

сердца и артериальной гипертензией. Сердце. Пленум. (Прил.). 2008; 7 (6) [44]: 369–72.

14. Данковьева Е.Н., Затеищников Д.А. Применение зофеноприла при артериальной гипертензии. *Cons. Med.* 2010; 10: 3–6.

15. Napoli C, Sica V, de Nigris F et al. Sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148 (1): 148–53.

16. Pasini AF, Garbin U, Nova MC et al. Effect of sulphydryl and non-sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20 (4): 443–50.

17. Ambrosioni E, Borgbi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with ACE inhibition: safety considerations. *SMILE-P. Am J Cardiol* 1991; 18 (68) [14]: 101D–10D.

18. Borgbi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. 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 (1): 80–7.

19. Borgbi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)–ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007; 153 (3): 445.e7–14.

20. Borgbi C, Ambrosioni E. Double-blind, Randomized Comparison of Zofenopril vs. Ramipril in MI Patients Treated With ASA: The SMILE 4 Study and Subgroup Analysis. *Circulation* 2011; 124: A14717.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при ишемической болезни сердца: важно ли правильно выбрать препарат?

О.Д.Остроумова, В.М.Фомина

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Пациенты со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) – стенокардией и/или постинфарктным кардиосклерозом – имеют высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и нуждаются в комплексной терапии, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска [1]. В состав терапии входят дезагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β-адреноблокаторы [1]. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) служит основной мишенью для воздействия у пациентов с ИБС, особенно при сочетании с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), сердечной недостаточностью (СН) [1]. С теоретических позиций, когда мы назначаем ИАПФ при ИБС, то рассчитываем не столько на быстрый гипотензивный эффект, который достигают при блокаде плазменной РААС, сколько на органопротективные свойства ИАПФ, связанные с блокадой РААС на тканевом уровне, проявляющиеся при их длительном применении, т.е. начиная с 3–4-й недели лечения [2]. Именно органопротективные эффекты, обусловленные блокадой тканевого звена РААС, позволяют снизить опасность развития инсульта, инфаркта, замедлить развитие АГ, хронической СН и хронической почечной недостаточности, иными словами, надеяться на улучшение прогноза пациентов с разными ССЗ [2].

Являясь, по данным российских фармакоэпидемиологических исследований, самым назначаемым классом препаратов для лечения ССЗ, ИАПФ при этом также могут считаться одними из самых многочисленных по количеству представителей. К ИАПФ относят каптоприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл, беназеприл, цилазаприл, квинаприл, лизиноприл, фозиноприл, спираприл, трандолаприл, зофеноприл и др. [2]. Поэтому перед практикующим врачом стоит нелегкая задача выбора препарата внутри класса. Все ли ИАПФ имеют одинаковую (или примерно одинаковую) эффективность при ИБС?

Вначале необходимо отметить, что в крупных рандомизированных клинических исследованиях по применению ИАПФ у больных с ИБС без хронической СН и дисфункции левого желудочка (при отсутствии или наличии АГ) изучали только эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, цилазаприл (см. таблицу). Однако положительное влияние на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) было доказано только в двух исследованиях: это исследование EUROPA с использованием периндоприла и исследование HOPE с использованием рамиприла [3, 4]. В иных исследованиях, в которых применяли другие ИАПФ, четкого влияния этих препаратов на течение ИБС и степень сердечно-сосудистого риска доказать не удалось (см. таблицу).

Клинические исследования по оценке влияния ИАПФ на течение стабильной ИБС

Исследование	Препарат	Результаты
QUIET, 2001 SCAT, 2000 MERCATOR, 1994 PEACE, 2004	Квинаприл Эналаприл Цилазаприл Трандолаприл	Не выявлено достоверного влияния на: • ССС • ангиографические изменения в коронарных артериях
SECURE, 2001	Трандолаприл	↓ роста толщины интима-медиа на 37%
HOPE, 2000	Рамиприл	↓ сердечно-сосудистого риска на 22%; ↓ реваскуляризации миокарда на 15%; ↓ случаев СН на 23%; ↓ прогрессирования стенокардии на 11%
PROGRESS, 2001	Периндоприл	↓ частоты повторного инсульта на 28%; ↓ частоты СС исходов на 26%
EUROPA, 2003	Периндоприл	↓ ССС на 14%; ↓ общего сердечно-сосудистого риска на 20%

Так, при лечении эналаприлом в течение четырех лет изменений в коронарных артериях по данным ангиографии не было выявлено (исследование SCAT, 2000) [5]. Лечение квинаприлом в течение трех лет не привело к различиям во времени появления первого кардиального осложнения или в темпах прогрессирования коронарного атеросклероза по данным коронарографии (исследование QUIET) [6]. Также не было выявлено снижения смертности и частоты реваскуляризации, инфаркта миокарда (ИМ) [5]. Использование цилазаприла (MERCATOR, 1994) тоже не привело к уменьшению частоты рестенозов после коронарной ангиопластики [7].

В исследовании PEACE оценивали влияние ИАПФ трандолаприла на течение заболевания у больных со стабильной стенокардией [8]. В этом многоцентровом исследовании приняли участие более 8 тыс. больных с верифицированным диагнозом стабильной ИБС и нормальной либо незначительно сниженной функцией левого желудочка. Все участники исследования получали стандартную терапию, к которой был добавлен либо трандолаприл в дозе 4 мг/сут, либо плацебо, срок наблюдения составил 4,8 года. К сожалению, длительный прием трандолаприла не привел к снижению риска ССО и потребности в хирургическом лечении у больных со стабильной ИБС, ни по одному из изученных показателей эффективности этого препарата не отличалась от плацебо. Основной вывод исследования PEACE таков, что добавление трандолаприла к стандартному лечению у больных со стабильной ИБС не приводит к дополнительному снижению риска осложнений [8].

Во все время применение в течение 4,5 года рамиприла у больных с ИБС с высоким риском (перенесенный ИМ, инсульт, сопутствующий СД, атеросклероз периферических артерий и один из факторов риска: АГ, курение, микроальбуминурия или дислипидемия) привело к достоверному уменьшению частоты ИМ, инсультов, реваскуляризации и смертности на 16% (НОPE, 2000) [4]. Причем эти эффекты не были связаны с гипотензивным действием рамиприла.

Исследование EUROPA (the European trial on Reduction Of cardiac events with stable coronary Artery disease study) – самый большой и длительный проект у больных со стабильной ИБС с низким риском ССО, подтвердивший эффективность периндоприла в предупреждении неблагоприятных исходов заболевания [3]. Исследование проходило в 24 европейских странах, в него включали пациентов мужского и женского пола старше 18 лет без клинических признаков СН с подтвержденным диагнозом ИБС стабильного течения. Диагноз ИБС подтверждался наличием ИМ в анамнезе или хирургической реваскуляризацией коронарных артерий не менее чем за 6 мес до скрининга, или

наличием стенозирующего атеросклероза по данным коронарографии, или положительным тестом на нагрузку у мужчин.

В исследовании были рандомизированы 12 218 пациентов. Все больные в течение 2 нед получали 4 мг/сут периндоприла, затем следующие 2 нед дозу увеличивали до 8 мг/сут. У пациентов старше 70 лет стартовая доза была 2 мг и далее в течение месяца титровалась до 8 мг. В дальнейшем все пациенты были рандомизированы, одна группа получала 8 мг/сут периндоприла (n=6110), другая – плацебо (n=6108). Минимальная длительность наблюдения составила 3 года, средний срок наблюдения – 4,2 года, среднее время приема препарата – 3,7 года. Периндоприл назначался дополнительно к другим лекарственным препаратам: 92% пациентов принимали антитромбоцитарные препараты, 63% – β-адреноблокаторы, 56% – липидоснижающие средства, 44% – нитраты, 32% – антагонисты кальция.

Первичная конечная точка представляла собой комбинацию сердечно-сосудистой смертности (ССС), несмертельного ИМ и остановки сердца с успешными реанимационными мероприятиями. Вторичными конечными точками являлись: общая смертность, несмертельный ИМ, нестабильная стенокардия, остановка сердца с успешными реанимационными мероприятиями, сумма ССС и несмертельного ИМ, отдельные компоненты последней суммы, необходимость в проведении реваскуляризационных процедур, развитие инсульта, госпитализация в связи с СН.

Периндоприл достоверно снизил риск первичной конечной точки на 20% ($p=0,0003$) (рис. 1) [3]. Кроме того, согласно результатам этого исследования у пациентов, принимавших периндоприл в течение 4,2 года, в сравнении с группой плацебо риск фатального и нефатального ИМ снизился на 22%, значительно (на 39%) снизилась необходимость госпитализации больных в связи с развитием СН (см. рис. 1). Благоприятный эффект периндоприла на первичную конечную точку выявлен в разных подгруппах больных. Исход улучшился во всех возрастных группах независимо от наличия в анамнезе АГ, СД, ИМ.

В ходе исследования была также продемонстрирована хорошая переносимость 8 мг периндоприла. Специфические побочные действия, такие как кашель, гипотензия, повышение уровня креатинина, регистрировались редко и были сопоставимы с плацебо.

Таким образом, исследование EUROPA открыло новые горизонты для применения периндоприла, поскольку были получены четкие доказательства необходимости его использования у пациентов со стабильной ИБС.

Подводя итоги, можно заключить, что из указанных исследований только исследование EUROPA с периндоприлом, так же как и NOPE с рамиприлом, проде-

Рис. 1. Снижение риска ССО у пациентов с ИБС.

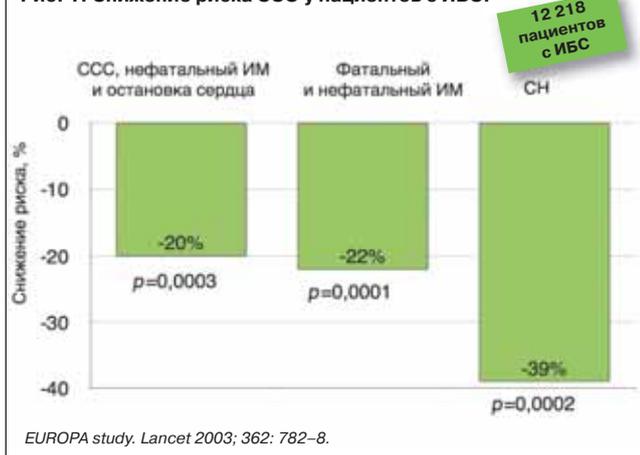
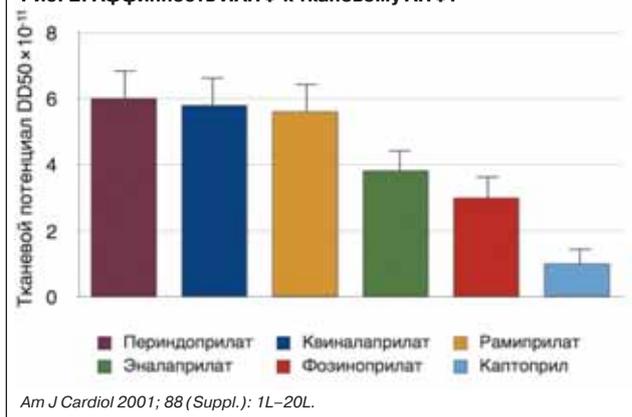
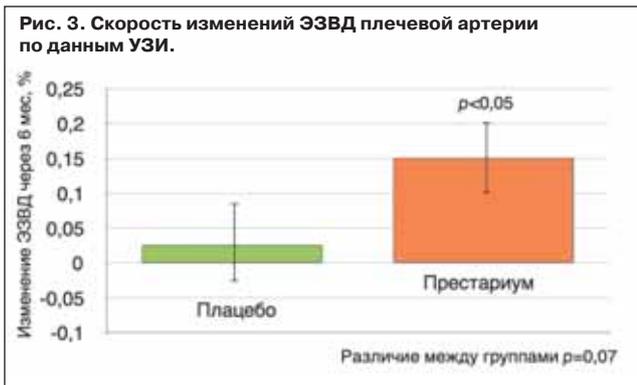


Рис. 2. Аффинность ИАПФ к тканевому АПФ.





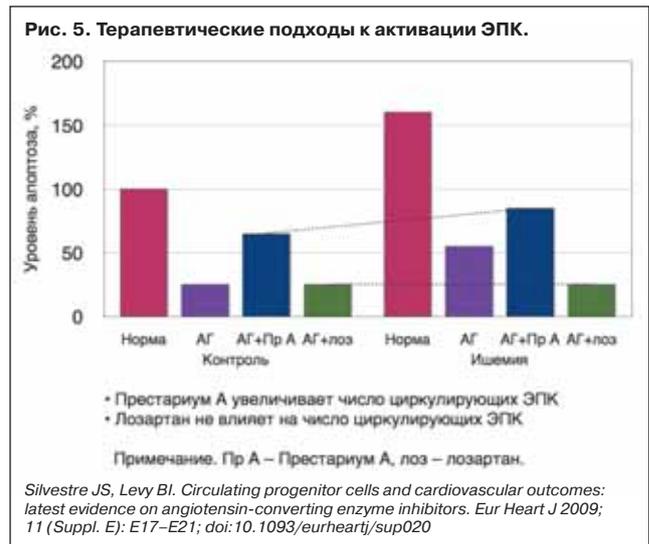
мострировало благоприятные последствия ингибирования РААС у больных со стабильной ИБС. Поэтому выбор ИАПФ для лечения таких пациентов принципиально важен, и назначение периндоприла позволит улучшить течение заболевания и прогноз. Это нашло отражение в российских рекомендациях по лечению стабильных форм ИБС [1].

Почему же ИАПФ столь сильно отличаются между собой, когда речь заходит о лечении ИБС?

Как уже было сказано ранее, когда мы назначаем ИАПФ при ИБС, то рассчитываем на органопротективные свойства ИАПФ, связанные с блокадой РААС на тканевом уровне [2]. Именно органопротективные эффекты, обусловленные блокадой тканевого звена РААС, позволяют снизить риск ИМ, замедлить развитие СН, т.е. улучшить прогноз пациентов с разными ССЗ [2]. А как известно, аффинность ИАПФ к тканевому АПФ очень сильно различается, а аффинность именно периндоприла к тканевому АПФ крайне высока и превосходит таковую многих других представителей данного класса (рис. 2) [9].

Проведение дополнительных субисследований в рамках исследования EUROPA позволило убедительно продемонстрировать, что снижение частоты ССО на фоне терапии периндоприлом (препаратом Престариум) является не только и не столько результатом непосредственного снижения уровня артериального давления как такового, но обусловлено широким спектром дополнительных свойств, в частности специфическими антиатеросклеротическими эффектами и пр. Механизмы специфических эффектов Престариума были доказаны в ходе следующих фрагментов исследования EUROPA:

- PERSPECTIVE: влияние Престариума на состояние коронарных артерий по данным коронароангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ);
- PERFECT: состояние эндотелиальной функции плечевой артерии по результатам УЗИ высокого разрешения;
- PERSUADE: анализ влияния Престариума на исходы ИБС у больных с сопутствующим СД;
- PERGENE: оценка генетического полиморфизма у



лиц с разной чувствительностью к терапии Престариумом и прогрессированием ИБС;

- PERTINENT: влияние Престариума на уровень некоторых воспалительных и других маркеров через 1 год лечения и определение прогностического значения фактора Виллебранда у больных со стабильной стенокардией.

Одним из возможных механизмов благоприятного действия периндоприла при ИБС является положительное влияние данного препарата на состояние сосудистого эндотелия, нарушение функционального состояния которого имеется у больных с ИБС. В субисследовании **PERFECT** (The PERindopril – Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) оценивали влияние периндоприла на состояние эндотелия плечевой артерии у 288 больных со стабильной ИБС без клинических признаков СН [10]. В ходе этого плацебо-контролируемого двойного слепого исследования в группе больных, получавших 8 мг периндоприла, в отличие от группы плацебо, через 6 мес терапии был отмечен достоверный прирост эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии по данным УЗИ высокого разрешения (рис. 3).

Имеются интересные данные, что ИАПФ при использовании в дозах с одинаковым антигипертензивным эффектом обладают разной способностью влиять на активность апоптоза клеток эндотелия [11]. Согласно результатам этого исследования и здесь лидером является периндоприл, который превосходит по эффективности ряд других ИАПФ, в том числе рамиприл (рис. 4). Известно, что чрезмерная активность апоптоза приводит к нарушению целостности эндотелия (эрозия и разрыв эндотелия), а это, в свою очередь, представляет собой основу для формирования атеросклеротической бляшки и тромбообразования [12].



В то же время активность апоптоза в норме составляет 3%, что обеспечивает целостность эндотелия и защиту от атеротромбоза. Поэтому выявленная способность периндоприла значительно уменьшать апоптоз клеток эндотелия [11] вносит существенный вклад в его вазопротективный эффект и способность улучшать прогноз у больных с ИБС.

Целью другого субисследования **PERTINENT** (PERindopril – Trombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) была оценка влияния периндоприла на некоторые маркеры воспаления и тромбоза, ассоциированные с атеросклерозом (С-реактивный белок, фибриноген, D-димер, фактор Виллебранда, эндотелиальная синтаза оксида азота – eNOS), оценивали уровни ангиотензина II (АТ II), брадикинина и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [13]. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что длительное применение периндоприла у больных со стабильной ИБС приводит к восстановлению нарушенного баланса АТ II/брадикинин (снижение АТ II и увеличение брадикинина), снижению уровня ФНО- α , фактора Виллебранда, что отражает уменьшение воспаления в сосудистой стенке [13]. По-видимому, центральным звеном противовоспалительного и вазопротективного действия периндоприла является увеличение брадикинина [14]. Брадикинин, увеличивая экспрессию eNOS, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, оказывает антиоксидантные эффекты, увеличивает фибринолиз и уменьшает сердечно-сосудистое ремоделирование, так как противодействует эффектам АТ II [14]. Брадикинин индуцирует миграцию эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) в зону ишемии для образования новых сосудов и восстановления эндотелия [15]. ЭПК играют важную роль в поддержании эндотелиальной целостности и постнатальной неоваскуляризации тканей взрослого организма [16, 17]. Было показано, что периндоприл увеличивает число циркулирующих ЭПК, тогда как препарат сравнения лозартан не влияет на число циркулирующих ЭПК (рис. 5) [18]. По способности увеличивать брадикинин ИАПФ также отличаются между собой. В специальном сравнительном исследовании показано, что по влиянию на соотношение брадикинин/АТ I периндоприл превосходил рамиприл, трандолаприл, эналаприл и квинаприл (рис. 6) [19].

Наконец, в рамках субисследования **PERSPECTIVE** (PERindopril'S Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiographical and intravascular ultrasound Evaluation) [20, 21] для изучения влияния периндоприла 8 мг на ремоделирование коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС у 118 больных исходно и через 3 года было проведено внутрисосудистое УЗИ коронарных артерий. Изменение средней площади просвета коронарных артерий в сегменте с наибольшим поражением составляло $0,18 \pm 2,4$ мм² в группе периндоприла и $0,19 \pm 2,4$ мм² – в группе плацебо. Отрицательное ремоделирование было выявлено в 34,4% сегментов коронарных артерий в группе периндоприла и в 24,5% сегментов в группе плацебо ($p=0,004$), а положительное – в 28,3 и 31,3% сегментов соответственно ($p=0,001$).

Тип ремоделирования коронарной артерии может быть определен с помощью индекса ремоделирования (ИР), который представляет собой соотношение площади поперечного сечения наружной эластической мембраны в зоне минимальной площади просвета и площади поперечного сечения наружной эластической мембраны в референтной зоне (либо до развития атеросклеротического поражения) [14]. Ремоделирование считается положительным при $ИР \geq 1,05$ и отрицательным при $ИР \leq 0,95$. Ранее было показано, что отрицательное ремоделирование коронарных артерий означает стабилизацию атеромы, в то время как поло-

жительное, напротив, ассоциируется с нестабильной (уязвимой) атеросклеротической бляшкой, склонной к разрыву с последующим тромбозом [14]. С учетом полученных в исследовании PERSPECTIVE данных можно говорить о том, что снижение риска развития ИМ у больных со стабильной ИБС на фоне периндоприла связано с повышением стабильности атеросклеротических бляшек и уменьшением риска коронарного тромбоза [14].

Результаты субисследований PERFECT, PERTINENT и PERSPECTIVE исследования EUROPA позволяют заключить, что благоприятные влияния периндоприла на течение ИБС (уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) может быть связано с улучшением эндотелиальной функции – васкулопротективными и в конечном итоге антиатеросклеротическими его эффектами.

В настоящее время на российском рынке имеется препарат Престариум А – аргининовая соль периндоприла. Почему выбрана именно аргининовая соль периндоприла? Именно аргининовая соль имеет наилучший баланс стабильности и гигроскопичности (100% стабильность при хранении в открытой упаковке) [22]. После 6 мес хранения стабильность периндоприла аргинина в простой упаковке (контейнер) выше, чем периндоприла терт-бутиламина в блистерах. Наконец, срок хранения аргининовой соли на 50% больше, чем терт-бутиламиновой (3 и 2 года соответственно).

Из-за различий в молекулярном весе (на 25% больше вес периндоприла аргинина) дозы нового периндоприла – 5 и 10 мг вместо периндоприла терт-бутиламина 4 и 8 мг соответственно. Предклинические исследования показали одинаковые характеристики двух солей периндоприла: абсорбция, распределение, метаболизм; выведение и биодоступность [22]. Все данные, полученные в клинических исследованиях с периндоприлом, можно распространять на новую соль периндоприла (периндоприлат).

Таким образом, периндоприл является одним из основных препаратов в комплексной терапии больных со стабильной ИБС, особенно в сочетании с СД, АГ, СН или бессимптомной дисфункцией левого желудочка, постинфарктным кардиосклерозом. Широкое применение Престариума А позволит снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшить качество жизни пациентов с ИБС.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; (Прил. 4), 7 (6).
2. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–5.
3. The 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: 782–8.
4. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes,

myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.

5. Teo KK, Burton JR, Buller CE et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The simvastatin/enalapril coronary atherosclerosis trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102: 1748–54.

6. Pitt B, O'Neill B, Feldman R et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1058–63.

7. Hermans WR, Foley DP, Rensing BJ et al. The Multicenter European Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. Morphologic changes during follow-up after successful percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty: quantitative angiographic analysis in 778 lesions—further evidence for the restenosis paradox. *Am Heart J* 1994; 127: 483–94.

8. PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–68.

9. Dzau VJ, Berstien K, Celermajer D et al. The relevance of tissue ACE: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl.): 11–20L.

10. Bots ML, Remme WJ, Luscher TF et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21 (4): 269–79.

11. Cecconi 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): 423–9.

12. Писаржевский С.А. Проницаемость эндотелия и атеросклероз. *Кардиология*. 2005; 12; с. 27–42.

13. Cecconi C, Fox K, Remme W et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–46.

14. Карпов Ю.А. Периндоприл: клиническая эффективность у всех больных с сосудистым заболеванием или высоким его риском через вазопротекцию. *Cons. Med. (Украина)*. 2010; 11: с. 32–6.

15. Kränkel N, Katare RG, Siragusa M et al. Role of kinin B2 receptor signaling in the recruitment of circulating progenitor cells with neovascularization potential. *Circulation Res* 2008; 103: 1335–43.

16. Van Os R, Kamminga LM, de Haan G. Stem cell assay: Something old, something new, something borrowed. *Stem Cells* 2004; 22: 1181–90.

17. Xu Q. Stem cells and transplant arteriosclerosis. *Circ Res* 2008; 102: 1011–24.

18. Silvestre JS, Levy BI. Circulating progenitor cells and cardiovascular outcomes: latest evidence on angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Eur Heart J* 2009; 30 (Suppl. E): E17–E21; doi:10.1093/eurheartj/ehp020

19. Cecconi 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: 1–6.

20. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's proSPective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiography and IntraVascular ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 159–63.

21. Rodriguez-Granillo GA, de Winter S, Bruining N et al. Effect of perindopril on coronary remodelling: insights from a multicentre, randomized study. *Eur Heart J* 2007; 28: 2326–31.

22. Telejko E. Perindopril – arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 953–60.

