

Wpływ tkankowych i osoczowych inhibitorów konwertazy angiotensyny na hemostazę w świetle badań eksperymentalnych i klinicznych

The influence of tissue and plasma angiotensin converting enzyme inhibitors on haemostasis with respect to experimental and clinical investigations

Marzena Wojewódzka-Żeleznikowicz¹, Adrian Stankiewicz²,
Małgorzata Malinowska-Zaprzątka¹, Ewa Chabielska²

¹Klinika Medycyny Ratunkowej, Akademia Medyczna, Białystok

²Samodzielna Pracownia Biofarmacji, Akademia Medyczna, Białystok

Streszczenie

Wiadomo, że tkankowy układ renina-angiotensyna obecny w śródbłonku i ścianie naczyń odpowiedzialny jest za ok. 90% produkcji angiotensyny II. Hamowanie konwertazy angiotensyny (ACE) na poziomie tkankowym może szczególnie skutecznie zapobiegać niekorzystnym strukturalnym i czynnościowym zmianom w obrębie śródbłonka i modulować procesy hemostazy na drodze wzrostu stężenia bradykininy i zwiększania uwalniania ze śródbłonka tlenu azotu (NO), prostacykliny (PGI₂) oraz tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA). Postulowany w ostatnich latach podział inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) na *tkankowe* i *osoczowe* wynika z różnic w sile hamowania tkankowej frakcji ACE. Silniejsze i przedłużone hamowanie tego enzymu związane jest ze zwiększoną zdolnością przenikania *tkankowych* ACE-I do ściany naczynia. Celem artykułu jest przedstawienie wiedzy na temat różnic we wpływie *tkankowych* i *osoczowych* ACE-I na układ hemostazy w oparciu o dane płynące z badań podstawowych i klinicznych. Analiza badań eksperymentalnych wskazuje, że *tkankowe* ACE-I silniej w porównaniu z osoczowymi modulują procesy hemostazy, w efekcie wywołując silniejsze działanie przeciwzakrzepowe.

Abstract

90% of angiotensin converting enzyme (ACE) is found locally as tissue-bound ACE on vascular endothelial cells. Recently postulated classification of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I) on *plasma* and *tissue* ACE-I based on stronger and prolonged inhibition of tissue ACE, connected with their higher penetration to tissues. *Tissue* ACE-I, through their high affinity to endothelium, considerably stronger prevents the local synthesis of angiotensin II (Ang II) and by inhibition of kininase II causes the subsequent increase of bradykinin level and mediated by BK₂ receptor release of nitric oxide (NO), prostacycline (PGI₂) and *tissue* type plasminogen activator (t-PA). Therefore the beneficial consequences of *tissue* ACE inhibition may improve endothelial dysfunction by prevention of the unfavorable structural and functional changes and modulation the coagulation and fibrinolysis system. In this review authors discuss the hypothesis that *tissue* ACE-I more effectively influence haemostasis and prevent thrombosis in comparison to *plasma* ACE-I.

Kardiologia Polska 2005; 63; 4 (Supl. 2): 420-427

Jednym z niekorzystnych następstw aktywacji układu renina-angiotensyna (RAS) jest zaburzenie równowagi w układzie hemostazy prowadzące do wzrostu potencjału prozakrzepowego ustroju. Angiotensyna II (Ang II) wytwarzana w nadmiarze przez systemowy lub lokalne

układy RAS powoduje dysfunkcję śródbłonka naczyniowego i hamuje układ fibrynolizy, a także aktywuje płytki krwi i układ krzepnięcia [1–5]. Wykazaliśmy ostatnio, że infuzja Ang II zwiększa formowanie zakrzepu żylnego i tętniczego u szczurów z nadciśnieniem naczyniowo-

Adres do korespondencji:

Marzena Wojewódzka-Żeleznikowicz, Samodzielna Pracownia Biofarmacji, Akademia Medyczna, ul. Mickiewicza 2C, 15-089 Białystok, tel.: +48 85 748 56 07, faks: +48 85 745 08 04, e-mail: wojewodzkam@wp.pl

-nerkowym [6, 7]. Założyliśmy, że zahamowanie syntezy Ang II zmniejsza tendencję do tworzenia zakrzepów i udowodniliśmy w cyklu badań na modelu zwierzęcym przeciwzakrzepowe działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) w mechanizmie zależnym od śródbłonna naczyń [8, 9]. Także wyniki dużych badań klinicznych, w których wykazano, że ACE-I istotnie zmniejszają śmiertelność oraz częstość ponownego zawału u chorych po zawałe mięśnia sercowego, wskazują na przeciwzakrzepowe działanie ACE-I [10–13].

Wydaje się jednak, że nie wszystkie ACE-I dają korzystne efekty i założenie istnienia efektu klasy w kontekście działania naczyniowego nie jest zasadne. W 2004 r. na łamach *Annals of Internal Medicine* ukazały się szeroko dyskutowane wyniki retrospektywnego badania obejmującego ponad 7 tys. pacjentów porównującego po raz pierwszy wpływ siedmiu ACE-I (kaptoprylu, enalaprylu, fozynoprylu, lizynoprylu, chinaprylu, ramiprylu i perindoprylu) na roczną śmiertelność w grupie chorych, którzy przeżyli zawał serca. Okazało się, że najwyższą redukcję śmiertelności powodowały ramipryl i perindopryl. Autorzy jednak nie wyjaśniają mechanizmów odpowiedzialnych za większą skuteczność tych dwóch ACE-I [14].

Kryteria podziału na *tkankowe* i *osoczowe* ACE-I

Należy się zatem zastanowić, czym spowodowane są korzystniejsze efekty niektórych ACE-I w aspekcie prewencji ostrych powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich klinicznych konsekwencji w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego. Odpowiedź sugerują badania pochodzące już z lat 80. XX w., kiedy to po raz pierwszy doniesiono o istnieniu pośród ACE-I takich, które silniej i dłużej hamują tkankową frakcję ACE [15, 16]. Mechanizm działania ACE-I polega na hamowaniu ACE i jest identyczny dla wszystkich leków z tej grupy. Ta *jakościowa* definicja mechanizmu działania ACE-I nie uwzględnia aspektu *ilościowego*, a więc różnic w sile i stopniu hamowania ACE przez poszczególne leki [17]. Te istotne różnice stały się aktualnie podstawą nowego podziału ACE-I na *osoczowe* (kaptopryl, enalapryl, lizynopryl) oraz *tkankowe*, m.in. (zofenopryl, ramipryl, perindopryl, chinapryl, benazepryl, fozynopryl). Podział ten został zainspirowany odkryciem, że blisko 90% ACE zlokalizowane jest w śródbłonku naczyniowym i w obrębie wszystkich warstw ściany naczynia narządów takich jak płuca, nerki, nadnercza, mózg, serce, natomiast tylko 10% znajduje się we krwi krążącej [18–20]. Wiemy dzisiaj, że tkankowa frakcja Ang II zlokalizowana w ścianach naczyń krwionośnych wielu narządów reguluje homeostazę lokalną i powoduje długofalowe niekorzystne działania naczyniowe, natomiast krążąca Ang II odgrywa ważną rolę w doraźnej regulacji home-

ostazy wodno-elektrolitowej oraz ciśnienia krwi [21]. Uważa się zatem, że w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego związanych z dysfunkcją śródbłonna istotne znaczenie ma hamowanie aktywności ACE na poziomie tkankowym. I tak wykazano, że u pacjentów po zawałe serca imidapryl dłużej utrzymywał obniżoną aktywność ACE w aorcie w porównaniu z kaptoprylem i enalaprylem [22]. Łatwiejsza tkankowa dostępność niektórych ACE-I może być związana z wieloma czynnikami, wśród których wymieniane są lipofilność, wielkość cząsteczek, penetracja tkankowa, stężenie osiągnięte w osoczu, system aktywnego transportu [23]. Wszystkie te cechy mogą warunkować ich lepszą penetrację do zagłębień śródbłonna naczyniowego *in vivo* i *wpasowywanie* się w konformację przestrzenną ACE. Obecnie wiadomo, że ACE-I mają zdolność przenikania również do głębszych warstw ściany naczynia [24]. Z kolei wg Strittmattered i wsp. [25] to ACE zawarta w poszczególnych tkankach różni się masą cząsteczkową oraz powinowactwem do substratu, a przenikanie odpowiedniego ACE-I do tkankowej frakcji ACE uzależnione jest od powinowactwa, a nie lipofilności leku lub jego małej masy cząsteczkowej. Tę hipotezę potwierdza badanie *in vitro* dotyczące przechodzenia różnych ACE-I do śródbłonna, które nie wykazało różnic zależnych od lipofilności. Zaobserwowano natomiast istnienie zależności pomiędzy zmianami pH a lipofilnością leku oraz współczynnikiem ekstrakcji. Zdaniem autorów nie lipofilność jednak odgrywa istotną rolę, lecz obecność kanałów międzykomórkowych. Od ich gęstości zależy penetracja ACE-I do tkanek, wykluczają oni jednocześnie możliwość aktywnego transportu ACE-I [26].

Mimo że kryteria podziału ACE-I na *tkankowe* i *osoczowe* nie są dzisiaj jednoznacznie określone, jednak badania eksperymentalne jasno dokumentują różnice między lekami tej grupy w odniesieniu do zdolności penetracji do śródbłonna różnych tkanek i narządów. I tak wykazano, że *tkankowe* ACE-I dłużej utrzymywały obniżoną aktywność ACE w tkankach niż w osoczu, a efekt ten był najsilniejszy w płucach, aorcie, nerkach i sercu [27–29]. Badania Ungera i wsp. [30–31] u szczurów z nadciśnieniem spontanicznym potwierdziły kluczową rolę tkankowej Ang II w długofalowej regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Efekt hipotensyjny ACE-I nie był związany z obniżeniem osoczowego stężenia ACE. Co więcej, pięć dni po odstawieniu leków pomimo powrotu osoczowej ACE do wartości wyjściowych efekt hipotensyjny utrzymywał się nadal. Zdaniem autorów było to związane z gromadzeniem się leku w przedziatach tkankowych. Obserwacje porównujące wiązanie poszczególnych ACE-I z ACE zawartą w homogenatach komórek mięśnia sercowego szczura wykazały, że najsilniej wiąże się z enzymem: chinapryl = benazepryl > ramipryl > perindopryl > lizynopryl > enalapryl > fozynopryl > kaptopryl [18, 23].

Według innych autorów kolejność ta jest nieco inna i za inhibitory o najwyższym powinowactwie do tkankowej ACE uważa się: chinapryl > fozinopryl > perindopryl > ramipryl > spirapryl > trandolapryl > zofenopryl [32]. Pomimo niejednoznacznych kryteriów podziału konieczność wyodrębnienia osoczowych i tkankowych ACE-I nie budzi wątpliwości.

Obecnie uważa się, że efekt farmakologiczny *tkankowych* ACE-I związany jest także z wyraźniejszym działaniem śródbłonkowym, polegającym na nasileniu korzystnego działania bradykininy na poziomie tkankowym. Silniejsze i długotrwałe hamowanie ACE (będącej jednocześnie kininazą II rozkładającą bradykininę) zwiększa stężenie bradykininy [15, 33] i nasila uwalnianie ze śródbłonka tlenku azotu (NO), prostacykliny (PGI₂) oraz tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), związków o działaniu naczyniorozszerzającym, przeciwplatekcyjnym oraz profibrinolitycznym [34, 35]. Czy zatem różnice dotyczące hamowania naczyniowej ACE przekładają się na efekty farmakologiczne *tkankowych* ACE-I, w tym także ich wpływ na hemostazę i proces zakrzepowy?

Tkankowe i osoczowe ACE-I a doświadczalne modele zakrzepicy

W naszych wcześniejszych badaniach wykazaliśmy zależność od NO i PGI₂ redukcję częstości występowania oraz spadek masy zakrzepu w modelu zakrzepicy żyłnej i tętniczej u szczurów normotensyjnych otrzymujących osoczowe ACE-I [8, 9]. Później wykazano również, że *tkankowe* ACE-I ograniczały tętniczy proces zakrzepowy w modelu zwierzęcym. Chinapryl wydłużał czas do okluzji naczyń, zmniejszał masę zakrzepu tętniczego i zależnie od dawki hamował tworzenie anionu nadciśnieniowego oraz osłabiał agregację płytek krwi u szczurów normotensyjnych [36, 37]. Także u szczurów z nadciśnieniem samoistnym imidapryl obniżał masę zakrzepu tętniczego, co korelowało ze spadkiem zarówno osoczowej, jak i aortalnej aktywności ACE [38]. Ponadto poprawiał przepływ w naczyniach mózgowych oraz zmniejszał częstość zakrzepicy naczyń mózgowych u szczurów nadciśnieniowych. Efekt ten był związany ze wzrostem uwalniania NO ze śródbłonka [39].

Okazuje się zatem, że zarówno *tkankowe*, jak i *osoczowe* ACE-I działają przeciwzakrzepowo w modelach zwierzęcych. Jednak różnorodność warsztatów badawczych stwarza trudności w porównaniu wyników w kontekście siły przeciwzakrzepowego działania ACE-I. Przeprowadziliśmy więc badanie porównujące cztery ACE-I: *osoczowe* (kaptopryl i enalapryl) oraz *tkankowe* (perindopryl i chinapryl) w modelu zakrzepicy tętniczej i żyłnej [40]. Doświadczenia wykonano u szczurów normotensyjnych, zaś równoważność dawek stosowanych

ACE-I wyznaczaliśmy w oparciu o jednakowy efekt hipotensyjny. Badanie to jednoznacznie wykazało istotną przewagę *tkankowych* ACE-I w hamowaniu żylnego i tętniczego procesu zakrzepowego, wyrażającą się większą w stosunku do *osoczowych* redukcją incydentów zakrzepicy oraz masy zakrzepu, a także istotnie wyższym przepływem końcowym w zamkniętej materii zakrzepowej tętnicy szyjnej. Aby uzyskać odpowiedź na pytanie o mechanizmy związane z silniejszym przeciwzakrzepowym efektem *tkankowych* ACE-I, należy przeanalizować badania porównujące wpływ *tkankowych* i *osoczowych* ACE-I na poszczególne składowe kaskady prowadzącej do formowania zakrzepu.

Tkankowe i osoczowe ACE-I a przeciwzakrzepowe właściwości śródbłonka naczyniowego

Liczne badania dowiodły, że *osoczowe* i *tkankowe* ACE-I poprawiają funkcję śródbłonka naczyniowego. Z jednej strony związane jest to z zahamowaniem rozkładającej bradykininę (BK) kininazy II [41]. Wzrost stężenia bradykininy prowadzi między innymi do natychmiastowej odpowiedzi wydzielniczej komórek śródbłonka, powodując tworzenie i uwalnianie NO, PGI₂ oraz t-PA. Z drugiej korzystny wpływ ACE-I na śródbłonek wiąże się ze zniesieniem prooksydacyjnego działania Ang II [42, 43].

Dowody, że silniej wyrażony przeciwzakrzepowy potencjał *tkankowych* ACE-I może zależeć od śródbłonka naczyniowego, znajdujemy w eksperymentalnych i klinicznych badaniach porównawczych. Ramipryl silniej niż kaptopryl i enalapryl uwalniał bradykininę ze śródbłonka niedokrwionych naczyń wieńcowych w izolowanych sercach szczura [44]. W badaniu *in vivo* u szczurów stosowane w dawkach niehipotensyjnych *tkankowe* ACE-I (chinapryl, w mniejszym stopniu perindopryl) silniej niż *osoczowe* stymulowały uwalnianie ze śródbłonka PGI₂ oraz NO w mechanizmie zależnym od bradykininy. Skutkiem tego był silniejszy efekt trombolityczny tych dwóch leków [45]. Z kolei u psów z niewydolnością serca enalapryl i perindopryl, stosowane w dawkach wywołujących zbliżony efekt hipotensyjny, powodowały porównywalny wzrost poziomu peptydów bradykininowych [46]. Jednak Zhang i wsp. [47] wykazali silniejsze uwalnianie NO ze śródbłonka przez ramipryl w porównaniu z kaptoprylem i enalaprylem w izolowanych naczyniach wieńcowych psa.

Wyniki badań klinicznych nie są jednoznaczne. W badaniu fragmentów ludzkich przedsińków nie wykazano wpływu *tkankowych* (fozinopryl, ramipryl) i *osoczowych* (enalapryl, lizinopryl, kaptopryl) ACE-I na poziom peptydów bradykininowych [48]. Zdaniem autorów brak wzrostu stężenia bradykininy w ludzkich

przedsionkach mógł być spowodowany niską dawką ACE-I lub też dominującą rolą innych szlaków enzymatycznych uczestniczących w metabolizmie kinin. Podobnie nie zaobserwowano różnic w stężeniu metabolitu $\text{PGI}_2 - 6\text{-keto-PGF}_{1-\alpha}$ w moczu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących kaptopryl, enalapryl, fozynopryl lub ramipryl [49]. Badanie Hornig i wsp. [50], przeprowadzone wśród pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wykazało, iż chinapryl powodował silniejszy wzrost przepływu w tętnicy promieniowej (FDD) w porównaniu z enalaprylem. Autorzy udowodnili istotny udział NO w naczyniorozszerzającym działaniu chinaprylu. Potwierdzenie tych wyników znajduje się w badaniu BANFF [51].

Jak już wspomniano, ACE-I ostabiają stres oksydacyjny. Działanie to wydaje się być silniejsze w przypadku tkankowych ACE-I. W badaniu *in vivo* imidapryl silniej niż enalapryl i kaptopryl hamował uwalnianie rodnika hydroksylowego (OH) w mięśniu sercowym i mózgu szczura [52, 53]. U myszy transgenicznych z hipercholesterolemią (delecją genu apolipoproteiny E), tkankowy ACE-I zofenopryl (zawierający w cząsteczce grupę sulfhydrylową -SH) działał antyoksydacyjnie i przeciwmiażdżycowo silniej niż kaptopryl i enalapryl [54]. Badanie *in vitro* w hodowlach komórek śródbłonka aorty wołowej, porównujące zofenopryl z kaptoprylem i enalaprylem, jednoznacznie wykazało istotną przewagę jego właściwości antyoksydacyjnych [55]. Zdaniem autorów obecność grupy -SH nie jest jedynym czynnikiem warunkującym zwiększoną dostępność NO i może być spotęgowana także większą lipofilnością zofenoprylu. Zaprzecza to wcześniejszym wynikom uzyskanym przez Chopra i wsp. [56], którzy wykazali zbliżoną skuteczność antyoksydacyjną dla wszystkich ACE-I zawierających grupę -SH. Także w ludzkich monocytach wykazano silniejsze hamowanie oksydazy zredukowanego fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH) i uwalniania reaktywnych form tlenu przez chinapryl i kaptopryl (zawierający grupę -SH) w porównaniu do lizynoprylu i enalaprylatu [57].

Obok zaangażowania w modyfikowanie procesów oksydacyjnych, ACE-I uczestniczą w modulowaniu reakcji zapalnej poprzez zmniejszanie syntezy wielu cytokin prozapalnych i molekuł adhezyjnych [58, 59]. Badanie porównawcze wykazało, że cilazapryl silniej niż kaptopryl zmniejszał infiltrację monocytów/makrofagów do warstwy podśródbłonkowej ściany naczynia u szczurów z nadciśnieniem spontanicznym [60].

Wydaje się zatem, że badania porównawcze potwierdzają przewagę tkankowych ACE-I w stymulowaniu przeciwwązrowego potencjału śródbłonka. Szczególnie jasno rysuje się przewaga tkankowych ACE-I w badaniach podstawowych.

Tkankowe i osoczowe ACE-I a fibrynoliza

Profibrynolityczne efekty ACE-I są obecnie szeroko udokumentowane [61]. Stymulowanie profibrynolitycznej aktywności śródbłonka przez ACE-I przebiega dwoma głównymi szlakami. Z jednej strony jest to obniżanie poziomu PAI-1 na drodze hamowania syntezy Ang II, z drugiej zaś wzrost uwalniania t-PA za pośrednictwem bradykininy [62].

Badania własne porównujące cztery ACE-I wykazały silniejsze działanie profibrynolityczne tkankowych ACE-I u szczurów normotensyjnych w trakcie toczącego się procesu zakrzepowego (skracają czas lizy euglobulin (ECLT) będący wskaźnikiem aktywacji fibrynolizy śródbłonkowej i uwalniania t-PA). Także kaptopryl skracat ECLT [40]. Udowodniliśmy wcześniej, że obecność grupy -SH w cząsteczce kaptoprylu potęguje działanie profibrynolityczne leku [63]. Nasze obserwacje pozostają w zgodzie z badaniem Cheng i wsp. [64], którzy wykazali, że związki zawierające grupę -SH obniżają uwalnianie PAI-1 ze śródbłonka. Interesujące jest to, że efekt silniejszej aktywacji fibrynolizy po tkankowych ACE-I obserwowano jednak tylko w grupach zwierząt z toczącym się tętniczym procesem zakrzepowym. W osoczu szczurów, u których zakrzepica nie była indukowana, nie stwierdziliśmy różnic w sile profibrynolitycznego działania czterech badanych leków [65]. Sugeruje to, iż skuteczność działania profibrynolitycznego może zależeć od toczącego się procesu zakrzepowego, a tym samym od zwiększonej gotowości prozakrzepowej organizmu spowodowanej zmianą aktywności układów krzepnięcia i fibrynolizy.

W klinicznych badaniach porównawczych znajdujemy dowody na wyraźnie rysującą się przewagę profibrynolitycznego działania tkankowych ACE-I. I tak, u pacjentów po zawale serca wykazano, że chinapryl silniej niż enalapryl obniżał stężenie antygenu PAI-1, przy czym przewaga ta wzrastała wraz z czasem podawania leku [66]. Imidapryl, u pacjentów po zawale serca, dłużej i silniej niż kaptopryl i enalapryl obniżał stężenie PAI-1 w ciągu 4 tygodni leczenia [67].

Podsumowując, badania eksperymentalne i kliniczne wykazują jednoznacznie przewagę tkankowych ACE-I w aktywacji układu fibrynolizy.

Tkankowe i osoczowe ACE-I a układ krzepnięcia

Istnieją dowody wskazujące na wieloetapowe hamowanie aktywności układu krzepnięcia przez ACE-I. Obniżają one ekspresję czynnika tkankowego (TF), który pełni kluczową rolę w aktywacji zewnątrzpochoďnej drogi krzepnięcia [68]. Jak wynika z badań, ACE-I obniżają poziom kompleksów trombina-antytrombina (TAT)

oraz fragmentów F1+2 będących wskaźnikiem generacji trombiny [69].

We wcześniej wspomnianym badaniu porównawczym wykazaliśmy różnice w oddziaływaniu *tkankowych* i *osoczowych* ACE-I na układ hemostazy u szczurów normotensyjnych [40]. Jedynie perindopryl i chinapryl istotnie zmniejszały tworzenie fibryny poprzez zahamowanie wewnątrz- i zewnątrzpochoďnej drogi układu krzepnięcia. Silniejsze hamowanie krzepnięcia przez *tkankowe* ACE-I może wynikać z jednej strony z osłabienia syntezy Ang II na poziomie lokalnym, z drugiej zaś wzrostu uwalniania NO ze śródbłónka. W obu przypadkach dochodzi do zmniejszenia uwalniania czynnika *tkankowego* ze śródbłónka [70]. Dowodem na zaangażowanie śródbłónka w modulowanie osoczowej kaskady krzepnięcia może być badanie *in vitro*, w którym wykazano zbliżoną skuteczność kaptoprylu, fozynoprylu i idraprylu w obniżaniu ekspresji TF w ludzkich monocytach stymulowanych endotoksyną bakteryjną [58]. U szczurów normotensyjnych, które nie miały indukowanego procesu zakrzepowego, wszystkie cztery ACE-I (perindopryl, chinapryl, kaptopryl, enalapryl) wykazały porównywalną skuteczność antykoagulacyjną [65]. Można więc powiedzieć, że zwiększona gotowość prozakrzepowa organizmu odgrywa istotną rolę w obserwowanych efektach *tkankowych* ACE-I.

Tak więc o przewadze *tkankowych* ACE-I w hamowaniu układu krzepnięcia możemy dzisiaj wnioskować jedynie w oparciu o badania wykonane w modelu zwieręcym.

Tkankowe i osoczowe ACE-I a płytki krwi

Badania eksperymentalne i kliniczne dowodzą antypłytkowego działania ACE-I. Mechanizm przeciwplateletowego działania ACE-I może polegać na znoszeniu proagregacyjnych działań Ang II [5], a także na potęgowaniu antypłytkowego działania NO i PGI₂ [35]. U szczurów nadciśnieniowych wykazano, że zależny od NO efekt antyagregacyjny ACE-I związany ze zmniejszeniem stężenia jonów Ca²⁺ wewnątrz płytek krwi oraz obniżaniem stosunku TXA₂/PGI₂ [71]. ACE-I mogą obniżyć także ekspresję płytkowej selektyny P [72] oraz zmniejszać ekspresję glikoproteiny IIb/IIIa [73]. Inny mechanizm, który powinien być brany pod uwagę, to osłabienie interakcji płytek krwi ze ścianą naczynia poprzez zmniejszanie shear stress oraz lepkości krwi [74].

W naszym badaniu udowodniliśmy, że perindopryl i chinapryl silniej niż kaptopryl i enalapryl hamowały agregację płytek we krwi pełnej szczurów z toczącym się tętniczym procesem zakrzepowym. Wykazaliśmy także dodatnią korelację pomiędzy redukcją masy zakrzepu a zahamowaniem agregacji płytek krwi [40]. Natomiast oceniając odpowiedź agregacyjną płytek krwi szczurów normotensyjnych bez indukowanej zakrzepicy, stwierdzo-

no brak istotnych różnic między *tkankowymi* i *osoczowymi* ACE-I po 10 dniach ich stosowania [75].

Z kolei w badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym fozinopryl silniej niż kaptopryl i enalapryl obniżał stężenie TXB₂. Wszystkie trzy ACE-I nie hamowały istotnie agregacji płytek krwi w odpowiedzi na ADP, epinefrynę lub trombinę [76].

Mała liczba badań porównujących przeciwplateletowe efekty *tkankowych* i *osoczowych* ACE-I oraz brak jednoznacznych wyników nie pozwalają na wnioskowanie o przewadze inhibitorów *tkankowych*. Opisany wyżej wpływ substancji uwalnianych ze śródbłónka na funkcję płytek krwi sugeruje kierunek badań, które uwzględniłyby znaczącą rolę śródbłónka w przeciwplateletowym działaniu *tkankowych* ACE-I.

Tkankowe i osoczowe ACE-I, ich efekt przeciwzakrzepowy a duże badania kliniczne

Nie ma obecnie prospektywnych, dużych badań, porównujących wpływ *tkankowych* i *osoczowych* ACE-I na procesy hemostazy w jednorodnej grupie pacjentów. Tak więc wiedzę dotyczącą ich oddziaływania na hemostazę możemy czerpać pośrednio z analizy wpływu poszczególnych ACE-I na śmiertelność całkowitą oraz złożone punkty końcowe.

Potwierdzeniem doskonałego wpływu ramiprylu na proces zakrzepowy może być badanie HOPE [77]. Wykazano w nim, że podawanie ramiprylu pacjentom bez cech niewydolności serca, ale z chorobą wieńcową, chorobą naczyń obwodowych, cukrzycą lub incydem naczyniowo-mózgowym istotnie zmniejsza częstość nagłego zgonu sercowego, zawału serca czy udaru mózgu. Opublikowane przed dwoma laty wyniki badania EUROPA wykazały, że perindopryl u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, bez cech niewydolności serca, zmniejszał śmiertelność całkowitą, częstość zawału serca, niestabilnej choroby wieńcowej, zatrzymania krążenia oraz opóźniał rozwój niewydolności serca [78]. Nie wszystkie wyniki badań klinicznych z ACE-I uznanymi za *tkankowe* są zadowalające. W badaniu PEACE trandolapryl stosowany w podobnej populacji pacjentów jak w badaniu HOPE i EUROPA nie wpływał jednak na śmiertelność całkowitą, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także nie zmniejszał częstości zawałów i ponownej rewaskularyzacji [79]. Być może zastosowana w tym badaniu dawka trandolaprylu była zbyt niska. Z drugiej strony trandolapryl wykazuje mniej nasiloną lipofilność, a także w mniejszym stopniu hamuje *tkankową* ACE [80] w porównaniu z silniejszymi poprzednikami z badań HOPE i EUROPA, co w efekcie mogło być przyczyną jego mniejszej skutecz-

ności. Badanie PEACE nie jest jedynym, w którym przewaga ACE-I *tkankowych* może być dyskutowana. W badaniu QUIET chinapryl u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i prawidłową czynnością lewej komory okazał się nieskuteczny w redukcji ryzyka incydentów niedokrwiennych [81].

Tak więc analiza dużych badań nie daje jednoznacznej odpowiedzi. Należy się zastanowić, dlaczego stosując *tkankowy* ACE-I, nie zawsze otrzymujemy oczekiwane korzyści oraz w jakim stopniu zależy to od właściwości leku, a w jakim od stanu pacjenta. Wiadomym jest, że większe korzyści uzyskuje się w trakcie stosowania ACE-I u pacjentów wysokiego ryzyka [82, 83]. Dalej, należy pamiętać o nieporównywalności dawek stosowanych w różnych badaniach klinicznych oraz wpływie na uzyskane wyniki stosowanych jednocześnie statyn, aspiryny, β -adrenolityków i leków moczopędnych. Dlatego też jest oczywiste, że w praktyce klinicznej najszersze zastosowanie powinny znajdować ACE-I posiadające udowodnione korzystne działanie w badanych populacjach pacjentów.

Podsumowując, w chwili obecnej analiza badań eksperymentalnych wskazuje, że *tkankowe* ACE-I silniej w porównaniu z *osoczowymi* modulują procesy hemostazy, w efekcie wywołując silniejsze działanie przeciwzakrzepowe. Efekt ten wymaga jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo

- Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74: 1141-8.
- Wolf G, Ziyadeh FN, Schroeder R, et al. Angiotensin II inhibits inducible nitric oxide synthase in tubular MCT cells by a post-transcriptional mechanism. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 551-7.
- Pastore L, Tessitore A, Martinotti S, et al. Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release in vivo. *Circulation* 1999; 100: 1646-52.
- Nishimura H, Tsuji H, Masuda H, et al. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue factor mRNA expression without changing that of tissue type plasminogen activator or tissue factor pathway inhibitor in cultured rat aortic endothelial cells. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1189-95.
- Larsson PT, Schwieger JH, Wallen NH. Platelet activation during angiotensin II infusion in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 61-9.
- Mogielnicki A, Chabielska E, Pawlak R, et al. Angiotensin II enhances thrombosis development in renovascular hypertensive rats. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1069-76.
- Kamińska M, Mogielnicki A, Stankiewicz A, et al. Angiotensin II via AT1 receptor accelerates arterial thrombosis in renovascular hypertensive rats. *J Physiol Pharmacol* (w druku).
- Chabielska E, Pawlak R, Golatowski J, et al. The antithrombotic effect of captopril and losartan on experimental arterial thrombosis in rats. *J Physiol Pharmacol* 1998; 49: 251-60.
- Pawlak R, Chabielska E, Golatowski J, et al. Nitric oxide and prostacyclin are involved in antithrombotic action of captopril in venous thrombosis in rats. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1208-12.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
- 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: 80-5.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
- 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 Intern Med* 2004; 141: 102-12.
- Johnston CI, Clappison BH, Anderson WP, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on circulating and local kinin levels. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1401-4.
- Johnston CI, Cubela R, Sakaguchi K, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition in plasma and tissues. *Clin Exp Hypertens A* 1987; 9: 307-21.
- Furberg CD, Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1456-60.
- Fabris B, Chen BZ, Pucic V, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl. 2): S6-13.
- Fabris B, Yamada H, Cubela R, et al. Characterization of cardiac angiotensin converting enzyme (ACE) and in vivo inhibition following oral quinapril to rats. *Br J Pharmacol* 1990; 100: 651-5.
- Cushman DW, Cheung HS. Concentrations of angiotensin-converting enzyme in tissues of the rat. *Biochim Biophys Acta* 1971; 250: 261-5.
- Dzau VJ. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol* 1987; 59: 59A-65A.
- Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al. Effects of imidapril therapy on endogenous fibrinolysis in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1997; 20: 441-5.
- Johnston CI, Fabris B, Yamada H, et al. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens Suppl.* 1989; 7: S11-6.
- Zhuo JL, Froomes P, Casley D, et al. Perindopril chronically inhibits angiotensin-converting enzyme in both the endothelium and adventitia of the internal mammary artery in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1997; 96: 174-82.
- Strittmatter SM, Thiele EA, Kapiloff MS, et al. A rat brain isozyyme of angiotensin-converting enzyme. Unique specificity for amidated peptide substrates. *J Biol Chem* 1985; 260: 9825-32.

26. Raasch W, Dendorfer A, Ball B, et al. The lipophilic properties of angiotensin I-converting enzyme inhibitors do not influence their diffusion through cultured endothelium. *Jpn J Pharmacol* 1999; 81: 346-52.
27. Cohen ML, Kurz KD. Angiotensin converting enzyme inhibition in tissues from spontaneously hypertensive rats after treatment with captopril or MK-421. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 220: 63-9.
28. Kaplan HR, Taylor DG, Olson SC, et al. Quinapril-a preclinical review of the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicology. *Angiology* 1989; 40: 335-50.
29. Sakaguchi K, Chai SY, Jackson B, et al. Inhibition of tissue angiotensin converting enzyme. Quantitation by autoradiography. *Hypertension* 1988; 11: 230-8.
30. Unger T, Ganten D, Lang RE, et al. Is tissue converting enzyme inhibition a determinant of the antihypertensive efficacy of converting enzyme inhibitors? Studies with the two different compounds, Hoe498 and MK421, in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: 872-80.
31. Unger T, Ganten D, Lang RE, et al. Persistent tissue converting enzyme inhibition following chronic treatment with Hoe498 and MK421 in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 36-41.
32. Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor. A guide to selection. *Drugs* 1995; 49: 516-35.
33. Linz W, Scholkens BA. Influence of local converting enzyme inhibition on angiotensin and bradykinin effects in ischemic rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl. 7): S75-82.
34. Minai K, Matsumoto T, Horie H, et al. Bradykinin stimulates the release of tissue plasminogen activator in human coronary circulation: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1565-70.
35. Gryglewski RJ. Interactions between endothelial mediators. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77: 1-9.
36. Mehta JL. Modulation of arterial thrombosis by angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1-receptor blockade. *Am J Cardiol* 1998; 82: 53S-6S.
37. Bavry AA, Li D, Zander DS, et al. Inhibition of arterial thrombogenesis by quinapril but not losartan. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000; 5: 121-7.
38. Mitsui T, Chishima S, Odawara A, et al. Imidapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, inhibits thrombosis via reduction in aortic plasminogen activator inhibitor type-1 levels in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull* 1999; 22: 863-5.
39. Sasaki Y, Noguchi T, Seki J, et al. Protective effects of imidapril on He-Ne laser-induced thrombosis in cerebral blood vessels of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Thromb Haemost* 2000; 83: 722-7.
40. Wojewódzka M, Chabielska E, Mogielnicki A, et al. Antithrombotic effect of tissue and plasma type angiotensin converting enzyme inhibitors in experimental thrombosis in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* (wystana do druku).
41. Mombouli JV, Illiano S, Nagao T, et al. Potentiation of endothelium-dependent relaxations to bradykinin by angiotensin I converting enzyme inhibitors in canine coronary artery involves both endothelium-derived relaxing and hyperpolarizing factors. *Circ Res* 1992; 71: 137-44.
42. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-4.
43. Linz W, Itter G, Dobrucki LW, et al. Ramipril improves nitric oxide availability in hypertensive rats with failing hearts after myocardial infarction. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4: 180-5.
44. van Gilst WH, de Graeff PA, Wesseling H, et al. Reduction of reperfusion arrhythmias in the ischemic isolated rat heart by angiotensin converting enzyme inhibitors: a comparison of captopril, enalapril, and HOE 498. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 722-8.
45. Gryglewski RJ, Świąż J, Uracz W, et al. Mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitor induced thrombolysis in Wistar rats. *Thromb Res* 2003; 110: 323-9.
46. Su JB, Barbe F, Crozatier B, et al. Increased bradykinin levels accompany the hemodynamic response to acute inhibition of angiotensin-converting enzyme in dogs with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 700-10.
47. Zhang X, Xie YW, Nasjletti A, et al. ACE inhibitors promote nitric oxide accumulation to modulate myocardial oxygen consumption. *Circulation* 1997; 95: 176-82.
48. Campbell DJ, Duncan AM, Kladis A. Angiotensin-converting enzyme inhibition modifies angiotensin but not kinin peptide levels in human atrial tissue. *Hypertension* 1999; 34: 171-5.
49. Rodriguez-Garcia JL, Villa E, Serrano M, et al. Prostacyclin: its pathogenic role in essential hypertension and the class effect of ACE inhibitors on prostaglandin metabolism. *Blood Press* 1999; 8: 279-84.
50. Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, et al. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2842-8.
51. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 60-6.
52. Obata T, Yamanaka Y. Protective effect of imidaprilat, an angiotensin-converting enzyme inhibitor on *OH generation in rat myocardium. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1472: 62-70.
53. Obata T. Protective effect of imidaprilat, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor against 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced *OH generation in rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1999; 378: 39-45.
54. de Nigris F, D'Armiento FP, Somma P, et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce susceptibility of plasma LDL to in vitro oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol* 2001; 81: 107-15; discussion 115-6.
55. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95-9.
56. Chopra M, Beswick H, Clapperton M, et al. Antioxidant effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulfhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulfhydryl- and nonsulfhydryl-containing ACE inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 330-40.
57. van der Giet M, Erinola M, Zidek W, et al. Captopril and quinapril reduce reactive oxygen species. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 732-7.

58. Napoleone E, Di Santo A, Camera M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors downregulate tissue factor synthesis in monocytes. *Circ Res* 2000; 86: 139-43.
59. Lindmark E, Siegbahn A. Tissue factor regulation and cytokine expression in monocyte-endothelial cell co-cultures. Effects of statin an ACE-inhibitor and a low-molecular-weight heparin. *Thromb Res* 2003; 108: 77-84.
60. Clozel M, Kuhn H, Hefti F, et al. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1991; 18: 132-41.
61. Kothari SA, Le MK, Gandhi PJ. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on thrombotic mediators: potential clinical implications. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 15: 217-25.
62. Brown NJ, Nadeau JH, Vaughan DE. Selective stimulation of tissue-type plasminogen activator (t-PA) in vivo by infusion of bradykinin. *Thromb Haemost* 1997; 77: 522-5.
63. Pawlak R, Chabielska E, Matys T, et al. Thiol repletion prevents venous thrombosis in rats by nitric oxide/prostacyclin-dependent mechanism: relation to the antithrombotic action of captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 503-9.
64. Cheng JJ, Chao YJ, Wung BS, et al. Cyclic strain-induced plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) release from endothelial cells involves reactive oxygen species. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225: 100-5.
65. Kramkowski K, Mogielnicki A, Chabielska E, et al. The effect of tissue and plasma angiotensin converting enzyme inhibitors on overall haemostatic potentials in rats. *Thromb Res* 2005; 25: (w druku).
66. Tsikouris JP, Suarez JA, Meyerrose GE, et al. Questioning a class effect: does ACE inhibitor tissue penetration influence the degree of fibrinolytic balance alteration following an acute myocardial infarction? *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 150-7.
67. Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al. Effects of imidapril therapy on endogenous fibrinolysis in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1997; 20: 441-5.
68. Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 983-8.
69. Ekholm M, Wallen NH, Johnsson H, et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition with ramipril reduces thrombin generation in human hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 151-5.
70. Perez-Ruiz A, Montes R, Velasco F, et al. Regulation by nitric oxide of endotoxin-induced tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2002; 88: 1060-5.
71. Wei XR, Hu L, Du J. Effect of captopril on platelet cytosolic [Ca²⁺]_i and plasma TXA₂/PGI₂ in renovascular hypertensive rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1998; 19: 89-91.
72. Riondino S, Pignatelli P, Pulcinelli FM, et al. Platelet hyperactivity in hypertensive older patients is controlled by lowering blood pressure. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 943-7.
73. Zurbano MJ, Anguera I, Heras M, et al. Captopril administration reduces thrombus formation and surface expression of platelet glycoprotein IIb/IIIa in early postmyocardial infarction stage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1791-5.
74. Zannad F, Bray-Desboscs L, el Ghawi R, et al. Effects of lisinopril and hydrochlorothiazide on platelet function and blood rheology in essential hypertension: a randomly allocated double-blind study. *J Hypertens* 1993; 11: 559-64.
75. Domaniewski T, Mogielnicki A, Kramkowski K, et al. Wpływ osoczowych i tkankowych inhibitorów konwertazy angiotensyny II (ACE-1s) na agregację płytek krwi szczura. *Wiadomości Lekarskie* 2004; LVII: 9-10.
76. Moser L, Callahan KS, Cheung AK, et al. ACE inhibitor effects on platelet function in stages I-II hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30: 461-7.
77. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
78. Fox KM; 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: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
79. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
80. Richer C, Doussau MP, Giudicelli JF. Systemic and regional hemodynamic profile of five angiotensin I converting enzyme inhibitors in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Cardiol* 1987; 59: 12D-7D.
81. 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 left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1058-63.
82. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
83. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.