl. Z kolei stopień wiązania tkankowego ACE dla peryndoprylu wynosi 17%, a dla ramiprylu 11% [11–16].

### POWÓD 3.

#### Różnice dotyczące wpływu na bradykininę

Silniejszy efekt peryndoprylu w porównaniu z pozostałymi lekami należącymi do grupy inhibitorów ACE może wynikać z większego powinowactwa tkankowego oraz większej selektywności dla miejsc wiążących bradykininę w obrębie ACE [1, 4, 6]. Selektywność tę dla poszczególnych inhibitorów ACE można uszeregować malejąco w następujący sposób: peryndopryl > ramipryl > chinapryl > trandolapryl > enalapryl. Peryndopryl cechuje się najwyższą selektywnością w stosunku do miejsc wiążących bradykininę w obrębie ACE (stosunek 1,44), natomiast enalapryl – najmniejszą (stosunek 1,00), co wiąże się z 50-procentowym wyższym powinowactwem dla miejsc wiążących bradykininę [6].

### POWÓD 4.

#### Znaczenie efektu bradykininowego

Peryndopryl cechuje się wyższą selektywnością w stosunku do miejsc wiążących bradykininę, która wykazuje działanie hamujące apoptozę zarówno w stosunku do komórek śródbłonna, jak i kardiomiocytów [17]. Co więcej, zahamowanie degradacji bradykininy uważane jest za jeden z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za efekt kardioprotekcyjny i może stanowić mechanizm odpowiedzialny za istotną redukcję sercowo-naczyniowych punktów końcowych [16].

### POWÓD 5.

#### Effekt plejotropowy peryndoprylu

Po podaniu inhibitorów ACE obserwuje się występowanie działań plejotropowych u pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i współistniejącą chorobą niedokrwinną serca, które są niezależne od stopnia

redukcji ciśnienia tętniczego. Peryndopryl, na tle innych inhibitorów ACE, cechuje się silnymi właściwościami przeciwzapalnymi, antyoksydacyjnymi, przeciwmiażdżycowymi, przeciwzakrzepowymi oraz profibrynolitycznymi. Ponadto wykazano, że peryndopryl hamuje apoptozę komórek, procesy włóknienia oraz pobudza wydzielanie tlenu azotu, co jest silniej wyrażone niż w przypadku pozostałych inhibitorów ACE [17–22]. Leczenie peryndoprylem wiązało się z silniejszym zahamowaniem apoptozy komórek śródbłonna w porównaniu z pozostałymi inhibitorami ACE (enalaprylem, chinaprylem oraz trandolaprylem;  $p < 0,001$ ) oraz ramiprylem ( $p = \text{NS}$ , ale różnica wynosi 3,2% na korzyść peryndoprylu). Plejotropowe właściwości peryndoprylu mogą się przekładać na poprawę kliniczną, hemodynamiczną oraz redukcję sercowo-naczyniowych punktów końcowych w porównaniu z innymi inhibitorami ACE. Wyniki metaanalizy badań klinicznych w trakcie 4-letniej obserwacji blisko 30 tysięcy pacjentów wykazały, że leczenie peryndoprylem wiązało się z redukcją śmiertelności całkowitej (HR, *hazard ratio* = 0,89; 95% CI: 0,82–0,96;  $p = 0,006$ ), śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,85; 95% CI: 0,76–0,95;  $p = 0,004$ ), zawału serca niezakończonego zgonem (HR = 0,80; 95% CI: 0,71–0,90;  $p = 0,001$ ), udaru mózgu (HR = 0,82; 95% CI: 0,74–0,92;  $p = 0,002$ ) oraz niewydolności serca (HR = 0,84; 95% CI: 0,72–0,96;  $p = 0,015$ ) [23]. Należy zaznaczyć, że u pacjentów z niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową leczenie peryndoprylem przynosiło podobne korzyści jak leczenie ramiprylem (HR = 1,00; 95% CI: 0,8%–1,24%) [24].

### POWÓD 6.

#### Mechanizm działania a profil bezpieczeństwa

Główne działania niepożądane związane z fizjologicznymi oraz farmakologicznymi efektami inhibitorów ACE wynikają z zahamowania tkankowego ACE oraz miejscowego zmniejszenia stężenia angiotensyny II lub zwiększonego stężenia bradykininy w wyniku zahamowania jej rozpadu [25]. Z uwagi na wspomniane różnice dotyczące powinowactwa do tkankowego ACE poszczególne inhibitory ACE mogą się cechować odmiennym profilem działań niepożądanych, a co za tym idzie – różnym profilem bezpieczeństwa. Nie istnieją co prawda randomizowane badania kliniczne, które porównywałyby bezpośrednio częstość występowania poważnych działań niepożądanych po podaniu inhibitorów ACE, ale z wyników

dużych badań klinicznych wynika, że u pacjentów po przebytych zawałach serca obserwowano znaczne różnice pomiędzy poszczególnymi przedstawicielami grupy inhibitorów ACE. W badaniu HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial*) odsetek przerwania leczenia z powodu kaszlu w trakcie terapii ramiprylem wynosił 7,3%, a w badaniu EUROPA (*European Trial on Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*) – 2,7% [26, 27].

## POWÓD 7.

### Efekt bradykininowy a kaszel

Powszechne przekonanie dotyczące znaczenia podwyższonych stężeń bradykininy w patomechanizmie występowania kaszlu po podaniu inhibitorów ACE nie znajduje potwierdzenia w wynikach badania EUROPA ani badania PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*), w których odsetek przerwania leczenia z powodu kaszlu nie przekraczał 3% [26, 28]. W badaniu PERTINENT terapia peryndoprylem powodowała przywrócenie stężenia bradykininy, które obserwuje się u zdrowych osób, co może tłumaczyć widoczną w wielu badaniach klinicznych niższą częstość występowania kaszlu u pacjentów przyjmujących peryndopryl. Na tej podstawie postuluje się, że wyższe stężenia bradykininy mogą odpowiadać za zmniejszenie częstości występowania kaszlu indukowanego inhibitorami ACE [29].

## POWÓD 8.

### Dodatkowe właściwości peryndoprylu

Antagoniści receptorów B<sub>2</sub> dla bradykininy wykazują przeciwstawny wpływ na aktywność śródbłonkowej syntetazy tlenu azotu (eNOS) obserwowany po zahamowaniu ACE. Z tego względu wydaje się, że inhibitory ACE działają również poprzez zahamowanie degradacji bradykininy [30]. Potwierdzeniem tej hipotezy jest fakt, że peryndopryl zwiększa stężenie bradykininy w dawkach niższych od tych wpływających na stężenie angiotensyny II. Wykazano, że terapia peryndoprylem w większym stopniu wpływa na aktywność oraz ekspresję eNOS w porównaniu z pozostałymi inhibitorami ACE, co może odpowiadać za dodatkowy efekt hipotensyjny [30]. Stosowanie peryndoprylu jest związane ze zmniejszoną śmiertelnością u pacjentów w ostrej fazie zawału serca w porównaniu ze stosowaniem innych inhibitorów ACE. Częściowo można to wytłumaczyć istotnym zwiększeniem ekspresji

eNOS w aorcie w porównaniu z terapiami innymi inhibitorami ACE (p = NS vs trandolapryl; p < 0,05 vs ramipryl; p < 0,01 vs chinapryl; p < 0,001 vs enalapryl); zwiększeniem aktywności eNOS w aorcie (p = NS vs chinapryl; p < 0,05 vs trandolapryl oraz ramipryl; p < 0,01 vs enalapryl), zwiększeniem ekspresji eNOS w kardiomiocytach (p < 0,05 w porównaniu z enalaprylem i chinaprylem vs wartości wyjściowe; p < 0,01 w porównaniu z ramiprylem vs wartości wyjściowe; p < 0,001 w porównaniu z peryndoprylem oraz trandolapryl vs wartości wyjściowe) oraz aktywności eNOS (p < 0,05 w porównaniu z enalaprylem vs wartości wyjściowe; p < 0,01). Wykazano, że zwiększenie ekspresji eNOS poprawia tolerancję mięśnia serca na uszkodzenie poreperfuzyjne, a zwiększenie stężenia tlenu azotu obniża odpowiedź inotropową oraz chronotropową zależną od receptorów β-adrenergicznych, co przekłada się na działanie kardioprotekcyjne wobec zwiększonego stężenia amin katecholowych [30, 31].

## POWÓD 9.

### Efekt peryndoprylu u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Peryndopryl oraz ramipryl należą do jedynych inhibitorów ACE, które zmniejszają częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz współistniejącą chorobą niedokrwienną serca lub wysokim ryzykiem jej wystąpienia i prawidłową funkcją lewej komory [26, 27]. Z tego względu u tych pacjentów te 2 inhibitory ACE powinny być lekami pierwszego wyboru. Warto jednak podkreślić, że badania z udziałem ramiprylu, w których udowodniono wpływ na rokowanie, przeprowadzono dekady temu, przed erą współczesnej optymalnej farmakoterapii. Wyłącznie stosowanie peryndoprylu wykazało jednoznacznie redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych leczonych zgodnie z obowiązującymi obecnie zaleceniami [26].

## POWÓD 10.

### Efekt peryndoprylu u pacjentów z niewydolnością serca

Peryndopryl jest jedynym inhibitorem ACE o udowodnionym korzystnym wpływie na chorobowość oraz śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową, która często występuje u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu PEP-

-HF (*Perindopril in Elderly People With Chronic HF*) terapia peryndoprylem wiązała się z graniczną redukcją wystąpienia pierwszorzędowych punktów końcowych po roku leczenia, redukcją złożonej śmiertelności całkowitej oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (RRR, *relative risk reduction* = 31%; 95% CI: 0,474–1,010;  $p = 0,055$ ) oraz istotną redukcją hospitalizacji z powodu niewydolności serca (RRR = 37%; 95% CI: 0,408–0,966;  $p = 0,033$ ). Ponadto obserwowano istotną poprawę klasy funkcjonalnej NYHA ( $p = 0,030$ ) oraz dystansu w 6-minutowym teście chodu ( $p = 0,011$ ) [32]. Z tego względu u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub wyso-

kim ryzykiem jej wystąpienia i prawidłową funkcją lewej komory oraz niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową peryndopryl powinien być rozważany jako lek pierwszego wyboru, nawet przed ramiprylem. Ponadto, pomimo braku zaleceń dotyczących stosowania peryndoprylu u pacjentów z niewydolnością serca z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, wykazano, że zamiana enalaprylu na peryndopryl w tej populacji pacjentów prowadzi do poprawy klasy funkcjonalnej w skali NYHA z istotnym statystycznie zmniejszeniem wymiaru końcoworozkurczowego, masy lewej komory oraz zwiększeniem frakcji wyrzutowej o 14,2% [33].

#### Wkład autorów/Authors' contributions:

J. Pordzik: przygotowanie piśmiennictwa, opracowanie oraz redagowanie tekstu; M. Postuła: redagowanie tekstu, nadzór merytoryczny.

#### Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

#### Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

#### Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoczonymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

**dr hab. n. med. Marek Postuła**

Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT),  
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1b  
tel.: (22) 116-60-61  
e-mail: mpostula@wum.edu.pl

## STRESZCZENIE

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) stanowią heterogenną grupę leków, która różni się wpływem klinicznym na pacjenta wynikającym z różnic dotyczących lipofilności, wiązania z tkankowym ACE, czasem działania, okresu połowicznego rozpadu oraz wpływu na stężenie bradykininy. Spośród inhibitorów ACE peryndopryl cechuje się unikalnymi właściwościami plejotropowymi, które są związane z selektywnością w stosunku do miejsc wiążących bradykininę oraz działaniem na syntezę tlenu azotu i apoptozę komórek śródbłonna.

**Słowa kluczowe:** peryndopryl, angiotensyna, nadciśnienie tętnicze

## ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are a heterogeneous class, varying in pharmacologic properties, which have different therapeutic impacts on patient profiles, including lipophilicity, tissue-ACE binding, duration of action, half-life, and increased bradykinin availability. Among the ACE inhibitor class, the agent perindopril, in particular, has pleiotropic effects that are not equally shared by other ACE inhibitors, including bradykinin site selectivity and subsequent enhancement of nitric oxide and inhibition of endothelial cell apoptosis.

**Key words:** perindopril, angiotensin, hypertension

**Piśmiennictwo:**

1. Unger T., Ganten D., Lang R.E.: Tissue converting enzyme and cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8(supl. 10): S75-S81.
2. Zhuo J.L., Mendelsohn F.A., Ohishi M.: Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension* 2002; 39(2 pt 2): 634-638.
3. Ferrari R.: Preserving bradykinin or blocking angiotensin II: the cardiovascular dilemma. *Dialogues Cardiovasc. Med.* 2004; 9(2): 71-89.
4. Morgan T., Anderson A.: Clinical efficacy of perindopril in hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* 1992; 19: 61-65.
5. Farnsworth A.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: target dose prescription in elderly patients. *Age Ageing.* 1998; 27(5): 653-654.
6. Ceconi C., Francolini G., Olivares A. et al.: Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 577(1-3): 1-6.
7. Watanabe K., Saito Y., Ma M. et al.: Comparative effects of perindopril with enalapril in rats with dilated cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharm.* 2003; 42(supl. 1): S105-S109.
8. Vitovec J., Spinar J.: First-dose hypotension after angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in chronic heart failure: a comparison of enalapril and perindopril. *Slovak Investigator Group. Eur. J. Heart Fail.* 2000; 2(3): 299-304.
9. MacFadyen R.J., Lees K.R., Reid J.L.: Differences in first dose response to angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure: a placebo controlled study. *Br. Heart J.* 1991; 66(3): 206-211.
10. Cushman D.W., Cheung H.S.: Concentrations of angiotensin-converting enzyme in tissues of the rat. *Biochim. Biophys. Acta Oct.* 1971; 250(1): 261-265.
11. Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D. et al.: The relevance of tissue angiotensin converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88(9A): 1L-20L.
12. Fabris B., Chen B.Z., Pupic V. et al.: Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15(supl. 2): S6-S13.
13. Ranadive S.A., Chen A.X., Serajuddin A.T.: Relative lipophilicities and structural pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Pharm. Res. Nov.* 1992; 9(11): 1480-1486.
14. Johnston C.I.: Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling. *Hypertension* 1994; 23(2): 258-268.
15. Burris J.F.: The expanding role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the management of hypertension. *J. Clin. Pharmacol.* 1995; 35(4): 337-342.
16. Lala A., McLaughlin M.A.: Do ACE inhibitors all provide the same outcomes benefits in high-risk cardiovascular patients? *Curr. Hypertens. Rep.* 2008; 10(4): 286-292.
17. Ceconi C., Francolini G., Bastianon D. et al.: Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 2007; 21(6): 423-429.
18. Watanabe K., Saito Y., Ma M. et al.: Comparative effects of perindopril with enalapril in rats with dilated cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharm.* 2003; 42(supl. 1): S105-S109.
19. Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E. et al.: Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann. Int. Med.* 2004; 141(2): 102-112.
20. Comini L., Bachetti T., Cargnoni A. et al.: Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ace inhibitors are not equivalent. *Pharmacological Res.* 2007; 56(1): 42-48.
21. Krysiak R., Sierant M., Marek B., Okopien B.: The effect of perindopril and enalapril on plasma resistin levels in normotensive patients with coronary heart disease. *Endokrynologia Polska* 2010; 61(6): 683-690.
22. Krysiak R., Okopien B.: Pleiotropic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in normotensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol. Rep.* 2008; 60(4): 514-523.
23. Brugs J.J., Ninomiya T., Boersma E. et al.: The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur. Heart J.* 2009; 30(11): 1385-1394.
24. Pilote L., Abrahamowicz M., Eisenberg M. et al.: Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10): 1303-1311.
25. Alderman C.P.: Adverse effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann. Pharmacother.* 1996; 30(1): 55-61.
26. Fox K.M.: 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(9386): 782-788.
27. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al.: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipryl, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(3): 145-153.
28. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287): 1033-1041.
29. Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J. et al.: ACE-inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc. Res.* 2007; 73(1): 237-246.
30. Cargnoni A., Comini L., Bernocchi P. et al.: Role of bradykinin and eNOS in the anti-ischaemic effect of trandolapril. *British J. Pharm.* 2001; 133(1): 145-153.
31. du Toit E.F., Genade S., Carlini S. et al.: Efficacy of ischaemic preconditioning in the eNOS overexpressed working mouse heart model. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 556(1-3): 115-120.
32. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al.: The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2338-2345.
33. Masuell M., Brusca G., Pardo A. et al.: ACE inhibitors in heart failure – switching from enalapril to perindopril. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002; 18(5): 296-302.