

# Antiiskemisk og infarktbegrensende effekt av angiotensinkonverterende enzymhemmere

Angiotensinkonverterende enzym er involvert i utvikling og progrediering av aterosklerose både ved en økning av vaskulært angiotensin II og ved degradering av bradykinin til inaktive fragmenter. Dessuten har angiotensin II en protrombotisk effekt, og det finnes i økt konsentrasjon i blodet hos dyr med eksperimentelt utløst hjerteinfarkt.

Vi har studert den relevante litteraturen (både dyreeksperimentelle og humane arbeider) hvor en infarktbegrensende og antiiskemisk effekt av angiotensinkonverterende enzymhemmere er blitt beskrevet. I tillegg har vi omtalt noen undersøkelser der man har påvist en redusert progrediering av aterosklerose.

Angiotensinkonverterende enzymhemmere har sannsynligvis gunstige effekter i flere sammenhenger. Det er funnet holdepunkter for at de motvirker iskemi, reduserer hjertesvikt og hindrer reinfarkt. I tillegg tyder dyreeksperimentelle observasjoner på at angiotensinkonverterende enzymhemmere har infarktbegrensende egenskaper, sannsynligvis delvis ved en effekt på bradykinin. Noen få kliniske undersøkelser inklusive en norsk epidemiologisk studie synes å bekrefte det. I tillegg er det funnet at angiotensinkonverterende enzymhemmere reduserte progredieringen av intima-media-tykkelsen i a. carotis.

Angiotensinkonverterende enzymhemmere har biokjemiske og hemodynamiske egenskaper som kan forklare deres gunstige effekter hos pasienter med koronar hjertesykdom.

Angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere er potente vasodilatorer i kraft av å hemme danningen av angiotensin II. De reduserer også degraderingen av det vasodilaterende bradykinin, som igjen stimulerer frigjøringen av endotelderivert relakserende faktor (1–3), som er identisk med nitrogenmonoksid (4). ACE-hemmere har dermed en gunstig effekt på endotelfunksjonen (5). Endoteldysfunksjon representerer et tidlig stadium i utviklingen av aterosklerose hos for-

**Knud Landmark**

*k.h.landmark@ioks.uio.no*

**Ivar Aursnes**

Institutt for farmakoterapi

Postboks 1065 Blindern

0316 Oslo

Landmark K, Aursnes I.

**Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce ischaemia and infarct size.**

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1923–6.*

*Background.* Angiotensin-converting enzyme is probably involved in the pathogenesis and progression of atherosclerosis, both through an increase in vascular angiotensin II and by an effect on the degradation of bradykinin into inactive fragments. Moreover, angiotensin II has a prothrombotic effect and prevails in increased concentration in the blood of animals subjected to experimentally induced myocardial infarction.

*Material and methods.* We have evaluated the relevant literature (including animal experiments and human studies) describing the infarct-reducing and anti-ischaemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. We also refer to studies in which these drugs have reduced the progression of atherosclerosis.

*Results.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors probably have favourable effects in various ways. There are indications that they counteract ischaemia, reduce heart failure and prevent reinfarction. Experimental observations in animals also indicate that angiotensin-converting enzyme inhibitors limit myocardial injury, presumably in part through the effects of bradykinin. This is supported by some few clinical studies, including a Norwegian epidemiological study. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduced the progression of intima-media thickness in the carotid arteries.

*Interpretation.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors have favourable biochemical and haemodynamic properties that may explain their beneficial effects in patients with coronary heart failure.

søksdyr (6). Hos friske forsøkspersoner økte enalaprilat endotelets vasodilatoriske egenskaper (7), og quinapril bedret *endotel-avhengig* vasodilasjon i koronararterier hos pasienter med etablert koronar hjertesykdom (8, 9). Det har vært hevdet at denne effekten skyldes at ACE-hemmere reduserer angiotensin II-indusert oksidativt stress (10). ACE-hemmere har videre en antiproliferativ effekt (11–13), og hos hypertonicere reduserte de trombocyttagregasjonen og fri-

gjøringen av det karkonstrangerende tromboksan A<sub>2</sub> (14, 15).

De hemodynamiske og biokjemiske effektene indikerer at ACE-hemmere kan være gunstige for pasienter med iskemisk hjertesykdom. En del dyreeksperimentelle og noen humane undersøkelser har vist at ACE-hemmere har antiiskemisk effekt, og at infarktstørrelse, risikoen for et reinfarkt og progrediering av aterosklerose ble redusert. Hensikten med denne artikkelen er å gjennomgå og diskutere den relevante litteraturen.

## Metode

Vi har gjennomgått relevant litteratur (dyreeksperimentelle og humane studier) hvor den infarktbegrensende og den antiiskemiske effekten av ACE-hemmere er blitt undersøkt. Vi vil videre omtale et eget arbeid hvor vi i en observasjonell studie fant en infarktbegrensende effekt av ACE-hemmere ved et akutt hjerteinfarkt. Noen studier, hvor det er påvist at disse legemidlene har redusert progrediering av aterosklerose i a. carotis samt risikoen for et reinfarkt, vil også bli referert.

## Resultater

### Infarktreduserende effekt av ACE-hemmere

*Dyreeksperimentelle undersøkelser.* En rekke undersøkelser har dokumentert at ACE-hemmere ved eksperimentelt fremkalt infarkt hos flere dyrearter (in vivo, in vitro) har hatt en gunstig effekt på infarktutvikling, reperfusjonsskader og på myokardial kontraktile kraft, og i tillegg er påvist bedret koronargjennomstrømning og en hemning av diastolisk veggbelastning (diastolic wall stress) ved store infarkter (tab 1) (16–25). I motsetning til «shamopererte» dyr, var plasma-kreatinkinase (CK)-nivået lavere og tapet av CK fra iskemisk myokard mindre og ST-segmentøkningen ikke så uttalt hos de dyrene som fikk enalapril 30 minutter etter ligering av ramus descendens anterior fra venstre koronararterie (16). I ett dyreforsøk ble det ikke funnet noen effekt av kaptopril på infarktstørrelsen etter okklusjon av ramus descendens anterior, men i denne studien var dosen høy og fallet i blodtrykket markert (26).

*Kliniske undersøkelser.* Noen få, mindre kliniske undersøkelser har indikert at ACE-hemmere gitt før infarktdebut eller tidlig i forløpet av et akutt hjerteinfarkt reduserer infarktstørrelsen og hyppigheten av ventrikulære arytmier.

I alt 131 pasienter med et akutt hjerteinfarkt fikk kaptopril 6,25 mg oralt 15 minutter før trombolytisk behandling, mens 128 pasienter fikk første orale dose tre dager etter trombolytisk behandling (27). Tidlige ventrikulære arytmier opptrådte hos henholdsvis 12% i den første gruppen og hos 38% i den andre, og forfatterne antok at den lavere arytmihyppigheten skyldtes at kaptopril minsket reperfusjonsskaden. Hos pasienter som utviklet et fremreveggsinfarkt (n = 166 pasienter), reduserte tidlig behandling med kaptopril signifikant infarktstørrelsen (CK<sub>maks</sub> 1 719 U/l mot 2 184 U/l). Imidlertid øker trombolytisk behandling utvaslingen av CK (28), hvilket gjør at man ikke kan legge for stor vekt på disse verdiene som uttrykk for infarktstørrelse. Etter ca. 30 måneder var dødeligheten hos pasienter med fremreveggsinfarkter behandlet med tidlig kaptopril signifikant lavere, 6,0% mot 17,1%. Hos pasienter med bakreveggsinfarkter var det derimot ingen effekt av kaptopril på dødelighet (4,3% i begge gruppene) eller på infarktstørrelse (1 194 U/l mot 1 312 U/l).

Liknende resultater er gjort i en annen undersøkelse (29). Av 318 pasienter innlagt med et akutt hjerteinfarkt brukte 20% en ACE-hemmer ved innleggelsen. Hos disse var CK<sub>maks</sub> signifikant lavere enn i den gruppen som ikke brukte en ACE-hemmer (1 510 U/l mot 1 066 U/l), likeledes var hyppigheten av ikke-transmurale infarkter signifikant redusert (59% mot 42%). Det ble imidlertid ikke gjort noen forsøk på å justere for forskjeller i bakgrunnsvariablene, og det var heller ikke opplyst noe om hvor mange pasienter som fikk trombolytisk behandling ved innleggelsen. Man fant ingen sammenheng mellom dødsfall og bruk av ACE-hemmer, men tallene var for små til at man kunne trekke sikre konklusjoner.

I en liten, randomisert studie som omfattet bare 46 pasienter, reduserte kaptopril gitt i gjennomsnitt 12 timer etter infarktdebut utviklingen av Q-takker; dette ble tatt som et tegn på redusert infarktstørrelse (30). Forskjellen var størst første dag, i placebogruppen økte Q-takken i gjennomsnitt med 0,15 mV, mens den i kaptoprilgruppen avtok med 0,08 mV. CK<sub>maks</sub> var lavere hos de aktivt behandlede pasientene, 702 U/l mot 816 U/l, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. I en randomisert, dobbeltblind, pla-

**Tabell 1** Tap av kreatinkinase (CK) i isolerte, perfunderede marsvinhjerter utsatt for iskemi i 90 minutter og deretter reperfundert i 30 minutter. Omarbeidet etter Dogan og medarbeidere (24)

	Antall	CK-tap ved reperfusjon (IE/min-g hjerte)
Kontrollgruppe	10	473 ± 92
Kaptopril tilsatt perfusatet ved start av reperfusjon	10	386 ± 74
Oral kaptoprilbehandling i 10 dager før forsøket	10	256 ± 45 <sup>1</sup>
Oral kaptopril + kaptopril tilsatt perfusatet ved start av reperfusjon	10	136 ± 20 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>P < 0,05 mot kontrollgruppe

<sup>2</sup>P < 0,01 mot kontrollgruppe

cebokontrollert studie hvor 58 pasienter med nylig gjennomgått hjerteinfarkt ble inkludert, fikk halvparten kaptopril 12,5–25 mg to ganger daglig i seks måneder (31). Antall ventrikulære arytmier, som var relatert til myokardiskemi og en økning av venstre ventrikkels endesystoliske og endediastoliske volum, var færre i kaptoprilgruppen.

*Egne resultater.* I en epidemiologisk undersøkelse der 410 pasienter med et akutt hjerteinfarkt ble inkludert, og hvor trombolytisk behandling ikke ble gitt ved innleggelsen, utviklet de pasientene som brukte en ACE-hemmer ved infarktdebut (n = 72, 18%), mindre infarkter målt ved CK<sub>maks</sub> og laktat dehydrogenase (LD)<sub>maks</sub> (32). Denne forskjellen bestod også etter justering for forskjeller i pasientmaterialet, CK<sub>maks</sub> var 730 U/l mot 1 056 U/l (ubehandlet = pasienter som ikke brukte acetylsalisylsyre og kalsiumblokkere) (2p < 0,001) og LD<sub>maks</sub> var 795 U/l mot 906 U/l (2p = 0,044). I hele materialet (n = 752) var det 37% ikke-transmurale infarkter (ikke-Q) i den gruppen som brukte en ACE-hemmer (n = 93, 12%), mot 27% i den gruppen som ikke brukte slike medikamenter ved innleggelsen (2p = 0,055). Denne forskjellen forsvant imidlertid etter justering.

#### Effekt av ACE-hemmere etter et akutt hjerteinfarkt

I en metaanalyse som omfattet 15 104 pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt, reduserte behandling med forskjellige ACE-hemmere i fra seks uker til 42 måneder signifikant risikoen for død (oddsratio 0,83),

for kardiovaskulær død (oddsratio 0,82) og for plutselig død (oddsratio 0,80) (tab 2) (33).

I enkelte studier er det dokumentert at pasienter behandlet med ACE-hemmere hadde en lavere risiko for reinfarkt, ustabil angina pectoris og andre iskemiske hendelser (34–36). I SOLVD-studien hvor 6 797 pasienter med ejectivesfraksjon < 35% ble inkludert, var det hos dem som ble behandlet med enalapril i gjennomsnitt 40 måneder en signifikant 23% risikoreduksjon med hensyn til å få et nytt infarkt (8,5% mot 10,6% for placebo) (35). Videre var det en signifikant 20% risikoreduksjon for utvikling av ustabil angina pectoris (14,7% mot 17,5%), og «kardial død» ble også redusert. I SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Trial), hvor pasienter med ejectivesfraksjon < 40% ble inkludert, var det en signifikant 25% reduksjon i risikoen for et reinfarkt hos dem som i tillegg til annen behandling fikk kaptopril i 42 måneder (34). I den nylig publiserte HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)-studien ble vel 9 000 pasienter med kjent vaskulær lidelse eller diabetes mellitus pluss en annen kardiovaskulær risikofaktor inkludert (37). Fem års behandling med ramipril 10 mg daglig reduserte signifikant risikoen for et infarkt med 20% (fra 12,2% til 9,9%).

#### Diskusjon

Angiotensinkonverterende enzym (ACE) omdanner angiotensin I til angiotensin II (38). Angiotensin II har en rekke uheldige kardiovaskulære egenskaper. Det er en po-

**Tabell 2** Risiko for død, kardiovaskulær død og plutselig død hos ACE-hemmerbehandlede pasienter med et gjennomgått hjerteinfarkt. Data fra en metaanalyse som omfattet totalt 15 104 pasienter. Omarbeidet etter Domanski og medarbeidere (33)

Død			Kardiovaskulær død			Plutselig død		
ACE-hemmer	Placebo	OR <sup>1</sup> (95% KI) <sup>2</sup>	ACE-hemmer	Placebo	OR (95% KI)	ACE-hemmer	Placebo	OR (95% KI)
1 105	1 251	0,83 (0,71–0,97)	958	1 096	0,82 (0,69–0,97)	407	493	0,82 (0,70–0,92)

<sup>1</sup>Oddsratio

<sup>2</sup>95% konfidensintervall

tent vasokonstriktor, og det øker sekresjonen av aldosteron og dermed reabsorpsjonen av natrium og vann, hvilket fører til væske-retensjon (39–41). Angiotensin II påskynder utviklingen av aterosklerotisk sykdom, og på cellulært nivå fremmer det proliferasjon av kardiiale fibroblaster og av glatte muskelceller i normale og skadede arterier, samt hypertrofi av kardiomyocytter (11–13, 42–44). Eksperimentelt har man funnet at infusjon av angiotensin II raskt økte nivået av sirkulerende plasminogenaktivator-inhibitor-1 (PAI-1), som har protrombotiske egenskaper (45). Ved et akutt hjerteinfarkt reduserte kaptopril og ramipril, som respons på høy trombogen påvirkning, forhøyede verdier for vevsplasminogenaktivator-antigen og for PAI-1-aktiviteten (46, 47).

Hypertonikere, som har høye renin- og angiotensin II-verdier, har større risiko for å få et akutt hjerteinfarkt (48), og ved et akutt hjerteinfarkt og ved et eksperimentelt utløst infarkt hos dyr, er renin-angiotensin-systemet aktivert og sirkulerende nivå av angiotensin II økt både akutt og etter 85 dager (49–53). Myokardlesjoner er påvist ved autopsi hos noen pasienter som hadde abnormt høye angiotensin II-nivåer, og i dyreforsøk fremkalte infusjon av store doser angiotensin II skader av hjertemuskulaturen (54) og av koronararterienes endotel (55). I en kaninmodell resulterte det i hjerteinfarkt hos seks av sju dyr (56).

På bakgrunn av dyreeksperimentelle undersøkelser er det blitt hevdet at bradykinin er involvert i den antiiskemiske effekten av ramiprilat, og en annen undersøkelse har indikert at den gunstige effekten av quinapril ikke var direkte knyttet til ACE, men relatert til bradykinin (25). I isolerte, perfunderede rottehjerter ble ventrikkelflimmer utløst ved okklusjon av ramus descendens anterior (18). Hyppigheten av reperfusjonsarytmier økte når perfusatet ble tilsatt angiotensin I og angiotensin II, men dette ble helt forhindret av bradykinin. Ventrikkelflimmer kunne ikke utløses ved okklusjon av ramus descendens anterior i hjerter fra dyr føret med ramipril. I den siste gruppen var aktiviteten av LD og CK i perfusatet lavere, og laktatproduksjonen var også mindre, hvilket indikerte redusert skade av myokardiet. I en hundemodell reduserte preiskemisk behandling med en ACE-hemmer graden av stunning («myokardlammelse») og myokardnekrose forårsaket av korte iskemiperioder (21, 57). Ved reperfusjon opptrer økt oksidativt stress, og noe av den gunstige effekten av ACE-hemmere på infarktutvikling kan skyldes redusert oksidativt stress (10, 57–59) samt bedret kollateral blodgjennomstrømning til det iskemiske området i hjertet (60).

To kliniske arbeider har gitt motsatte resultater når det gjelder effekten av en ACE-hemmer på utviklingen av aterosklerose. I en placebokontrollert undersøkelse hvor 617 pasienter ble inkludert, fikk halvparten ramipril 5–10 mg daglig i fire år (61). I forhold

til placebo var det ingen effekt på tykkelsen av a. carotis, og det ble konkludert med at den gunstige virkningen av ACE-hemmere ved større koronare hendelser kunne være knyttet til et fall i blodtrykket, til redusert venstre ventrikkel-masse og til en bedret endotelfunksjon. I det andre, placebokontrollerte arbeidet hvor 732 pasienter ble inkludert og fulgt i 4,5 år, reduserte derimot ramipril 2,5 eller 10 mg daglig signifikant progredieringen av intima-media-tykkelsen i a. carotis (62). Flere studier har vist en klar sammenheng mellom økningen av intima-media-tykkelsen i a. carotis og risikoen for senere kardiovaskulære hendelser (63–65).

Ved et akutt hjerteinfarkt hadde enalapril intravenøst ikke noen gunstig effekt (66). Årsaken til dette kan muligens skyldes at langt flere aktivt behandlede pasienter utviklet tidlig hypotensjon (12 % mot 3 %).

### Konklusjon

Dyreeksperimentelle og noen få humane undersøkelser indikerer at ACE-hemmere i tillegg til andre gunstige kardiovaskulære effekter også kan redusere infarktstørrelse, en virkning som vel er knyttet til både biokjemiske og hemodynamiske mekanismer.

Forfatterne har ingen økonomiske bindinger til firmaer som markedsfører de omtalte legemidler.

### Litteratur

- Baumgarten CR, Linz W, Kunkel G, Schölkens BA, Wiemer G. Ramiprilat increases bradykinin outflow from isolated hearts of rat. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 293–5.
- Unger T, Gohlke P. Converting enzyme inhibitors in cardiovascular therapy: current status and future potential. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 146–58.
- Mombouli J-V. ACE inhibition, endothelial function and coronary artery lesions. Role of kinins and nitric oxide. *Drugs* 1997; 54 (suppl 5): 12–22.
- Furchgott RF. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA* 1996; 276: 1186–8.
- Wiemer G, Schölkens BA, Linz W. Endothelial protection by converting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 166–72.
- Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 287–324.
- Nakamura M, Funakoshi T, Yoshida H, Arakawa N, Suzuki T, Hiramori K. Endothelium-dependent vasodilation is augmented by angiotensin converting enzyme inhibitors in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 949–54.
- Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. the TREND (Trial on Reversal Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258–65.
- Schlaifer JD, Wargovich TJ, O'Neill B, Mancini GBJ, Haber HE, Pitt B et al, on behalf of the TREND Investigators. Effects of quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1594–7.
- Koh KK, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Waclawiw MA, Panza JA et al. Mechanism by

which quinapril improves vascular function in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 327–31.

- Powell JS, Clozel J-P, Müller RKM, Kuhn H, Hefti F, Hosang M et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989; 245: 186–8.
- Bell L, Madri JA. Influence of the angiotensin system on endothelial and smooth muscle cell migration. *Am J Pathol* 1990; 137: 7–12.
- Daemen MJAP, Lombardi DM, Bosman FT, Schwartz SM. Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 1991; 68: 450–6.
- Someya N, Morotomi Y, Kodama K, Kida O, Higa T, Kondo K et al. Suppressive effect of captopril on platelet aggregation in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: 840–3.
- James IM, Dickenson EJ, Burgoyne W, Jeremy JY, Baradas MA, Mikhailidis DP et al. Treatment of hypertension with captopril: preservation of regional blood flow and reduced platelet aggregation. *J Hum Hypertens* 1988; 2: 21–5.
- Lefter AM, Peck RC. Cardioprotective effects of enalapril in acute myocardial ischemia. *Pharmacology* 1984; 29: 61–9.
- Hock CE, Ribeiro LGT, Lefter AM. Preservation of ischemic myocardium by a new converting enzyme inhibitor, enalaprilic acid, in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1985; 109: 222–8.
- Linz W, Schölkens BA, Han Y-F. Beneficial effects of the converting enzyme inhibitor, ramipril, in ischemic rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (suppl 10): 91–9.
- de Graeff PA, van Gilst WH, Bel K, de Langen CDJ, Kingma JH, Wesseling H. Concentration-dependent protection by captopril against myocardial damage during ischemia and reperfusion in a closed chest pig model. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (suppl 2): 37–42.
- Martorana PA, Kettenbach B, Breipohl G, Linz W, Schölkens BA. Reduction of infarct size by local angiotensin-converting enzyme inhibition is abolished by a bradykinin antagonist. *Eur J Pharmacol* 1990; 182: 395–6.
- Przyklenk K, Kloner RA. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J* 1991; 121: 1319–30.
- Werrmann JG, Cohen SM. Comparison of effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with those of angiotensin II receptor I antagonism on functional and metabolic recovery in postischemic working rat hearts as studied by [<sup>31</sup>P] nuclear magnetic resonance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 573–86.
- Campbell DJ, Kladis A, Duncan A-M. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides. *Hypertension* 1994; 23: 439–49.
- Dogan R, Sarigül A, Isbir S, Farsak B, Tunçer M, Kilinc K et al. Beneficial effect of captopril against ischaemia-reperfusion injury in isolated guinea pig hearts. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 119–26.
- Hu K, Gaudron P, Anders H-J, Weidemann F, Turschner O, Nahrendorf M et al. Chronic effects of early started angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin AT1-receptor subtype blockade in rats with myocardial infarction: role of bradykinin. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 401–12.
- Leor J, Varda-Bloom N, Hasdai D, Ovadia Z, Battler A. Failure of captopril to attenuate myocardial damage, neutrophil accumulation, and mortality following coronary artery occlusion and reperfusion in rat. *Angiology* 1994; 45: 717–24.
- Di Pasquale P, Paterna S, Cannizzaro S, Bucca V. Does captopril treatment before thrombolysis in acute myocardial infarction attenuate reperfusion damage? Short-term and long-term effects. *Int J Cardiol* 1994; 43: 43–50. →

28. Landmark K, Abdelnoor M, Kihlqvist B, Derrum H-P. Infarct size as estimated from peak creatine kinase and lactate dehydrogenase is probably reduced in patients using calcium antagonists at the onset of symptoms. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 557-65.
29. Raggi P, Dickson NR, Boyne M, Pereira R, Cool B, Wattanasuwan N et al. Influence of prior ACE inhibitor therapy on morbidity and mortality following acute myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1141-6.
30. Bussmann W-D, Mücke G, Hildenbrand R, Klepzig H. Captopril in acute myocardial infarction: beneficial effects on infarct size and arrhythmias. *Clin Cardiol* 1995; 18: 465-70.
31. Søgaard P, Gøtzsche C-O, Ravkilde J, Nørgaard A, Thygesen K. Ventricular arrhythmias in the acute and chronic phases after acute myocardial infarction. Effect of intervention with captopril. *Circulation* 1994; 90: 101-7.
32. Landmark K, Aursnes I. Infarct size as assessed by peak enzyme levels is reduced in patients who are using angiotensin-converting enzyme inhibitors at the onset of infarction. *Clin Drug Invest* 2000; 20: 415-23.
33. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598-604.
34. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE et al. The effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
35. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173-8.
36. van den Houvel AFM, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, de Vries RJM, Dunselman PHJM, Kingma JH, on behalf of the Captopril and Thrombolysis Study (CATS) Investigators. Long-term anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 400-5.
37. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
38. Erdős EG. The angiotensin I converting enzyme. *Fed Proc* 1977; 36: 1760-5.
39. Folkow B, Johansson B, Mellander S. The comparative effects of angiotensin and noradrenaline on consecutive vascular sections. *Acta Physiol Scand* 1961; 53: 99-104.
40. Zimmermann BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1984; 2: 581-7.
41. Biron P, Koiv E, Nowaczynski W, Brouillet J, Genest J. The effects of intravenous infusions of valine-5 angiotensin II and other pressor agents on urinary electrolytes and corticosteroids, including aldosterone. *J Clin Invest* 1961; 60: 338-47.
42. Itoh HH, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1993; 91: 2268-74.
43. Huckle WR, Earp HS. Regulation of cell proliferation and growth by angiotensin II. *Prog Growth Factor Res* 1994; 5: 177-94.
44. Dostal DE, Booz GW, Baker KM. Angiotensin II signalling pathways in cardiac fibroblasts: conventional versus novel mechanisms in mediating cardiac growth and function. *Mol Cell Biochem* 1996; 157: 15-21.
45. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993; 87: 1969-73.
46. Wright RA, Flapan AD, Alberti KGMM, Ludlam CA, Fox KAA. Effects of captopril therapy on endogenous fibrinolysis in men with recent, uncomplicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 67-73.
47. Vaughan DE, Rouleau J-L, Ridker PM, Arnold JMO, Menapace FJ, Pfeffer MA, on behalf of the HEART Study Investigators. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 442-7.
48. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098-104.
49. Liang C-S, Gavras H, Black J, Sherman LG, Hood WB. Renin-angiotensin system inhibition in acute myocardial infarction in dogs. Effects on systemic hemodynamics, myocardial blood flow, segmental myocardial function and infarct size. *Circulation* 1982; 66: 1249-55.
50. Michorowski B, Ceremuzynski L. The renin-angiotensin-aldosterone system and the clinical course of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983; 4: 259-64.
51. Vaney C, Waechter B, Turini G, Margalith D, Brunner HR, Perret C. Renin and the complications of acute myocardial infarction. *Chest* 1984; 86: 40-3.
52. Hirsch AT, Talsness CE, Schunkert H, Paul M, Dzau VJ. Tissue-specific activation of cardiac angiotensin converting enzyme in experimental heart failure. *Circ Res* 1991; 69: 475-82.
53. Hall AS, Tan L-B, Ball SG. Inhibition of ACE/kininase-II, acute myocardial infarction, and survival. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 190-8.
54. Gavras H, Kremer D, Brown JJ, Gray B, Lever AF, MacAdam RF et al. Angiotensin- and norepinephrine-induced myocardial lesions: experimental and clinical studies in rabbits and man. *Am Heart J* 1975; 89: 321-32.
55. Giacomelli F, Anversa P, Wiener J. Effect of angiotensin-induced hypertension on rat coronary arteries and myocardium. *Am J Pathol* 1976; 84: 111-38.
56. Gavras H, Gavras H. The use of ACE-inhibitors in hypertension. I: Kostis JB, DeFelice EA, red. *Angiotensin converting enzyme inhibitors*. New York: Alan R Liss, 1987; 93-122.
57. de Graeff PA, van Gilst WH, de Langen CDJ, Kingma JH, Wesseling H. Concentration-dependent protection by captopril against ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986; 280: 181-93.
58. Westlin W, Mullane K. Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? *Circulation* 1988; 77 (suppl I): 130-19.
59. Lucchesia BR. Myocardial ischemia, reperfusion and free radical injury. *Am J Cardiol* 1990; 65: 14 I 23 I.
60. Ertl G, Kloner RA, Alexander RW, Braunwald E. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 1982; 65: 40-8.
61. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Murchu CN, Clark T et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 438-43.
62. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris I, Yi Q, Smith S et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-25.
63. Aminbekshv A, Mancini GBJ. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic overview. *Clin Invest Med* 1999; 22: 149-57.
64. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Grobbee DE, Diederick E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
65. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Bruke GL, Wolfson SK et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
66. Swedberg K, Held P, Kjeldshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H, on behalf of the CONSENSUS II study group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.