

Perindopril – zastosowanie w nadciśnieniu tętniczym ***Perindopril – application in arterial hypertension***

Małgorzata Piłat¹, Anna Skołuda², Artur Cieślewicz²

¹ Studenckie Koło Naukowe, Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) są znanymi powszechnie stosowanymi przez lekarzy preparatami leczniczymi w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Można wśród nich wyróżnić preparaty lipofilne (ramipril, perindopril) i hydrofilne (kaptopril, enalapril). Perindopril jest lekiem skutecznym we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego. Ponadto działa on protekcyjnie na śródbłonek i ma korzystny wpływ na układ endogennej fibrynolizy. Perindopril zwalnia również tempo rozwoju nefropatii cukrzycowej, wywiera działanie nefroprotektoryjne oraz poprawia strukturę ściany naczyniowej tętnic wieńcowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano również znaczący udział perindoprilu w redukowaniu masy lewej komory serca. (*Farm Współ 2010; 3: 198-203*)

Słowa kluczowe: ACEI, perindopril, nadciśnienie tętnicze

Summary

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) are wide-known and among most often used preparations in pharmacotherapy of arterial hypertension. ACEI can be divided into lipophilic (ramipril, perindopril) and hydrophilic (kaptopril, enalapril). Perindopril is effective in all grades of arterial hypertension. Moreover, it acts protective on endothelium and has positive influence on endogenous fibrinolysis system. Perindopril also decreases the rate of development of diabetic nephropathy, has a nephro-protective effect and improves the structure of vascular walls of coronary arteries. Significant influence of perindopril on reducing mass of left ventricle has been also revealed. (*Farm Współ 2010; 3: 198-203*)

Keywords: ACEI, perindopril, arterial hypertension

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) są znanymi, szeroko badanymi klinicznie i od lat 80. powszechnie stosowanymi przez lekarzy preparatami leczniczymi w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Swoją pozycję zawdzięczają korzystnemu wpływowi na układ sercowo-naczyniowy, ponieważ: są metabolicznie względnie obojętne (nie wpływają na profil lipidowy, poziom glukozy we krwi) [1], wykazują działanie cytoprotekcyjne, przeciwpłytkowe i przeciwzapalne, co wykracza poza mechanizmy działania przeciw-

nadciśnieniowego a wkracza w obszar prewencji incydentów sercowo-naczyniowych i obniżenia śmiertelności [2]. Ponadto charakteryzują je: stosunkowo mało uciążliwe objawy niepożądane i przystępna cena [3]. Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępny jest bardzo szeroki wachlarz leków z grupy ACEI, jednak preparaty różnią się nieco od siebie. Można wyróżnić: lipofilne, tkankowe inhibitory ACE – ramipril, perindopril; hydrofilne – kaptopril, enalapril z większym powinowactwem do hamowania ACE osoczowej niż tkankowej.

Główny efekt farmakodynamiczny

Perindopril jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego, zmniejsza skurczowe i rozkurczowe ciśnienie, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, zmniejsza opór naczyniowy obwodowy prowadząc do obniżenia ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ naczyniowy bez wzrostu obciążenia dla serca. Aktywność przeciwnadciśnieniowa jest największa w okresie 4-6 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Wskaźnik T/P wynosi 87-100%. Obniżenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie normalizację ciśnienia osiąga się w ciągu miesiąca. Lek nie powoduje zjawiska tachyfilaksji. Przerwanie leczenia nie doprowadza także do zjawiska *rebound* („z odbicia”). Działania perindoprilu wykraczające poza mechanizmy przeciwnadciśnieniowe to działanie prewencyjne na przerost mięśniówki lewej komory serca. Wykazano również działania naczyniorozszerzające poprzez poprawę elastyczności dużych tętnic a także zmniejszenie warstwy środkowej ścian małych tętnic.

Działanie plejotropowe – wpływ na śródbłonek

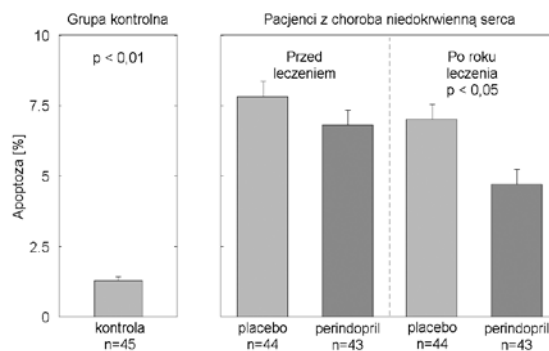
Śródbłonek odpowiada za ogólną homeostazę skurczowo-rozkurczową naczyń krwionośnych organizmu. To dzięki równowadze pomiędzy uwalnianymi przez śródbłonek substancjami wazokonstrykcyjnymi (endotelina i angiotensyna II) a wazodylatacyjnymi (tlenek azotu, prostacyklina) naczynie pozostaje w stanie dynamicznej równowagi, jest zdolne do skurczu lub rozkurczu w zależności od zaistniałych warunków wewnątrznaczyniowych i utrzymania prawidłowego przepływu krwi i jej ciśnienia.

Perindopril działa protekcyjnie na śródbłonek naczyniowy w dwojaki sposób:

1. hamuje apoptozę komórek endotelium – działanie wyłącznie perindoprilu [4];
2. stymuluje ekspresję i aktywność syntetazy tlenu azotu (NOS) – jest to jednocześnie cecha wspólna wszystkich ACEI [5].

Wpływ perindoprilu na proces apoptozy komórek śródbłonka oceniono między innymi w badaniu PERTINENT [6] (*PERindopril-Thrombosis Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial*), w którym wykazano:

- roczne leczenie perindoprilem powodowało spadek wskaźnika apoptozy o 31% ($p < 0.005$) w porównaniu z placebo, przybliżając jego poziom do istniejącego w grupie zdrowych ochotników.
 - 27% wzrost aktywności śródbłonkowej syntetazy tlenu azotu w porównaniu z placebo ($p < 0.001$)
- Wyniki badania zilustrowano dodatkowo na rycinie 1.



Rycina 1. Wyniki badania PERTINENT

Wpływ na układ endogennej fibrylizy

Angiotensyna II wpływa na ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) w śródbłonku naczyniowym. W piśmiennictwie udowodniono korzystny wpływ perindoprilu na układ endogennej fibrylizy [7]. U pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli z nadciśnieniem tętniczym i chorych na cukrzycę typu 2, u których obserwuje się podwyższone stężenie PAI-1, porównano wpływ terapii perindoprilem i losartanem na układ endogennej fibrylizy. Po czterotygodniowej terapii tylko w grupie perindoprilu stwierdzono istotną redukcję stężenia PAI-1 [8]. Efekty kliniczne stosowania perindoprilu przedstawia tabela 1.

Wpływ na cukrzycę i powikłania metaboliczne

Cukrzyca bardzo często współistnieje z nadciśnieniem tętniczym, co pogarsza rokowanie pacjenta. W niektórych badaniach odsetek osób z współistnieniem tych dwóch schorzeń sięga 70% [9]. Niezwykle istotne jest prawidłowe prowadzenie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego przy współistnieniu cukrzycy. Obecnie ACEI są lekami pierwszego wyboru w przy-

padku współistnienia nadciśnienia z niewydolnością serca, cukrzycą, niewydolnością nerek i u chorych po udarze mózgu. U chorych z cukrzycą perindopril zwalnia tempo rozwoju nefropatii cukrzycowej, uwrażliwiając tkanki na insulinę [10] za sprawą blokady tkankowego układu renina-angiotensyna i wzrostu stężenia bradykinin. Prowadzono również badania mające wykazać ryzyko powstania cukrzycy *de novo* po stosowaniu różnych grup leków w terapii nadciśnienia tętniczego [11]. W metaanalizie wyników 22 badań klinicznych obejmującej łącznie 150000 pacjentów, przy stosowaniu ACEI i antagonistów receptora AT1 wykazano najmniejsze ryzyko wystąpienia cukrzycy *de novo* w grupach leków hamujących układ RAA.

Tabela 1. Efekty kliniczne stosowania perindopri

Działanie leku	Perindopril
Wazodylatacja	↑
Skurcz naczyń	↓
Efekt antyoksydacyjny	↑
Przeciwdziałanie przebudowie serca	↑
Funkcja śródbłonna	↑
Aktywacja układu współczulnego	–
Wazodylatacja łożyska postkapilarnego	↑
Wazodylatacja łożyska prekapilarnego	–
Przepływ wieńcowy	–
Aktywność t-PA	↑
Stężenie PAI-1	↓
Przerost, proliferacja i migracja SMC	↓
Degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej	↓
Adhezja monocytów	↓

W badaniu ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*) oceniano między innymi efekty metaboliczne dwóch skojarzeń lekowych perindoprilu z amlodypiną i beta-adrenolityku z diuretykiem tiazydowym [12]. Ryzyko wystąpienia cukrzycy było o 30% mniejsze w grupie z perindopilem.

Wpływ na funkcję nerek

Perindopril wywiera działanie nefroprotecyjne, przede wszystkim w wyniku obniżenia ciśnienia krwi wewnątrzkiłębuszkowego poprzez hamowanie zależnego od angiotensyny II skurczu naczyń odpro-

wadzających kłębuszków nerkowych [13]. Ponadto wybiórczo zmniejsza proliferację komórek mezangium stymulowana przez angiotensynę II [14]. Ostatecznie działanie ACEI doprowadza do zmniejszenia białkomoczu, który u chorych jest nie tylko wskaźnikiem stopnia uszkodzenia kłębuszków nerkowych ale i przyczyną progresji nefropatii [15]. Metaanaliza 20 badań obejmujących łącznie 2838 pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą oraz nefropatią dowodzi, że stosowanie ACEI pozwala na redukcję śmiertelności całkowitej (ryzyko względne – RR, *relative risk* 0,79; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,63-0,99) w porównaniu z placebo [16].

Ponadto terapia ACEI umożliwia 55% redukcję progresji mikroalbuminurii w makroalbuminurię, a równocześnie około 3 do 4 razy częściej powoduje normalizację wydalania albumin z moczem u pacjentów ze wcześniejszą mikroalbuminurią [16]. Efekty te obserwowano niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia, typu cukrzycy i stopnia nefropatii czy czasu trwania leczenia.

W badaniach z perindopilem, u normotensyjnych pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 z mikroalbuminurią wykazano, że leczenie to pozwoliło na normalizację wydalania albumin u połowy osób, podczas gdy w grupie placebo nie obserwowano takiej poprawy ($p < 0,001$). Wpływ ten potwierdzono także dla cukrzycy typu 2 [17].

Wpływ na mięsień sercowy i sztywność dużych naczyń tętniczych

Angiotensyna II jest istotnym czynnikiem regulującym przebudowę ściany naczyniowej i miokardium. Spodziewanym efektem zablokowania konwertazy angiotensyny I do angiotensyny II przez perindopril jest zmiana przebiegu *remodelingu*. Dotychczasowe badania donoszą o pozytywnym wpływie perindoprilu na *remodeling* dużych i małych naczyń [18,19]. W prospektywnym badaniu REASON (*Preterax In Regression of Arterial Stiffness in Controlled Double-Blind Study*) potwierdzono także istotny wpływ wartości wyjściowej aortalno-udowej prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) na stopień redukcji nadciśnienia podczas farmakoterapii [20].

W innym szerokim badaniu (*Complior study*) wykazano, że po 2 miesiącach stosowania perindoprilu PWV uległa zmniejszeniu o 0,9 m/s ($p < 0,001$) z dalszą redukcją po kolejnych 6 miesiącach [21].

W badaniu Lacourciere i wsp. u pacjentów z nadciśnieniem zaobserwowano, że stopień obniżenia ciśnienia pozytywnie koreluje z redukcją sztywności tętnic mierzonej przy pomocy PWV tylko w początkowym okresie obserwacji. Po 6 miesiącach dalszy spadek wartości jest niezależny od zmiany ciśnienia, co sugeruje bezpośredni i pozahipotensyjny korzystny wpływ perindoprilu na funkcję dużych naczyń tętnicznych [16].

Perindopril poprawia strukturę ściany naczyniowej tętnic wieńcowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [22], co redukuje ryzyko rozwoju ostrego zespołu wieńcowego. Tę właściwość leku potwierdzono w badaniu PERSPECTIVE (*PERindopril'S Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by IntraVascular ultrasound Evaluation*). U pacjentów leczonych przez 3 lata perindoprilem stwierdzono korzystną przebudowę tętnic wieńcowych, wiążącą się ze stabilizacją blaszki miażdżycowej. Zanotowano spektakularną, bo aż 10-krotną redukcję wielkości nieuwapnionej blaszki miażdżycowej [23].

W badaniu PREAMI (*Perindopril and Remodeling in Eldery with Acute Myocardial Infarction*) dokonano analizy wpływu terapii perindoprilem na pozawałową przebudowę mięśnia sercowego u 1252 pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia. Po roku końcoworokurzowa objętość lewej komory w grupie perindoprilu wzrosła zaledwie o 0,7 ml, podczas gdy w grupie placebo o 0,4 ml ($p < 0.001$) [24]. Mechanizm działania kardioprotekcyjnego jest zatem bardziej złożony niż zakładano. Natomiast obserwowano również istotną redukcję zbiorczego punktu końcowego badania, czyli zgonów i hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Skuteczność w terapii nadciśnienia tętniczego

Perindopril jest lekiem o ugruntowanej pozycji, skutecznie redukującym zbyt wysokie ciśnienie obwodowe jak i centralne krwi tętniczej oraz o udowodnionym wpływie kardioprotekcyjnym. W monoterapii perindopril w dawce 5-10 mg na dobę skutecznie obniża ciśnienie tętnicze, przy czym efekt przeciwnadciśnieniowy jest niezależny od wieku pacjenta [25].

Wykazano, że stopień redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego jest porównywalny w grupie pacjentów przed i po 65. roku życia [26]. I tak np. w grupie 3159 pacjentów z nadciśnieniem, u których nie osiągnięto kontroli ciśnienia w dotychczasowym leczeniu, po 12 tygodniach terapii perindoprilem

w dawce 4-8 mg na dobę u 40% uczestników uzyskano normalizację, a u 74% zaobserwowano właściwą odpowiedź na leczenie [27].

Wyniki prób klinicznych wykazały, że różnica między wartościami centralnego i obwodowego skurczowego ciśnienia tętniczego ma istotne implikacje kliniczne [28], bowiem na rokowanie ma wpływ ciśnienie centralne, zależne od sztywności ściany tętnic. Korzyści stosowania perindoprilu w skojarzonej terapii na redukcję wartości ciśnienia tętniczego obrazują m.in. następujące badania:

1. *The Conduit Artery Functional Endpoint Study*, perindopril + amlodypina [29];
2. perindopril + indapamid [20];
3. przedwcześnie zakończone badanie perindopril + amlodypina – przyniosło 11-procentową redukcję śmiertelności w porównaniu do grupy β -bloker + diuretyk [30];
4. *Strategies of treatment in hypertension: Evaluation*, potwierdzono skuteczność skojarzenia perindopril + indapamid [31];
5. *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Dimicron MR Controlled Evaluation*, wieloosrodkowa próba kliniczna; potwierdzono skuteczność połączenia perindopril + indapamid w grupie pacjentów wysokiego ryzyka – chorych na nadciśnienie i cukrzycę typu 2 [32].

Należy również podkreślić, że De Luca i wsp. wykazali, że perindopril w dawce 4-8 mg na dobę znacząco redukuje masę lewej komory poprzez zmniejszenie grubości ściany tylnej i przegrody międzykomorowej. 12-miesięczna terapia perindoprilem + indapamidem w znacznie większym stopniu redukowała masę lewej komory niż terapia betablokerem (atenolol); wynik ten istotnie korelował z obniżeniem ośrodkowego ciśnienia tętna [33].

Wreszcie, w badaniach klinicznych PICXEL study, porównujących dwa schematy leczenia dwoma różnymi ACEI i ich wpływ na redukcję przerostu lewej komory serca Perindopril + indapamid powodowały większą redukcję ciśnienia skurczowego i rozkurczowego i istotniej redukowały masę lewej komory niż Enalapril (13,6 vs 3,9 g/m²; $p < 0,0001$) [34].

Przeciwwskazania i uwagi dotyczące perindoprilu:

1. Przed zastosowaniem perindoprilu należy wyrównać pacjenta elektrolitowo.

2. Pacjentów obciążonych chorobami przewlekłymi: ciężka niewydolność serca, niewydolność nerek powinno się hospitalizować i dopiero wtedy rozpocząć włączenie perindoprilu.
3. Przed leczeniem i 7 dni po rozpoczęciu należy skontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi. Wzrost kreatyniny o 10-20% nie jest wskazaniem do przerywania terapii.
4. Perindoprilu nie powinno się stosować:
 - a. u osób z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, jak również przy obecności zwężenia tętnicy jedynej nerki;
 - b. u osób poniżej 18 r.ż, ponieważ brak jest badań dla tej grupy wiekowej;
 - c. u kobiet w ciąży, gdyż działa teratogenicznie na płód (kategoria D w *Food and Drug Administration*);
 - d. jeśli w przeszłości wystąpiły jakiegokolwiek z następujących objawów: świszczący oddech, obrzęk twarzy lub języka, swędzenie skóry lub wysypka skórna związana z leczeniem ACEI;
- e. gdy u pacjenta występuje nadwrażliwość na perindopril.
5. Działania niepożądane perindoprilu:
 - a. hipotonia ortostatyczna, męczliwość, bóle głowy, zaburzenia snu, szumy w uszach, kurcze mięśniowe, reakcje alergiczne;
 - b. zaburzenia smaku, uczucie suchości w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaparcia;
 - c. zaburzenie czynności wątroby, zapalenie trzustki;
 - d. kaszel, wyciek z nosa, eozynofilowe zapalenie płuc, skurcz oskrzeli, pogorszenie czynności nerek, oliguria, ginekomastia, impotencja.

Adres do korespondencji:

Małgorzata Piłat

Studenckie Koło Naukowe

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

Tel.: (+48 61) 853 31 61

E-mail: zakladfarmakologiiklinicznej@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Clark LT. Safety Profile of perindopril. *Am J Cardiol* 2001;88:36i-40i.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of arterial hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the management for Arterial Hipertension: ESH-ESC Task force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
3. Indeks leków. Indeks leków aktualne ceny. 6 marca 2009. Kraków: Medycyna Praktyczna 2009; s.193.
4. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, Gitti GL, Comini L, Ferrari R. Differens in the effect of ACEI on the rate on endothelial cell appoptosis in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:423-9.
5. Comini L, Bachetti T, Cargnoni A, Bastianon D, Gitti GL, Ceconi C, et al. Therapeutic modulation of the nitric oxide pathway: are all ACEI equivalent. *Pharmacol Res* 2007;56:42-8.
6. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of EUROPA study: PERNINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73:237-46.
7. Matsumo T, Minai K, Horie H, Ohira N, Takashima H, Tarutani Y, et al. Angiotensin - converting enzyme inhibition but not angiotensin II type 1 receptor antagonism augments coronary release of tissue plasminogen activator in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1373-9.
8. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Corradi L, Preti P, Lazzari P, et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002;15:316-20.
9. Sieradzki J, Grzeszczak W, Wójcikowski C. Czynniki ryzyka i objawy cukrzycy a występowanie cukrzycy w badaniach Screen-Pol. *Diabet Pol* 1999;6:212-23.
10. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorotiazide and capropril on glucose and lipid metabolism in patients with hipertension, *N Engl J Med* 1989;321:868-73.
11. Aksnes T, Reims HM, Kjeldsen SE, Mancia G. Antyhipertensive treatment and new-onset diabetes mellitus. *Cur Hypertens Rep* 2005;7:298-303.

12. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
13. Salvetti A, Mattei P, Sudano I. Renal protection and antihypertensive drugs: current status. *Drugs* 1999;57:665-93.
14. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993;118:129-38.
15. Wićcek A, Chudek J. Inhibitory konwertazy angiotensyny a przewlekłe choroby nerek. W: Januszewicz A, Januszewicz W, Różyło W (red). *Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005, s. 189.
16. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and real outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329:828.
17. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, Cooper ME, Gilbert RE, Hammond JJ, et al. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis* 2001;37:890-9.
18. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effects of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995;25:474-81.
19. Van Bortel LM, Kool MJ, Boudier HA, Struijker Boudier HA. Effects of antihypertensive agents on local arterial distensibility and compliance. *Hypertension* 1995;26:531-4.
20. Protogerou A, Blacher J, Stergiou GS, Achimastos A, Safar ME. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:445-51.
21. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Compilor Study. *J Hypertens* 2001;19:813-4.
22. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer BE. Repair of coronary arteries after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000;36:220-5.
23. Rodriguez-Granillo GA, de Winter S, Bruinong N, Ligthart JM, García-García HM, Valgimigli M, et al. Effect of perindopril on coronary remodelind: insinghts from a multicentere, randomized study. *Eur Heart J* 2007;28:2326-31.
24. Ferrari R. Effects of angiotensine-converting enzyme inhibiton with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Eldery with Acute Myocardial Infarctus (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006;166:659-66.
25. Julius S, Cohn JN, Neutel J, Weber M, Turlapaty P, Shen Y, et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practice-based clinical trial. *J Clin Hypertens* 2004;6:10-7.
26. Neutel JM, Weber MA, Julius S, Cohn JN, Turlapaty P, Shen Y, et al. Clinical experience with perindopril in elderly hypertensive patients: a subgroup analysis of a large community trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:335-41.
27. Guo W, Turlapaty P, Shen Y, Dong V, Batchelor A, Barlow D, et al. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am J Ther* 2004;11:199-205.
28. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Styczkiewicz M, et al. Ascending aortic, but not brachial blood pressure-derived indices are related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004;176:151-5.
29. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differentia impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
30. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus alenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:8931. Zannad F. Managing hypertension: a question of STRATHE. *J Hum Hypertens* 2005;19:S3-S7.
32. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Choice of ACE inhibitor combinations in hypertensive patients with type 2 diabetes: update after recent clinical trials. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:411-27.
33. de Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME; REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hipertensive subjects. *J Hypertens* 2004;22:1623-30.
34. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than analapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005;23:2063-70.