



*Newsletter Δεκεμβρίου 2017*

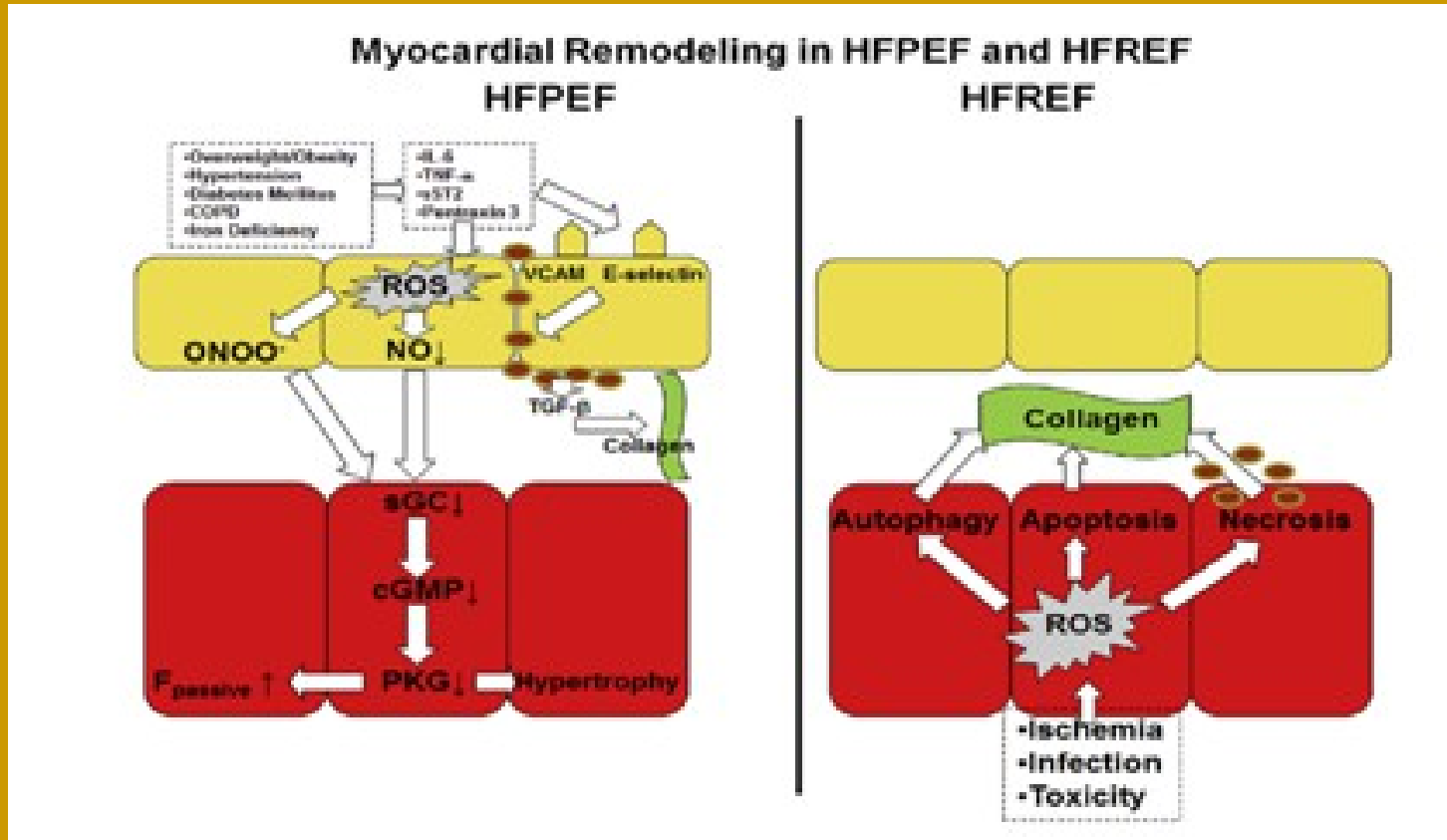
# Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσης (ΚΑΔΚΕ) - Μερους Β

Dr Αθ. Τρίκας  
FESC, FACC

Συντ. Διευθυντής ΓΝ “Η Ελπίς”

# Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσης (ΚΑδΚΕ) έναντι καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑμΚΕ)

Το νέο πρότυπο ΚΑδΚΕ διαφέρει ουσιαστικά από το πρότυπο που προτείνεται για την ΚΑμΚΕ, στην οποία η αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας προκαλείται από προοδευτική απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων (σχήμα 2). Αυτή η απώλεια είναι αποτέλεσμα του κυτταρικού θανάτου με διάφορους τρόπους όπως η υπερβολική αυτοφαγία, η απόπτωση, ή η νέκρωση, τα οποία προκαλούνται από το οξειδωτικό στρες που υπάρχει εντός των μυοκαρδιακών κυττάρων. Το τελευταίο είναι συνήθως αποτέλεσμα της ισχαιμίας, λοίμωξης, ή τοξικότητας<sup>31</sup>. Η υπέρμετρη τοιχωματική τάση που προκαλείται λόγω της απώλειας μυοκαρδιακών κυττάρων αλλάζει την ισορροπία της εξωκυττάριας ουσίας μεταξύ εναπόθεσης κολλαγόνου και αποδόμησης του. Αυτές οι μεταβολές στην εξωκυττάρια ουσία συμβάλουν σημαντικά στη διάταση της αρ. κοιλίας και στη συγκεντρική αναδιαμόρφωση της. Στην ΚΑμΚΕ, η αντικατάσταση των νεκρών μυοκαρδιακών κυττάρων από κολλαγόνο δημιουργεί τμηματικές περιοχές ίνωσης.



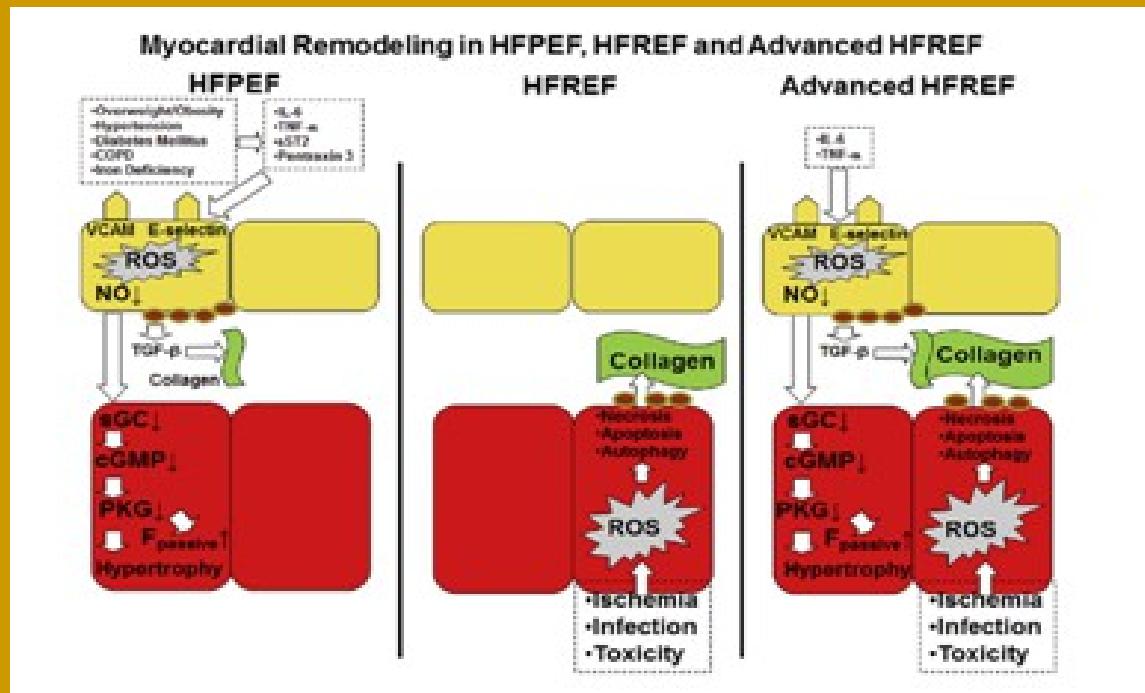
### Δυσλειτουργία μυοκαρδίου και αναδιαμόρφωση στην ΚΑΔΚΕ και στην ΚΑμΚΕ

Στην ΚΑΔΚΕ η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και η αναδιαμόρφωση ξεκινά από τη φλεγμονή του ενδοθηλίου και το οξειδωτικό στρες. Στην ΚΑμΚΕ, το οξειδωτικό στρες προέρχεται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα λόγω της ισχαιμίας, της λοίμωξης, ή από τοξικούς παράγοντες. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) πυροδοτούν την αυτοφαγία, την απόπτωση, ή τη νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων και τα οποία προσελκύνουν τα λευκοκύτταρα. Τα νεκρά μυοκαρδιακά κύτταρα αντικαθίστανται από ινώδη ιστό. HFREF= καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

Η συγκριτική ανάλυση των δειγμάτων μυοκαρδιακής βιοψίας από ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ έδειξε πράγματι την παρουσία τμηματικής ίνωσης σε ΚΑμΚΕ αλλά όχι στην ΚΑδΚΕ. Επιπλέον εικόνες από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο της αριστερής κοιλίας έδειξαν μικρότερη πυκνότητα μυονημάτων σε ΚΑμΚΕ και σε μερικά μυοκαρδιακά κύτταρα ολική απώλεια των μυοϊνιδίων. Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά με κυτταρικό θάνατο που συμβαίνει σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ αλλά όχι σε ΚΑδΚΕ<sup>32</sup>.

Σε προχωρημένη ΚΑμΚΕ, υπάρχει συστηματική και στεφανιαία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που αποδίδεται σε αυξημένα επίπεδα TNF-α και IL-6 στο πλάσμα (σχήμα 3). Σε αντίθεση με την ΚΑδΚΕ, τα αυξημένα επίπεδα TNF-α και IL-6 στο πλάσμα δεν προκύπτουν από προϋπάρχουσες καταστάσεις συννοσηρότητας, αλλά είναι αντιδραστικά της σοβαρότητας της ΚΑμΚΕ καθώς σχετίζονται με τη λειτουργική κατάταξη κατά New York Heart Association και με τη μείωση του κλάσματος εξώθησης της αρ. κοιλίας<sup>33</sup>.

Τέλος, αν και η ιογενή μυοκαρδίτιδα εξελίσσεται συνήθως σε ΚΑμΚΕ, σε μια πρόσφατη μελέτη μυοκαρδίτιδα από παρβοϊό εξελίχθηκε σε ΚΑδΚΕ. Σε αυτή τη μελέτη, ο ιός δεν επηρέασε τα μυοκαρδιακά κύτταρα αλλά το ενδοθήλιο των στεφανιαίων. Ως εκ τούτου, αυτή η παρατήρηση ταιριάζει με το προτεινόμενο πρότυπο όπου η ανάπτυξη ΚΑδΚΕ προκαλείται από φλεγμονή του ενδοθηλίου της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας<sup>34</sup>.



## Δυσλειτουργία μυοκαρδίου και αναδιαμόρφωση στην ΚΑδΚΕ ,στην ΚΑμΚΕ και στην προχωρημένη ΚΑμΚΕ

Στην ΚΑδΚΕ η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και η αναδιαμόρφωση ξεκινά από τη φλεγμονή του ενδοθηλίου και το οξειδωτικό στρες. Στην ΚΑμΚΕ, το οξειδωτικό στρες προέρχεται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα και στην προχωρημένη ΚΑμΚΕ οι δυο μηχανισμοί αλληλεπικαλύπτονται.

# Διαγνωστικές και Θεραπευτικές Συνέπειες

Το νέο πρότυπο της ΚΑδΚΕ προτείνει ανθρωπομετρικές μετρήσεις, συνοδά νοσήματα, αγγειακές αντιδράσεις υπεραιμίας και δείκτες του οξειδωτικού στρες ή της φλεγμονής στο πλάσμα που είναι χρήσιμα για τη διάγνωση της ΚΑδΚΕ. Κανένα registry της ΚΑδΚΕ μέχρι σήμερα δεν έχει καταγράψει την περίμετρο της μέσης, η οποία παρέχει μια εύκολη εκτίμηση της κεντρικής παχυσαρκίας. Η απουσία ανάπτυξης ΚΑδΚΕ παρά την παρουσία της κεντρικής παχυσαρκίας πιθανότατα σχετίζεται με μεταβλητή διήθηση του σπλαχνικού λίπους με φλεγμονώδη κύτταρα. Πρόσφατα επανεκτιμήθηκε η σημασία της συννοσηρότητας και της υπεραιμικής απάντησης του αντιβραχίου και αποδείχθηκε ότι είναι μειωμένη σε ΚΑδΚΕ και παρέχει διαγνωστικές πληροφορίες. Τέλος, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες αυξήθηκαν σε ΚΑδΚΕ και μπορούν να προβλέψουν τη μελλοντική ανάπτυξη ΚΑδΚΕ35.

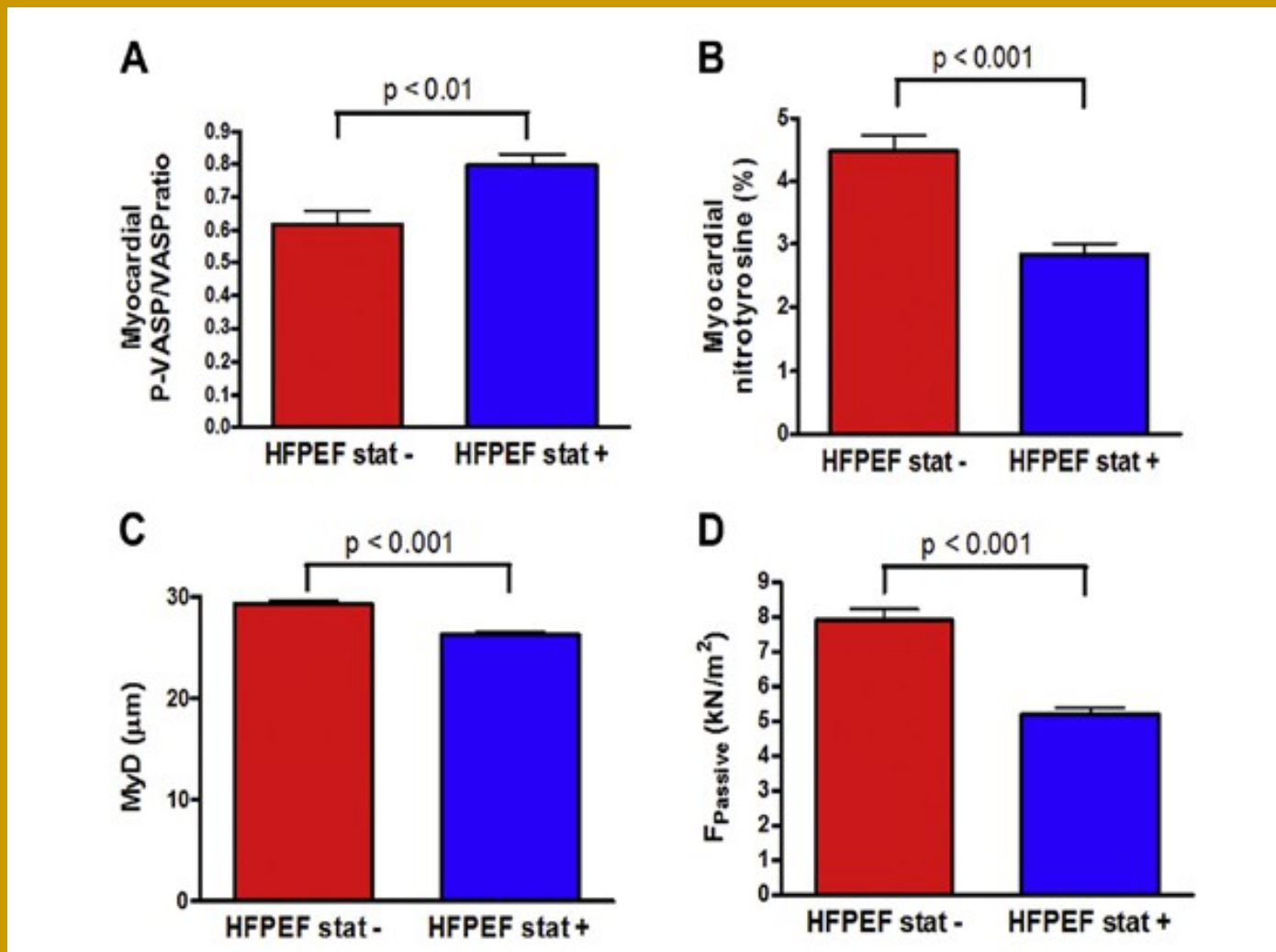
Το νέο πρότυπο της ΚΑδΚΕ συμβάλλει και σε νέες θεραπευτικές στρατηγικές διότι προσδιορίζει τη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα του ΝΟ στο μυοκάρδιο το οποίο αποτελεί την τροχοπέδη για τα προϋπερτροφικά ερεθίσματα που σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση της αρ. κοιλίας στην ΚΑδΚΕ. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να στοχεύουμε στη θεραπεία τόσο της αρτηριακής υπέρτασης όσο και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Το τελευταίο μπορεί να επιτευχθεί μέσω της αντιμετώπισης των συνοδών νοσημάτων και μέσω της χρήσης δοτών ΝΟ, όπως οι αναστολείς PDE-5, και ουσίες με αντιοξειδωτικές ιδιότητες, όπως οι στατίνες και η ρεσβερατρόλη36. Μακροπρόθεσμα η χρήση δινιτρικού ισοσορβίτη συνδυαζόμενη με το αντιοξειδωτικό υδραλαζίνη βελτίωσε την έκβαση των ασθενών με ΚΑδΚΕ στη μελέτη V-HEFT I (Vasodilator- Heart Failure Trials) και στη A-HEFT (African-American Heart Failure Trial). Πολλοί ασθενείς της μελέτης A-HEFT ήταν παχύσαρκοι ή είχαν ΣΔ, και αυτό το κλινικό προφίλ αλληλεπικαλυπτόταν με την ΚΑδΚΕ37.

Η μακροχρόνια χρήση του αναστολέα της PDE-5 σιλντεναφίλη βελτίωσε τη διαστολική δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας τόσο στην ΚΑμΚΕ όσο και στη ΚΑδΚΕ, βελτίωσε την κλινική εικόνα στην ΚΑμΚΕ, και μείωσε την πνευμονική υπέρταση σε ΚΑδΚΕ38, όμως σε μια άλλη μεγάλη μελέτη δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της σιλντεναφίλης επί της ανοχής στην άσκηση, (RELAX study [Evaluating the Effectiveness of Sildenafil at Improving Health Outcomes and Exercise Ability in People With Diastolic Heart Failure;]).

Το νέο πρότυπο της ΚΑδΚΕ υποστηρίζει επίσης τη χρήση των στατινών. Οι στατίνες ασκούν ταχεία και άμεση επίδραση στην ενδοθηλιακή ισορροπία οξειδοαναγωγής, οι οποία είναι ανεξάρτητη από τη μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL). Αυτές οι επιδράσεις οδηγούν στην υποχώρηση της υπερτροφίας, της αρ. κοιλίας στην πρόληψη της μυοκαρδιακής ίνωσης και στη βελτίωση της διαστολικής δυσλειτουργίας όπως φάνηκε σε πειραματικές και κλινικές μελέτες39.

Μια πρόσφατη αναδρομική ανάλυση μελέτησε την περιεκτικότητα της νιτροτυροσίνης, τη δραστηριότητα της PKG, την υπερτροφία και τη δυσκαμψία των μυοκαρδιακών κυττάρων στην ΚΑδΚΕ και διαπιστώθηκε ότι ασθενείς που λάμβαναν στατίνη έχουν λιγότερο νιτροτυροσίνη, περισσότερη δραστηριότητα PKG, λιγότερο υπερτροφία, και μικρότερη τάση ηρεμίας στα μυοκαρδιακά κύτταρα(σχήμα 4)17. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με μια μικρή μελέτη που έδειξε μείωση της θνησιμότητας με τη χρήση στατινών σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ40. Σε μια άλλη μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη (GISSI-HF) η χρήση στατινών σε μια υποομάδα ασθενών με σχετικά διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (> 40%) είχε ουδέτερο αποτέλεσμα41.





## Επιδράσεις της θεραπείας με στατίνες στο μυοκάρδιο στην ΚΑΔΚΕ

Σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ (HFPEF) που λαμβάνουν στατίνη (HFPEF stat+) έχουν αυξημένη δραστικότητα PKG η οποία αξιολογήθηκε από το λόγο της αγγειοδιασταλτικής φωσφοπρωτεΐνης (VASP) που φωσφορυλιώνεται σε σερίνη (pVASP) προς την ολική VASP (pVASP/VASP) (A), μειωμένη συγκέντρωση νιτροτυροσίνης (B), μυοκαρδιακά κύτταρα με μικρότερη διάμετρο (C), και μικρότερη τάση ηρεμίας (F<sub>passive</sub>)

Η χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) και των αποκλειστών των υποδοχέων AT<sub>1</sub> της αγγειοτασίνης II (AT-1) στην ΚΑδΚΕ μέχρι στιγμής είναι απογοητευτική, με όλες τις μεγάλες μελέτες να δείχνουν ουδέτερα αποτελέσματα . Αυτά τα ουδέτερα αποτελέσματα φαίνεται να είναι σε αντίθεση με το προτεινόμενο μοντέλο της ΚΑδΚΕ γιατί οι αΜΕΑ και οι AT-1 είναι γνωστό ότι έχουν αγγειοπροστατευτική δράση, η οποία ήταν εμφανής σε αρκετές μεγάλες μελέτες λόγω της μειωμένης εμφάνισης νέων αθηροσκληρωτικών συμβαμάτων<sup>42</sup> .Η προστατευτική αυτή δράση στα μεγάλα αγγεία δεν συνεπάγεται κατ 'ανάγκην την αποκατάσταση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, και αυτό φάνηκε από την PERFECT<sup>43</sup> (PERFECT (PERindopril- Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial), μια υπομελέτη της EUROPA (EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease).

Στους 36 μήνες παρακολούθησης, δεν αναφέρθηκε καμία σημαντική βελτίωση ( $p=0,23$ ) στη ροή της βραχιονίου αρτηρία κατά τη λήψη περινδοπρίλης 8 mg μία φορά την ημέρα, σε αντίθεση με τη σημαντική μείωση ( $p=0.001$ ) του εμφράγματος του μυοκαρδίου που παρατηρήθηκε με την ίδια θεραπευτική αγωγή (περινδοπρίλης) στη μελέτη EUROPA<sup>44</sup> Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που εξέτασε τα αποτελέσματα των αΜΕΑ και των AT-1 στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δίνει έμφαση στην παρουσία των συνοδών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή και οξειδωτικό στρες ,όπως η παχυσαρκία, ο Σ.Δ. και η ρευματοειδής αρθρίτιδα<sup>45</sup>.

# Συμπεράσματα

Στην ΚΑδΚΕ, τα συνοδά νοσήματα συμβάλλουν σε μια συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση, η οποία επάγει το οξειδωτικό στρες στο ενδοθήλιο της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, και αυτό μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του μυοκαρδιακού ΝΟ και οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα του ΡΚG, των μυοκαρδιακών κυττάρων τα οποία γίνονται δύσκαμπτα και υπερτροφικά. Η αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου στην ΚΑδΚΕ διαφέρει από την αναδιαμόρφωση στην ΚΑμΚΕ, η οποία προκαλείται από το θάνατο των μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω οξειδωτικού στρες ως αποτέλεσμα της ισχαιμίας, της λοίμωξης, ή της τοξικότητας. Το νέο πρότυπο της ΚΑδΚΕ έχει σημαντικές διαγνωστικές και θεραπευτικές επιπτώσεις.

# Βιβλιογραφία

- 1) Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–9.
- 2) Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260–9.
- 3) Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al., for the I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–67.
- 4) Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011;123:2006–13, discussion 14.
- 5) Redfield MM. Understanding “diastolic” heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:1930–1.
- 6) Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:44–52.
- 7) Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;124: 2491–501.
- 8) Jelic S, Lederer DJ, Adams T, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 2010;121:1014–21.
- 9) Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2012;14:882–6.
- 10) Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, et al. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community based study. *Circ Heart Fail* 2012;5:710–9.
- 11) Collier P, Watson CJ, Voon V, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2011;13:1087–95.
- 12) Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:861–9.

- 13) Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86:494–501.
- 14) Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 2011;124:444–53.
- 15) Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:120–8.
- 16) Lam CS, Brutsaert DL. Endothelial dysfunction: a pathophysiologic factor in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1787–9.
- 17) Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012;126:830–9.
- 18) Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387–95.
- 19) Calderone A, Thaik CM, Takahashi N, Chang DL, Colucci WS. Nitric oxide, atrial natriuretic peptide, and cyclic GMP inhibit the growth-promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts. *J Clin Invest* 1998;101:812–8.
- 20) Giannetta E, Isidori AM, Galea N, et al. Chronic Inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging. *Circulation* 2012;125:2323–33.
- 21) Falcão-Pires I, Hamdani N, Borbély A, et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation* 2011;124:1151–9.
- 22) Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev* 2003;83:59–115.
- 23) Paulus WJ. The role of nitric oxide in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2001;6:105–18.
- 24) Westermann D, Riad A, Richter U, et al. Enhancement of the endothelial NO synthase attenuates experimental diastolic heart failure. *Basic Res Cardiol* 2009;104:499–509.
- 25) Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev* 2005;10:71–8.
- 26) Chirinos JA, Segers P, Gupta AK, et al. Time-varying myocardial stress and systolic pressure-stress relationship: role in myocardialarterial coupling in hypertension. *Circulation* 2009;119:2798–807.

- 27) Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1982–9.
- 28) Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation* 2008;118:2259–67.
- 29) Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257–65.
- 30) Schwartzenberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:442–51.
- 31) Hare JM. Oxidative stress and apoptosis in heart failure progression *Circ Res* 2001;89:198–200.
- 32) Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550–8.
- 33) Lommi J, Pulkki K, Koskinen P, et al. Haemodynamic, neuroendocrine and metabolic correlates of circulating cytokine concentrations in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:1620–5.
- 34) Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005;111:879–86.
- 35) Shah SJ, Gheorghiade M. Heart failure with preserved ejection fraction: treat now by treating comorbidities. *JAMA* 2008;300:431–3.
- 36) Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, et al. Long-term follow-up of participants with heart failure in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Circulation* 2011;124:1811–8.
- 37) Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–57.
- 38) Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011;124:164–74
- 39) Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:415–26.

- 40) Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure:a preliminary report. *Circulation* 2005;112:357–63
- 41) Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–9.
- 42) Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé 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.
- 43) Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:269–79.
- 44) Fox KM. 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.
- 45) Shahin Y, Khan JA, Samuel N, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2